

# **CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE DE MAMA. VARIABLE HISTOLÓGICA DE FACTOR PRONÓSTICO**

**María López-Menéndez Arqueros**

**Bajo la dirección de:**

**Profesor Jordi Xercavins Montosa**

**Profesor Santiago Dexeus Trías de Bes**

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, y Medicina  
Preventiva.**

**Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2008.**

A mi padre, centro de mi carrera profesional, a  
quien debo todo lo que soy.

A mi madre, motor y espíritu de mi familia.

A mis hermanas, por su apoyo incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Profesor Jordi Xercavins por su ayuda y apoyo en este proyecto.

Al Profesor Santiago Dexeus, referente y padre científico, por participar activamente en mi formación.

Al doctor Pedro Barri por su respuesta siempre positiva cuando lo he necesitado.

A Rafa Fábregas quien me motivó por este tema inicialmente.

A Ramón Labastida por guiarme en mis primeros pasos como especialista.

A Alicia Ubeda, amiga y compañera incondicional en mi andadura profesional.

A M<sup>a</sup> Angela Pascual por su interés y disponibilidad en todo momento.

A Nacho Rodríguez, por hacerme entender el mundo de los números.

A Francesc Tresserra quien me facilitó el desarrollo de la investigación y conocimiento sobre el tema.

A Marta Gallostra, siempre amable y dispuesta a ayudar en mis trámites burocráticos.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1.1 Generalidades del Cáncer de Mama</b>	09
1.1.1. Aspectos generales	10
1.1.2. Epidemiología	11
A / Incidencia	11
B / Mortalidad	20
C / Supervivencia	27
1.1.3. Historia Natural y Evolución.	29
1.1.4. Factores pronóstico.	35
A / F. Epidemiológicos	38
B / F. Clínico-patológicos	39
C / F. Histológicos	41
D / F. Biológicos	43
1.1.5. Marcadores tumorales séricos	47
1.1.6. Tipos histológicos	48
<b>1.2 Carcinoma Micropapilar Infiltrante</b>	56
1.2.1. Generalidades.	56
1.2.2. Actualización del tema.	59
1.2.3. Epidemiología.	60
1.2.4. Histología.	62
1.2.5. Patogénesis.	69
1.2.6. Inmunohistoquímica.	70
1.2.7. Diagnóstico.	76
1.2.8. Diagnóstico diferencial.	83
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	89
<b>3. OBJETIVO PRINCIPAL</b>	92
<b>4. PACIENTES Y METODO</b>	94
<b>4.1</b> Introducción.	95
<b>4.2</b> Manejo de las pacientes con cáncer de mama en el Instituto Universitario Dexeus.	97
<b>4.3</b> Diseño del estudio	121
<b>4.4</b> Consentimientos Informados.	131

4.5 Métodos estadísticos .....	143
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>145</b>
5.1 Resultados del Carcinoma Micropapilar Infiltrante Puro y Mixto. ....	146
5.1.1. Características poblacionales.....	146
5.1.2. Características tumorales.....	150
5.1.3. Diagnóstico.....	151
5.1.4. Tratamiento.....	155
5.1.5. Factores pronóstico.....	157
5.1.6. Recidivas .....	160
5.1.7. Metástasis.....	166
5.1.8. Mortalidad. ....	168
5.1.9. Seguimiento .....	173
5.2 Resultados del estudio comparativo del Carcinoma Micropapilar Infiltrante vs Carcinoma Ductal Infiltrante GI y GIII. ....	176
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>183</b>
6.1. Introducción. ....	184
6.2. Desarrollo de los objetivos : .....	186
6.2.1. Características epidemiológicas del Carcinoma Micropapilar Infiltrante. ....	186
A / Generalidades .....	186
B / Cáncer de mama en el varón .....	191
C / Cáncer de mama y embarazo .....	192
6.2.2. Comportamiento del Carcinoma Micropapilar Infiltrante Puro y Mixto: variables pronósticas. ....	196
A / Proporción de CMI. ....	197
B / Factores pronóstico: RE, RP, p53, HER-2/neu, Aneuploidía, Fase S, MIB-1 .....	198
C / Factores genéticos. ....	202
D / Afectación ganglionar. ....	202
E / Ganglio centinela. ....	206
6.2.3. Características clínicas y diagnóstico por la imagen del Carcinoma Micropapilar Infiltrante. ....	207
A / Características clínicas .....	207
B / Diagnóstico por la imagen.....	207
C / Sistema Bi-Rads .....	211
D / Terapéutica .....	212

6.2.4. Estudio comparativo del Carcinoma Micropapilar Infiltrante y el Carcinoma Ductal Infiltrante G1 y G3. ....	212
6.2.5. Pronóstico del Carcinoma Micropapilar Infiltrante.....	214
A / Introducción .....	214
B / Supervivencia global; índice de recidiva, de metástasis y mortalidad del CMI Puro y Mixto. ....	216
C / Evolución pronóstica comparativa del CMI frente al CDI G3. ....	221
<b>6.3. Reflexiones finales del Carcinoma Micropapilar Infiltrante. ....</b>	<b>222</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>224</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>229</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA**

### **1.1.1. ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER DE MAMA**

El cáncer de mama es un problema sanitario y social de primer orden a nivel mundial. Aunque si existe algún tumor de los analizados por Sanidad que permite cierto grado de optimismo, éste es sin duda el cáncer de mama en las mujeres.

Es el tumor maligno más frecuente de la mujer en países desarrollados y representa casi el 30 % de todos los cánceres que se diagnostican (1).

Es la primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino (2).

En Estados Unidos representa un tercio de los casos nuevos de cáncer (3), diagnosticándose unos 212.000 nuevos casos anuales (4). En la población estadounidense, se ha establecido que la probabilidad, al nacimiento, de desarrollar cáncer de mama es 1 de cada 8 (2); presentando una incidencia ajustada por edad de 143 por cada 100.000 habitantes (4).

En la Unión Europea, el cáncer de mama ocupa el primer lugar dentro de las neoplasias malignas (5).

España presenta una de las tasas más bajas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama de la Unión Europea. Es el tumor maligno más frecuente en la población femenina española y su impacto es notable. Se diagnostican cada año unos 16.000 cánceres de mama, con una tendencia al alza que viene de al menos un par de décadas (2,4).

La incidencia y mortalidad muestran una tendencia creciente en las últimas décadas, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos.

Este fenómeno se podría explicar por el incremento en la proporción de mujeres de mayor edad, el aumento de su detección, los cambios en la dieta y el retraso en la edad del primer embarazo (6).

Todas estas circunstancias están ligadas a una mejoría en el nivel socioeconómico de la población, por lo que es de esperar que, el incremento en la expectativa de vida aumentará la probabilidad de incidencia del cáncer de mama (7).

Se han estudiado diversos *factores de riesgo* asociados al desarrollo de un cáncer de mama, pero ninguno de ellos ha servido para establecer una estrategia efectiva en la prevención primaria, a pesar de la magnitud del problema. La identificación de los factores de riesgo y el conocimiento de la oncogénesis de la mama, ayuda a la detección de los grupos de alto riesgo, facilitando el estudio de cribado poblacional y la selección de nuevas líneas terapéuticas, con posibilidad de quimioprevención.

El estudio de los *factores pronóstico* seleccionaría a los subgrupos de mujeres candidatas a recibir una alternativa terapéutica 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, 1896 George Beatson comunica su teoría de la hipótesis de la **dependencia hormonal** del cáncer de mama (8,9). Recientemente la identificación del **BRCA1** y **BRCA2** nos ha permitido ampliar los conocimientos sobre el cáncer de mama familiar. Y en esta línea, han sido múltiples los esfuerzos por encontrar factores que estén implicados en el pronóstico de esta neoplasia.

Con el objetivo de detectar en estadios precoces del cáncer de mama, se han desarrollado campañas de cribaje poblacional, basadas en la realización de mamografías en mujeres asintomáticas, a partir de una determinada edad.

Con estas campañas de cribaje “screening” general de la población de riesgo (mujeres mayores de 40 años) y el aumento global de las mamografías, se ha producido un incremento progresivo de casos diagnosticados en fase preinvasiva o carcinoma ductal in situ; lo que mejora el pronóstico de la situación (10).

La técnica diagnóstica básica de estas campañas (“*gold standard*”) ha sido la mamografía. La cual demostró con su cribaje, un descenso de la mortalidad en un 25-30 % en las mujeres de más de 50 años a partir de 1992; y probablemente un efecto beneficioso en las mujeres entre 40 y 50 años (11,12).

Se van desarrollando nuevas tecnologías para el diagnóstico por imagen de la mama, ecografía doppler, ecografía en 3-D, resonancia magnética (RM), punción guiada por ecografía ó RM; todas ellas complementan y precisan el diagnóstico de las lesiones mamarias.

Los cánceres con mejor pronóstico, en general, con más del 70 % de supervivencia a los 5 años, son los de labio, testículo, vejiga, melanoma, linfoma Hodking, mama y útero (13).

### **1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

#### **INCIDENCIA**

Se entiende por incidencia, el número de veces en que se produce un determinado evento, registrado en una población estudiada, durante un periodo

de tiempo concreto. Esta información es recogida rutinariamente por los registros del cáncer nacional e internacional. Puede ser expresada en números absolutos de casos por año ó como un porcentaje por 100.000 habitantes-año (14).

Considerando ambos sexos, el cáncer más frecuente es el colorrectal (aproximadamente 26.000 nuevos casos al año), seguido del de pulmón (19.000), mama (16.000), vejiga (14.500) y próstata (13.500). En el sexo masculino los cánceres más frecuentes son (por este orden) el de pulmón, próstata, colorrectal y vejiga (1).

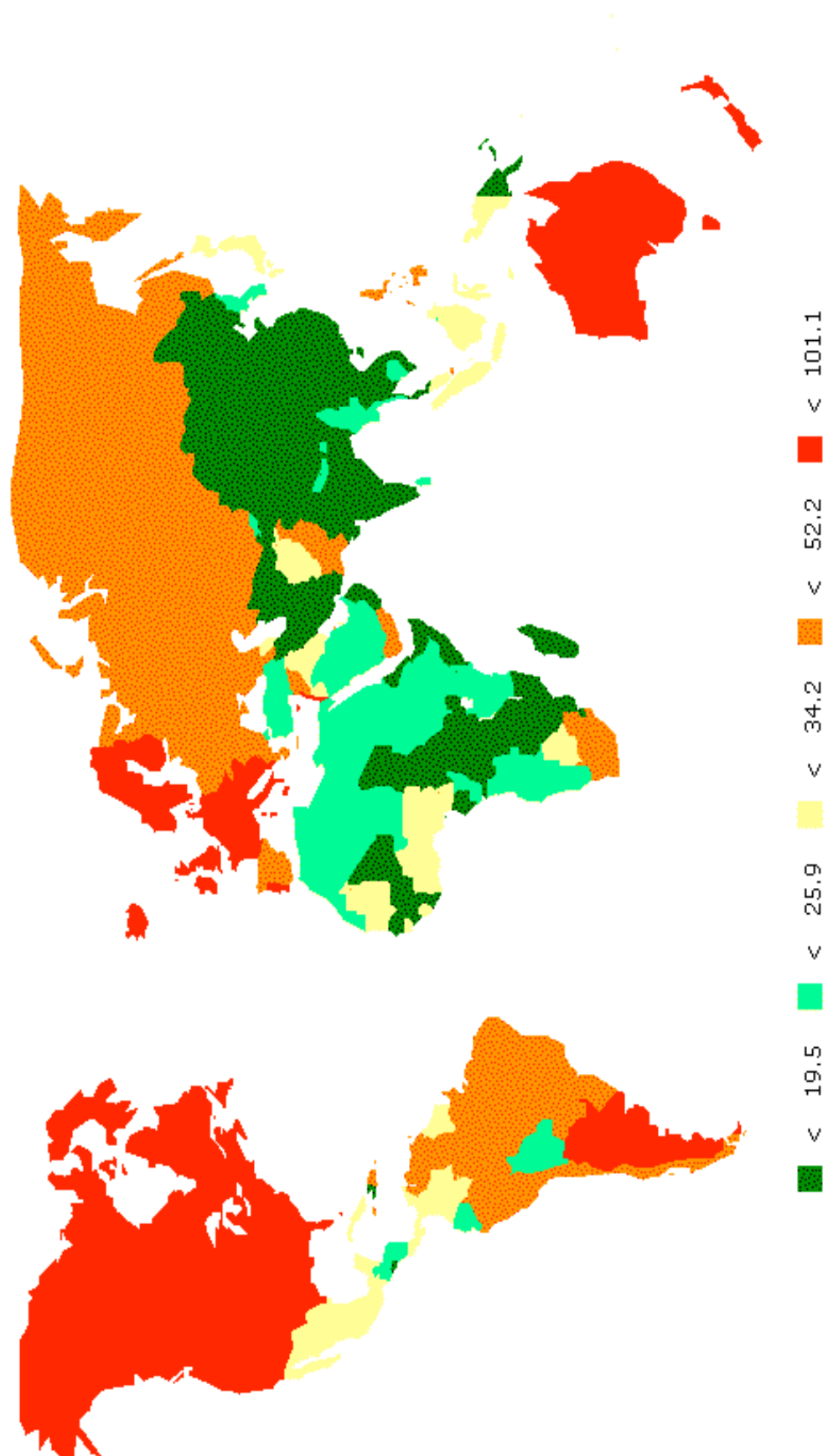
El cáncer de mama ocupa el primer lugar en las mujeres de países industrializados, seguido del cáncer colorrectal y los ginecológicos (cuerpo uterino, cérvix y ovario) (1). En los países latinoamericanos y africanos ocupa el segundo lugar, detrás del cáncer de cérvix uterino; y en los países asiáticos es también el segundo, precedido del cáncer gástrico.

A lo largo de la vida, un 8-9 % de mujeres desarrollará cáncer de mama, cifra que lo convierte en uno de los cánceres más frecuente entre el sexo femenino (15). Cada año se diagnostican más de un millón de casos de cáncer de mama. Las poblaciones con mayor riesgo se encuentran en Europa, América del Norte y Australia, mientras que las de bajo riesgo se encuentran en el sureste de Asia (4,16). De hecho, la incidencia oscila entre 19/100000 mujeres en Asia, y 54 y 77/100000 para Gran Bretaña y Estados Unidos, respectivamente. (4,17). (Fig 1 y Tabla 1).

Datos de la Unión Europea indican que la incidencia varía entre 55/100000 mujeres en España y 86/100000 en los Países Bajos (4,16).

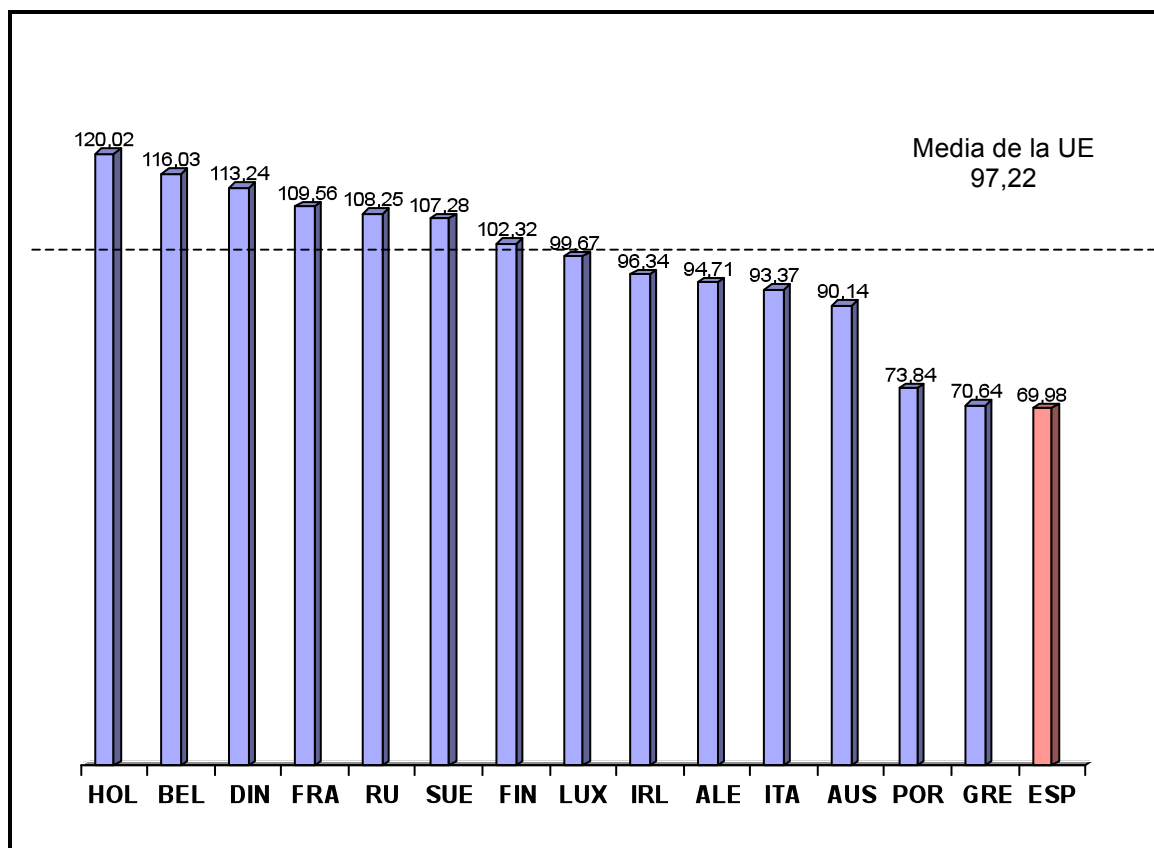
Continentes/País	Incidencia			Prevalencia	
	Casos	Tasa bruta	ASR(W)	1-año	5-años
<b>América del Norte</b>	<b>229631</b>	<b>141.9</b>	<b>99.4</b>	<b>230990</b>	<b>1058170</b>
 Canadá	19540	124.0	84.3	19590	89439
 Estados Unidos de América	209995	143.8	101.1	211400	968731
<b>Asia del Este</b>	<b>167525</b>	<b>22.9</b>	<b>20.6</b>	<b>145740</b>	<b>598899</b>
 China	126227	20.1	18.7	107198	426057
 Japón	32245	49.6	32.7	31651	146847
 República democrática de Corea,	2388	21.3	20.4	2069	7824
 República de Corea	5511	23.5	20.4	4765	17941
 Mongolia	64	5.0	6.6	57	230
<b>Europa del Sur</b>	<b>72458</b>	<b>97.8</b>	<b>62.4</b>	<b>71949</b>	<b>318591</b>
 Bosnia Herzegovina	1622	79.2	58.9	1598	6983
 Croacia	2311	96.3	62.1	2277	9846
 Grecia	4543	84.4	51.6	4478	19333
 Italia	36634	124.2	74.4	36647	164067
 Malta	231	116.7	76.1	226	975
 Portugal	4309	82.8	55.5	4256	18265
 Serbia y Montenegro	4342	82.3	58.4	4277	18636
 España	15855	77.8	50.9	15753	69993
<b>Europa del Norte</b>	<b>62425</b>	<b>128.8</b>	<b>82.5</b>	<b>58938</b>	<b>248092</b>
 Dinamarca	3879	144.2	88.7	3792	16027
 Estonia	546	75.2	47.7	515	2042
 Finlandia	3609	136.4	84.7	3559	15725
 Islandia	162	114.9	90.0	162	712
 Irlanda	1874	96.2	74.9	1834	7924
 Lituania	1106	57.0	38.5	1086	4700
 Noruega	2598	114.5	74.8	2563	11057
 Suecia	6583	148.1	87.8	6551	29186
 Reino Unido	40928	135.5	87.2	37954	156741

**Tabla 1. Tasas de incidencia de cáncer de mama en diferentes países (4).**



**Fig 1. Distribución mundial de la incidencia de cáncer de mama ajustada por edad por 100.000 habitantes (4).**

De los 16.000 nuevos casos que se diagnostican al año en España, colocan a nuestro país en uno de los mejores lugares de la Unión Europea, por debajo de la media de nuestros vecinos. (Fig. 2).



**Fig 2. Incidencia del cáncer de mama en las mujeres de la UE (1997). Tasas ajustadas por 100.000. ([www.elmundo.es](http://www.elmundo.es))**

En España, en los últimos años se está observando una disminución en la mortalidad por cáncer de mama, aunque la incidencia de neoplasia mamaria aumenta en muchas áreas geográficas.

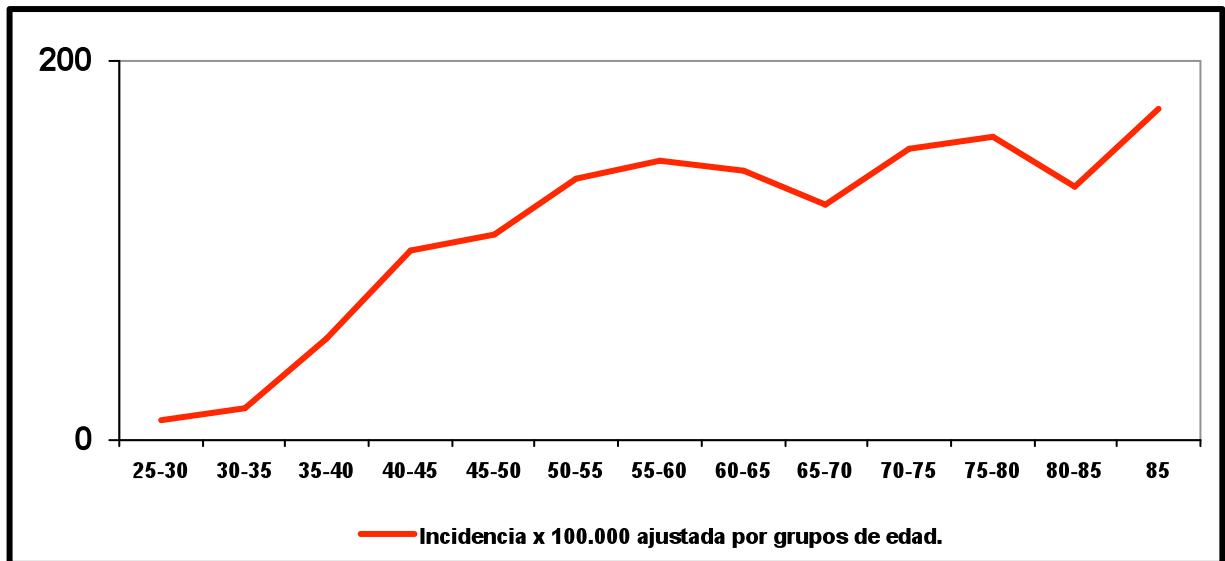
En Cataluña, y concretamente en un estudio realizado en los últimos veinte años, en Tarragona y Gerona (2); se refleja el incremento en la incidencia de cáncer de mama de 53,9 casos por 100.000, en el periodo de 1980-1984, a un 83,9 casos por 100.000, en el periodo 1997-1999. Representando un incremento del 2,2 % (4). Así, la probabilidad de desarrollar esta neoplasia ha pasado de 1 de cada 14 mujeres para el periodo de 1994 a 1996, a 1 de cada 11 en el de 1998-2001 (2). Con una incidencia de 77,8 por 100.000 habitantes (4).

Datos recogidos por IARC (Internacional Agency of Cancer Register), indican que las tasas ajustadas en distintas provincias españolas muestran un ascenso como se expresa a continuación (Tabla 2)

La probabilidad actual de que una mujer desarrolle cáncer de mama antes de los 75 años se aproxima al 7 %. Esto significa que 1 de cada 19 mujeres padecerá dicha neoplasia antes de esta edad.

La incidencia varía según la edad de las pacientes; aumenta rápidamente durante la cuarta década de la vida y continúa aumentando posteriormente, pero de forma más lenta, en la quinta, sexta y séptima décadas de la vida. (Fig. 3).





**Fig.3. Tendencia de incidencia del cáncer de mama asociada a la edad.**

En un estudio realizado en dos hospitales españoles (10), se compararon las poblaciones de dos periodos: uno 1990-1993 y el otro del 1994 al 1997, se observó un aumento de estadios I al diagnóstico (de 17,6% a 24,3 %), se incrementaron las cirugías conservadoras en este estadio (de 20,2 % a 32,7 %); disminuyeron las recidivas del 36,3 % al 22,5 %, y finalmente se observó un aumento en la supervivencia a los nueve años del 63,2 al 70,1 %.

	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
<b>GRANADA</b>	39,78	38,39	37,78	42,2	38,97	44,84	46,27	44,05	40,41	47,22	49,00	53,93	55,69	53,06	
<b>TARRAGONA</b>			36,76	32,06	34,84	37,39	37,88	37,76	37,2	40,58	49,29	45,19	44,48	45,97	43,79
<b>ZARAGOZA</b>	48,33	46,18	43,37	53,36	50,02	51,52	53,33	56,07	54,84	48,39	62,93	57,59	55,78	61,6	57,84
<b>MURCIA</b>	41,87	41,49	38,99	41,71	43,00	38,01	43,88	39,07	42,45	56,31	50,91	51,93	58,41	51,93	52,84

**Tabla 2. Incidencia de cáncer de mama ajustado por edad (mundial) en diferentes provincias españolas (18), desde 1983 hasta 1997.**

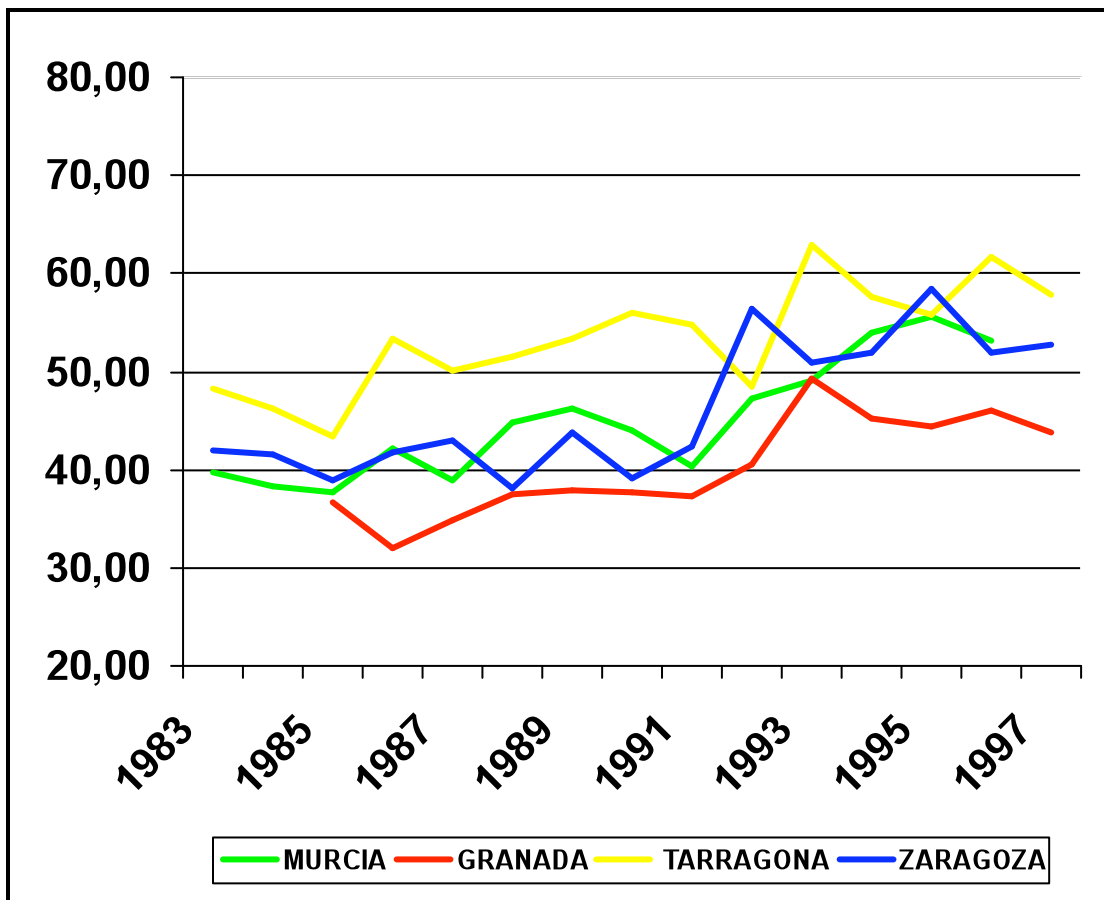
Concluyen diciendo que estos resultados son consecuencia de la implantación de los programas de cribado y el descubrimiento de nuevos tratamientos.

Algunos autores (18) han señalado que la incidencia también varía según la raza, dado que en Estados Unidos la tasa es más elevada en mujeres caucásicas que en afroamericanas, aunque la mortalidad es más elevada en estas últimas.

La tendencia de la incidencia, en estudios epidemiológicos estadounidenses, revela que existe estabilización y /o ligero descenso; sin embargo, en nuestro país, los últimos análisis demuestran un leve y progresivo ascenso. (Fig. 4 y Tabla 3) (19).

PROVINCIA	AÑO	INCIDENCIA
NAVARRA	1973	34,27 ‰
	1997	63,39 ‰
MURCIA	1983	39,78 ‰
	1996	53,06 ‰
GRANADA	1985	36,76 ‰
	1997	43,79 ‰
TARRAGONA	1983	48,33 ‰
	1997	57,84 ‰
ZARAGOZA	1983	41,87 ‰
	1997	52,84 ‰

**Tabla 3. Incidencia ajustada por edad en diferentes provincias españolas (15).**



**Fig. 5. Gráfico de incidencia de distintas provincias españolas ajustada por edad (mundial). (14)**

### MORTALIDAD

Es el número de muertes ocurrido en una población determinada en un periodo de tiempo dado.

Puede ser expresada en números absolutos de muertes por año ó por un porcentaje por cada 100.000 habitantes-año.


























La mortalidad se mide por el índice de mortalidad estandarizada, que refleja la proporción entre el número de muertes observadas en una población y el número de muertes esperadas en dicha población. Las muertes que se esperan se calculan clasificando el grupo en estudio según variables demográficas, como la edad, sexo o raza; y se obtienen las muertes esperadas

de cada tipo, multiplicando el número de individuos que hay en el grupo en estudio en ese tipo, por el índice de muertes de ese tipo específico en una población estándar de referencia (1).

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte en las mujeres a nivel mundial, seguido de los colorrectales y ginecológicos (útero, cérvix y ovario). La tasa de mortalidad se acerca a las 400.000 personas por año (20).

Mientras que las tasas de incidencia aumentan en todos los registros, las tasas de mortalidad se mantienen; ello es debido sin duda a los diagnósticos cada vez más precoces y al mejor resultado de los tratamientos (1,4).

En Europa, la tendencia global de la mortalidad es ligeramente ascendente, sobretodo en los países mediterráneos, donde la tasa de mortalidad fue de 33 /100.000 mujeres, correspondiendo al 18,1 % de la población. Siendo España uno de los países de menor mortalidad (15,9/100.000) junto con Grecia (15,4) frente a países como Malta (29,6), Dinamarca (27,8), Irlanda (25,5) y Gran Bretaña (24,3) que presentan los mayores tasas (4). (Tabla 4).

Continente/País	Mortalidad		
	Casos	Tasa Bruta	ASR(W)
<b>Northern America</b>	<b>48239</b>	<b>29.8</b>	<b>19.2</b>
 Canadá	5305	33.7	21.1
 Estados Unidos de América	42913	29.4	19.0
<b>Asia del Este</b>	<b>47866</b>	<b>6.5</b>	<b>5.8</b>
 China	36630	5.8	5.5
 Japón	9178	14.1	8.3
 República democrática de Korea	517	4.6	4.4
 República de Korea	1201	5.1	4.4
 Mongolia	31	2.4	3.5
<b>Europa del Sur</b>	<b>24617</b>	<b>33.2</b>	<b>18.1</b>
 Albania	300	19.4	20.7
 Bosnia - Herzegovina	600	29.3	20.7
 Croacia	841	35.0	20.0
 Grecia	1569	29.2	15.4
 Italia	11345	38.5	18.9
 Malta	94	47.5	29.6
 Portugal	1542	29.6	17.0
 Serbia y Montenegro	1729	32.8	21.2
 España	5914	29.0	15.9
<b>Norte de Europa</b>	<b>19789</b>	<b>40.8</b>	<b>22.6</b>
 Dinamarca	1390	51.7	27.8
 Estonia	252	34.7	20.4
 Finlandia	838	31.7	17.4
 Islandia	43	30.5	19.6
 Irlanda	688	35.3	25.5
 Lituania	549	28.3	17.6
 Noruega	726	32.0	17.9
 Suecia	1516	34.1	17.3
 Reino Unido	13303	44.0	24.3

**Tabla 4. Tasas de mortalidad de diferentes países (4).**

Si se desglosa por grupos de edad, este aumento se produce en mujeres mayores de 65 años, mientras que en las más jóvenes (15-44 años) la tasa de mortalidad baja ligeramente con la excepción de países como Alemania, España, Grecia y Portugal, en los que ha aumentado (5,12).

Un estudio publicado recientemente (21), reflejaba el descenso de la mortalidad en 38 países de la Unión Europea entre 1970 y 2000. Después de 1989 se observó un patrón favorable de descenso de tasas, de 21,4/100.000 en 1990 a un 18,9 en el 2000. Obteniendo una disminución del 2,1 % de 1995 al 2000. Países del Norte de Europa y algunos del Centro y Sur, como Alemania, Polonia, República Checa, Austria, Suiza, Italia y España han mostrado un descenso en los porcentajes de mortalidad. Los descensos fueron mayores en mujeres por debajo de los 50 años, aproximadamente en un 20%. Donde se observaron los resultados más desfavorables fue en Francia, Grecia, Portugal y muchos de los países del este. En Rusia, el incremento de la tasa de mortalidad pasó del 16,1 al 17,3 /100.000, lo que representa un incremento del 7,5 % en los últimos 5 años.

En Estados Unidos, las tasas de mortalidad son más elevadas en las áreas urbanas que en las rurales, y más en el noreste que en el sur. Estas variaciones geográficas (que se observan tanto para la incidencia como para la mortalidad) irían más a favor de factores ambientales que genéticos, como causantes del cáncer de mama (6). En general, EEUU presenta una incidencia aproximada en el año 2000, de 209.995 casos anuales, con una tasa de mortalidad del 29,4 /100.000 (42.913 muertes anuales) (18). (Fig. 5).

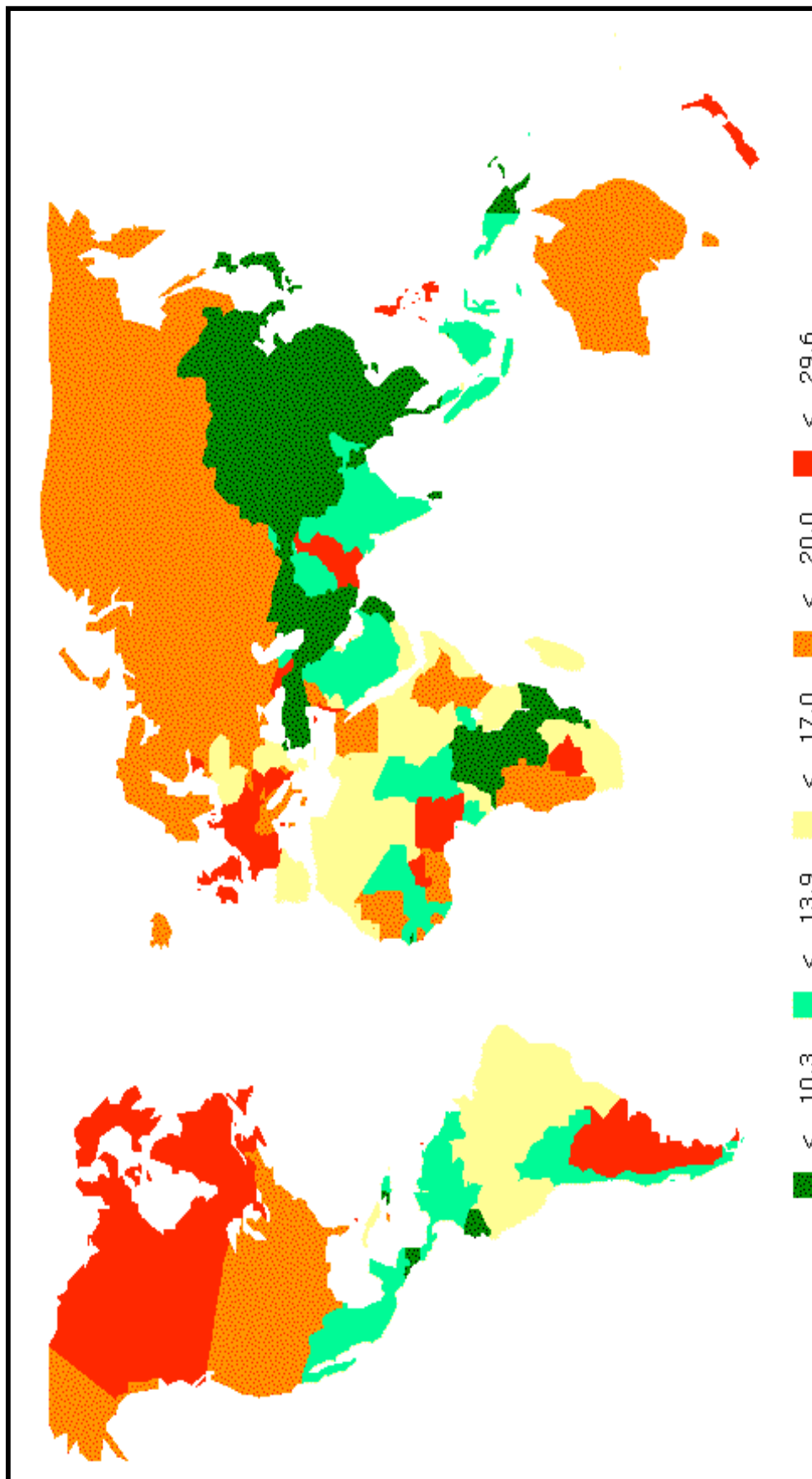


Fig 5. Distribución mundial de la mortalidad del cáncer de mama, ajustada por edad por cada 100.000 habitantes (4).



En España, el descenso más acusado de la mortalidad es el registrado en Navarra, donde las muertes por cáncer de mama han ido reduciéndose un 8 % al año, desde 1995 (frente al 2 % de la media nacional). Precisamente, esta es la comunidad autónoma que primero implantó un programa de diagnóstico precoz por mamografía, en 1990. Un año después se sumo Asturias; seguida, de Castilla-La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia, en 1992. Más recientes son los programas de Extremadura (1998), Madrid y Canarias (ambas en 1999) (18).

Si consideramos los datos entre 1993 y 1997, recogidos en el CI5, vol VIII, se observan diferencias entre las distintas provincias españolas. La provincia en la que se registra mayor número de muertes por cáncer de mama es Asturias (1895 casos), y se reflejan tasas de mortalidad entre 32 y 33/100.000 en Granada y Tarragona, respectivamente, y 42 /100.000 en Mallorca y Albacete. (Tabla 5).

<b>Provincias</b>	<b>Casos</b>	<b>Mortalidad (‰)</b>
Albacete	639	42
Asturias	1895	39
Canarias	1494	36
Cuenca	375	35
Gerona	782	37
Granada	1255	32
Mallorca	1049	42
Murcia	1468	37
Navarra	1227	36
Tarragona	1342	33
Zaragoza	1763	41

**Tabla 5. Casos de cáncer de mama y tasas de mortalidad en referencia a los casos registrados en el periodo 1993-1997, en dicha provincia (18).**

Datos recogidos en el año 2000 del Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer, del Centro Nacional de Epidemiología, reflejan que en España murieron ese año 5914 mujeres por cáncer de mama, con una edad media de 66,19 años, lo que refleja una tasa de mortalidad ajustada por 100.000 mujeres (población estándar europea) del 29,00 ‰ (4,20).

Un grupo de epidemiólogos del Instituto Catalán de Oncología realizaron un estudio de la tendencia de la mortalidad, en el periodo del 1977 al 2001, y la proyección de mortalidad de futuro del 2002 al 2016. En los resultados se observa un incremento en la mortalidad durante el periodo de 1977 a 1991, en

un 2,18 %; para experimentar un descenso brusco a partir de 1992. Las proyecciones de futuro demostraron un incremento en la mortalidad del 10 al 40 % en mujeres de más de 50 años, para el periodo del 2002 al 2016. La explicación a esto la encontraban en el efecto de la edad, inmigración en España y el incremento de la incidencia del cáncer de mama. Concluyen afirmando que, el descenso de la mortalidad a partir del 1992, se atribuye al diagnóstico precoz del cáncer de mama y a la eficacia de los tratamientos. El riesgo al nacimiento, antes de 1952, era mayor que después de dicho año. El screening en España y la introducción de nuevos tratamientos en los últimos años, podrían modificar la tendencia de la mortalidad en un futuro. Por ello, estudios de previsiones de futuro deberían considerar estos nuevos factores en la historia natural del cáncer de mama (12).

## SUPERVIVENCIA

La supervivencia es definida como la probabilidad de sobrevivir, desde el diagnóstico de la enfermedad, expresada en tiempo (1, 3 ó 5 años de supervivencia). La *supervivencia observada* puede estar influenciada por la muerte, motivada por la neoplasia en sí o por otro motivo. Por ello, normalmente, se calcula la *supervivencia relativa*, un ratio entre la supervivencia observada en el grupo de pacientes y la esperada en una población estándar, que reúne características similares a la muestra, teniendo en cuenta múltiples factores que pueden interferir en la evolución (1).

El proyecto EUROCARE (European Cancer Registries Study on Cancer Patients Survival) es un estudio colaborativo internacional sobre la supervivencia en pacientes oncológicos en Europa. Es un análisis multivariable

de los datos poblacionales de 67 registros, localizados en 22 países europeos, con un total de 119.139 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en Europa. Los resultados del último estudio EUROCORE-3 abarca la supervivencia hasta 1999 y fue publicado en el 2003 como un monográfico en el Anual de Oncología (volumen 14, suplemento 5).

El estudio EUROCORE (22) refleja la amplia variabilidad en la supervivencia. Los resultados observados indican que, 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 (62%) e Inglaterra (64%) (19).

Las mujeres con edades entre 40 y 49 años tenían una supervivencia más elevada en todos los países a lo largo de todo el estudio.

En Europa, las tasas de supervivencia relativa a los 5 años oscilan entre el 60% y el 70% (23).

Comparando datos internacionales (24), la supervivencia observada al año se sitúa alrededor del 90%, pero a partir de los 5 años se constatan diferencias que oscilan entre el 40% en la India y el 78% en Estados Unidos.

La probabilidad de supervivencia también varía según la extensión del tumor en el momento del diagnóstico. Cuando el tumor está en fase local, la probabilidad de supervivencia a los 5 años va del 68% en la India al 93% en Estados Unidos, y en fase de tumor diseminado va del 5% en un estudio español al 18% en Estados Unidos (24).

Datos recogidos en el Institut Universitari Dexeus (Barcelona) en una serie de 409 pacientes sometidas a tratamiento conservador, indicaban que la supervivencia global a los 5 años era del 93%, a los 10 años del 88%, y a los

12 años del 86%; y la supervivencia libre de enfermedad era del 80,67 y 62%, respectivamente, para los mismos periodos (25).

Según otras referencias, el pronóstico del cáncer de mama también depende de su estadio, así se recogen tasas de supervivencia a los 5 años que varían entre el 84% en mujeres diagnosticadas en un estadio I y el 18 % en estadio IV (10,26).

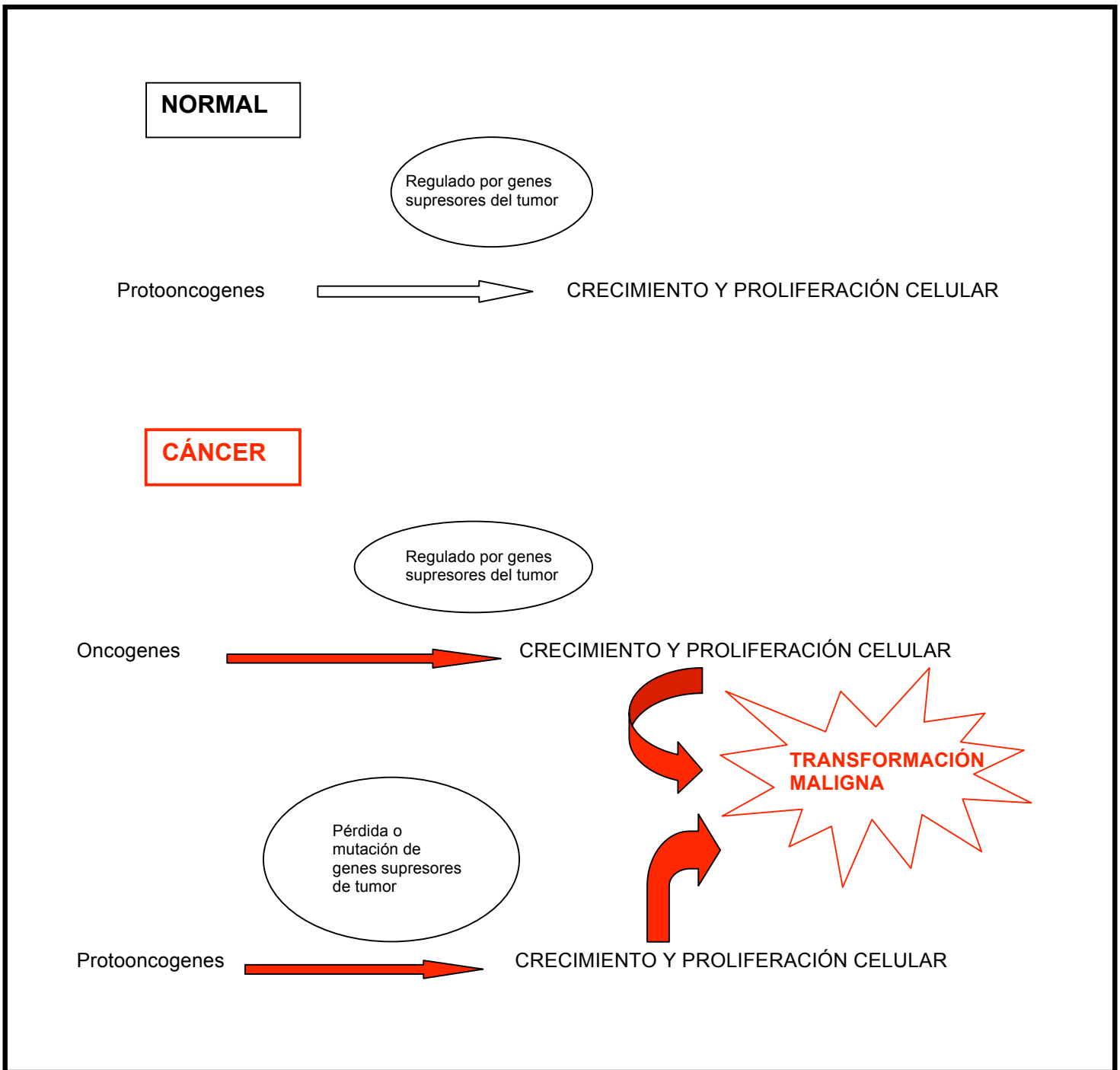
### 1.1.3. HISTORIA NATURAL Y EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.

En el desarrollo de una célula tumoral han de producirse dos sucesos:

- que se lesione el DNA o que esté alterado por mutaciones hereditarias;
- que no sea reparado y/o se repare mal.

Pero “per sé”, dicha célula aislada no desarrollará un tumor, a no ser que se multiplique.

Los **oncogenes** controlan el crecimiento celular normal, pero si dichos oncogenes están dañados o lesionados, darán lugar a un crecimiento celular anormal. En el control celular también están implicados los **genes de supresión** tumoral, cuya función es inhibir el crecimiento de células anómalas; dichos genes también pueden presentar taras, dando lugar a una expresión proteica anómala. (Fig.6)



**Fig 6. Esquema general de los mecanismos de oncogénesis por activación y mutación de protooncogenes o por pérdida de genes supresores tumorales.**

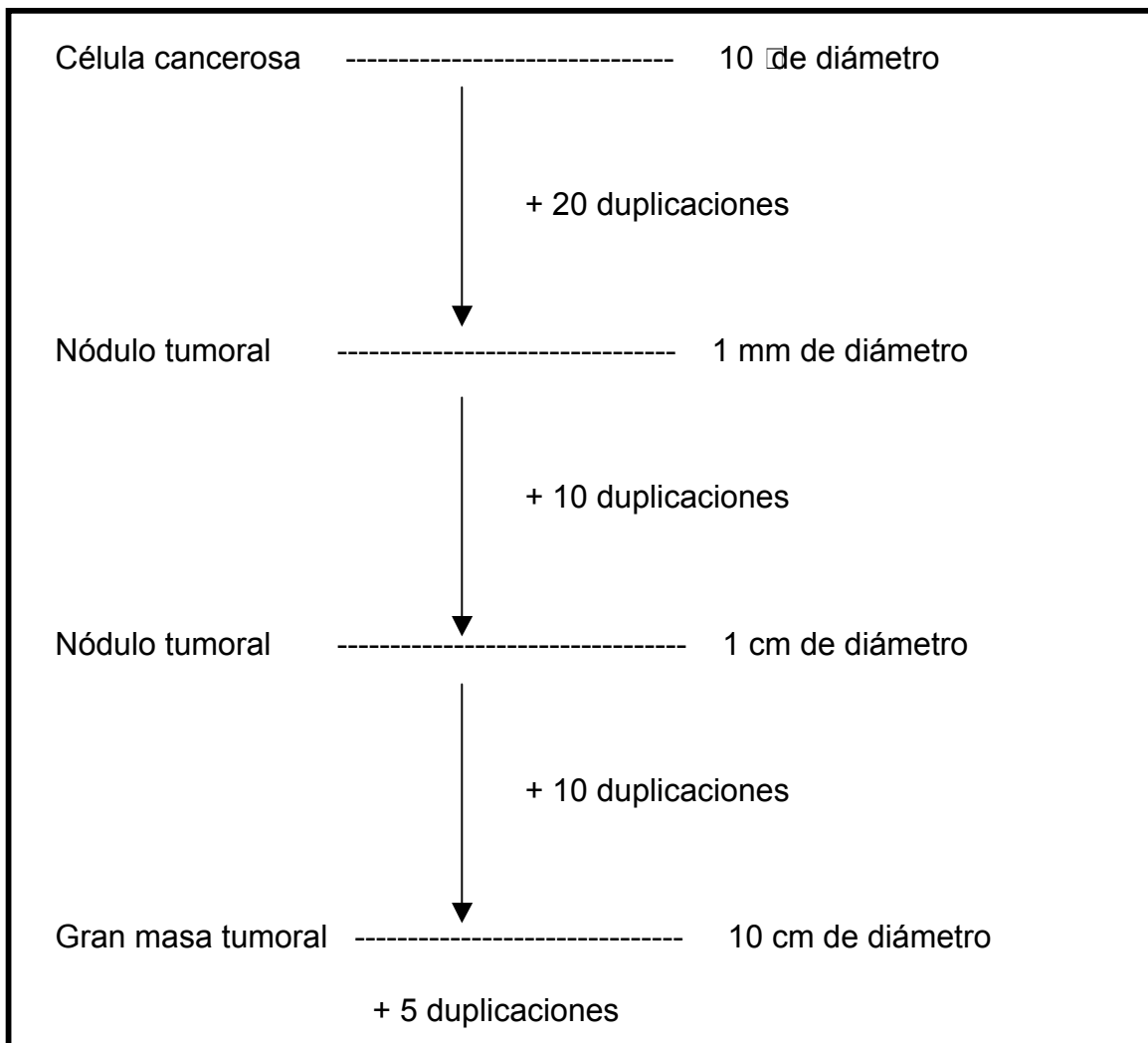
Se han desarrollado muchas hipótesis que explican el crecimiento del cáncer de mama, pero todas ellas están en controversia.

La tasa de crecimiento tumoral más utilizada es la del tiempo que tarda un

tumor en doblar su diámetro, que equivaldría a aumentar su volumen 8 veces (27,28,29).

Existen dos modelos para la demostración de crecimiento que reportan un mayor peso.

Uno es el *modelo exponencial de crecimiento*, que describió **Collins** en 1956 (28), basado en una división celular constante en el tiempo. Según el cual, una única célula tumoral puede dar lugar en 20 divisiones celulares a una lesión de 1 mm de diámetro; y con otras 10 divisiones alcanza un kilogramo de peso de tejido tumoral. (Fig 7).



**Fig. 7. Crecimiento tumoral a partir de una célula única (186)**

Y el otro, el modelo Gompertziano (30,31), donde la constante de *crecimiento disminuye de forma exponencial*, es decir, a medida que la masa tumoral aumenta, el tiempo para doblar su tamaño va siendo más largo progresivamente. Dicho modelo fue descrito inicialmente por Benjamín **Gompertz** en 1825, quien observó que los cánceres preclínicos progresaban más rápidamente que los cánceres clínicos, los cuales alcanzaban una meseta de crecimiento.

Se puede estimar el intervalo entre la lesión mamográficamente detectable y la clínicamente palpable, mediante los datos obtenidos de programas mamográficos de cribaje (32); dicho intervalo se encuentra entre 1,3 y 2,4 años (27).

Los recientes conocimientos sobre biología tumoral y cinética molecular, permiten afirmar, que el cáncer de mama no es una enfermedad localizada, sino una enfermedad potencialmente sistémica ya desde el inicio.

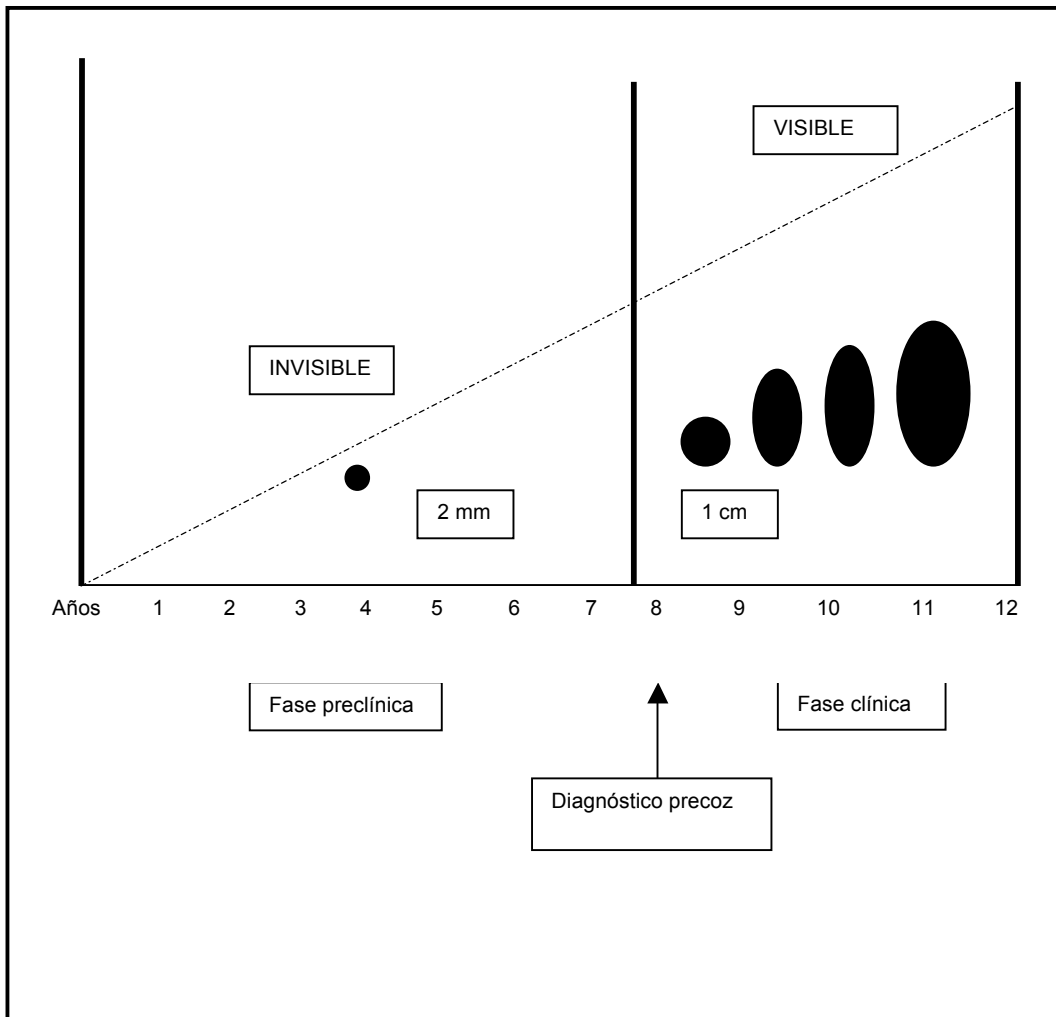
Son muy pocas las series publicadas sobre pacientes, con cáncer de mama no tratadas, que permitirían evidenciar qué ocurriría, dejando la enfermedad a su evolución natural. Una de estas series es la inglesa, del Middlesex Hospital. Bloom (33) describió un grupo de 250 pacientes visitadas en este hospital, entre 1805 y 1933, a las que no se les realizó tratamiento alguno (las pacientes no eran admitidas en el hospital en los estadios iniciales del cáncer de mama, y sólo se incluían si existía diagnóstico histológico). Aproximadamente el 25% de



las pacientes vivas al inicio de un año de seguimiento, habían muerto al final del mismo, manteniéndose esta tasa constante.

Con estudios como éste, se ha podido esbozar lo que sería la evolución espontánea de la enfermedad.

En el caso del cáncer de mama, lo más probable es que la mujer, con una edad comprendida entre los 45 y 55 años, consulte por un “bulto” que se ha notado en la mama, sin dolor, de consistencia firme, que no puede delimitar bien y del tamaño de una aceituna ó nuez, y raramente retrae el pezón. Pasados 6 meses, el nódulo se ha duplicado y se adhiere a la piel retrayéndola, frecuentemente. Al cabo de *un año*, puede aparecer un ganglio linfático axilar y el nódulo provoca una inflamación en la dermis de la mama, estando firmemente adherida a pared torácica. Transcurridos *varios meses*, la piel se ulcera, existe un mazacote axilar y ya hay signos de evidencia metastásica (pulmonar, ósea), que se suele asociar a la presencia de una adenopatía supraclavicular. Poco a poco se va deteriorando el estado físico de la mujer, anorexia, caquexia, pérdida de la actividad física, y complicaciones sobreañadidas, como infecciones, típicamente bronconeumonías, que resultan ser terminales, al asociarse con las metástasis pulmonares y la inmovilización en cama por el deterioro general y las metástasis óseas (34). (Fig 8)



**Figura 8. Historial natural del cáncer (186).**

Se ha discutido mucho sobre el concepto de curación del cáncer de mama, aplicando los siguientes criterios:

- \* **Curación clínica individual:** aparente erradicación clínica de la enfermedad para un sujeto determinado individual.
- \* **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.
- \* **Curación personal:** un paciente vive sin clínica de la enfermedad y muere por otras causas.

#### 1.1.4. FACTORES PRONÓSTICO

##### INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de factores pronóstico, nos estamos refiriendo a una serie de características clínicas, morfológicas o biológicas que influyen en la evolución de una enfermedad; y en el caso del cáncer de mama, también en la supervivencia de la persona que lo padece. Así, por sí solo o en combinación de otros factores, es capaz de dar información sobre la evolución clínica de la paciente. Por definición, los factores de pronóstico, para ser consideradas como tales, deben cumplir ciertos requisitos (35):

1. Proporcionar un valor predictivo independiente y significativo, que pueda establecerse fácilmente mediante tests clínicos.
2. La determinación debe ser reproducible y poder ser sometida a un control de calidad; es decir, su cuantificación ha de ser estandarizable.
3. Los resultados deben poder ser interpretados fácilmente por el clínico y presentar implicaciones terapéuticas.

Pero en el caso de neoplasias, todos estos factores están interrelacionados entre sí, y es difícil independizarlos en su comportamiento. Por ello, tiene especial importancia la experiencia del profesional, que debe individualizar cada caso en función de las características que rodean a esa paciente.

En la evaluación de un factor como pronóstico, se debe realizar un estudio inicial denominado **estudio piloto**, para verificar su validez como factor, y posteriormente; en un **estudio de confirmación** se obtendrán conclusiones con repercusión clínica. En el diseño de dicho estudio hay que valorar

parámetros como la muestra necesaria, la metodología a utilizar, el tipo de análisis estadístico aplicado, la influencia de posibles factores de sesgo, analizar en conjunto con otros factores pronósticos ya conocidos y finalmente los resultados deben ser reproducidos por otros investigadores, previo a la aplicación clínica (36).

En todas las neoplasias, existen unos factores comunes, independientemente del órgano afecto, que van a determinar a priori, el comportamiento de ese tumor. Dichos factores son el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, ambos se recogen en clasificaciones TNM (37) u otros sistemas de estadificación (38).

Pero en el cáncer de mama, se sospechan otros factores involucrados en el pronóstico de estas pacientes. Esto es debido a que a veces, nos encontramos ante dos casos con características de extensión similar y el comportamiento que presentan, en cuanto a supervivencia y evolución de la enfermedad, es muy variable. Estos factores asociados son básicamente inmunológicos y morfológicos. Es por ello que, al explicar a la paciente el pronóstico de su enfermedad, hemos de estudiar, además de los factores de extensión, estos factores secundarios. Y así, individualizar el tratamiento para cada caso, en función de la presencia de los diversos parámetros involucrados. Hay que tener en cuenta, que sólo un 30% de los cánceres pueden ser atribuibles a factores de riesgo conocidos (39).

Lo ideal sería poder calcular el riesgo para cada paciente, pero ello podría conllevar un sesgo, por el desconocimiento de la interacción entre dichos factores.

Diferenciamos cuatro grandes grupos de factores pronóstico: Epidemiológicos, Clínico-Patológicos, Histológicos y Biológicos.

1. F. EPIDEMIOLOGICOS: raza, sexo, edad, antecedentes ginecológicos (edad menopausia, edad menarquia, embarazos, lactancia materna), antecedente de patología mamaria, historia familiar, tratamientos hormonales (sustitutivos o anticonceptivos).

La *edad* es el factor de riesgo individualmente más importante, ya que a medida que aumenta la edad, el riesgo va incrementándose. Se desconoce si este parámetro es un efecto acumulativo de factores a lo largo de la vida, o por un estímulo oncogénico iniciado en edades avanzadas (40). Pero hay que destacar que, tumores diagnosticados en mujeres de menos de 35 años, tienen peor pronóstico, tanto en intervalo libre de enfermedad como en supervivencia global; esto se debe a la mayor agresividad de los tumores en mujeres jóvenes (41).

La *raza* y la *etnia* modifican el riesgo de cáncer de mama. Existe gran disparidad en estudios realizados, pero parece que mujeres de raza negra con ganglios negativos tienen peor pronóstico que las caucásicas (42,43). Es interesante la observación del cambio de riesgo que experimentan las mujeres que emigran, de países de baja prevalencia a otros de mayor prevalencia, y ello es debido a la influencia de factores ambientales y al cambio de estilo de vida (26). Quizá la inmunidad de las razas juegue un papel importante en esta observación, asumiendo que la raza negra americana, probablemente tenga una inmunidad más baja que la caucasiana (por economía, alimentación,...)

Al hablar de *antecedentes ginecológicos*, nos referimos a la edad de la menarquia y la menopausia, donde el riesgo de la mujer estaría influenciado por el tiempo de exposición a los estrógenos cíclicos. La misma teoría apoya las anomalías del ciclo menstrual y la nuliparidad, donde el riesgo de cáncer

de mama está aumentado un 30-50% (26,44) respecto a las que han tenido hijos, pero este efecto podría desaparecer después de los 45 años (45, 46).

El *antecedente de patología mamaria benigna* del tipo no proliferativa, no representa un aumento del riesgo (RR: 0,9-1,0) (47); las lesiones proliferativas sin atipias aumentan mínimamente el riesgo (RR:1,5-1,9) (40,48,49); en los casos de hiperplasias atípicas, el incremento del riesgo es más elevado (RR:3,7-4,5) (40,48,49); y en el carcinoma in situ se presenta un riesgo mayor (RR: 8,0-10,0) (47).

*Historia familiar de Cáncer de Mama.* La herencia es responsable del 5-10% del total de casos de cáncer de mama, alcanzando un 30%, si el diagnóstico se realiza antes de los 30 años (50). Mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son las responsables en un 5-10% (51) del Síndrome de cáncer mama-ovario. El BRCA1 es responsable del 45% de los casos de cáncer de mama exclusivamente con agregación familiar, y del 80% de los de asociación mama-ovario (51,52,53). El BRCA2 es responsable del 45% de los casos de cáncer de mama exclusivamente con agregación familiar, y no se ve asociado a la afectación ovárica.

Los *tratamientos hormonales* con anticonceptivos orales (AO) han sido analizados con resultados muy dispares, debido a distintos criterios para controlar los demás factores de riesgo involucrados en los estudios. Se ha registrado aumento de cáncer de mama en el grupo de mujeres con menos de 35 años y sometidas a AO durante más de 10 años (54).

En la mayoría de los estudios caso-control y de cohortes, se observa que pacientes con antecedentes de terapia hormonal sustitutiva (THS) no presentan aumento del riesgo de cáncer de mama (55,56), y en otros se observa un leve

aumento (57). Steinberg (58) en un metaanálisis comprueba que el riesgo no aumenta hasta los 5 años y existe un incremento del 30% (RR: 1,3) a los 15 años de tratamiento.

2. F. CLÍNICO-PATOLÓGICOS: tamaño tumoral, afectación ganglionar, metástasis a distancia y recidivas.

Se define como *tamaño tumoral* la dimensión máxima del mismo, y constituye la T del sistema de clasificación TNM (explicada más adelante). Está en relación directa con la afectación ganglionar, además de ser un factor independiente, a la hora de predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con y sin afectación ganglionar (59,60,61). Es uno de los principales factores de pronóstico en pacientes con ganglios negativos. Tiene una relación inversa con la supervivencia global y con la supervivencia libre de enfermedad (62,63,64). Muchos investigadores y estudios realizados (65,66,67) han demostrado que los pacientes con tumores pequeños (<0,5 cm), tienen una tasa de recidiva menor al 2% y con tamaños menores a 1 cm, una supervivencia superior al 90% a los 5 años. Inicialmente, los tumores menores de 0,5 cm se englobaban con el término de *carcinomas mínimos* con muy buen pronóstico; pero con la experiencia, se ha observado que no existen diferencias estadísticamente significativas con los tamaños de 0,6 a 1 cm, respecto a la presencia de afectación axilar (68).

Entre las mujeres con ganglios linfáticos negativos, el tamaño tumoral es el factor más consistente que predice la recidiva, en algunos estudios junto al grado histológico (66,69,70). La incidencia de metástasis ganglionares en tumores de menos de 1cm es del 5-25% y en los mayores de 10 cm del 78%.

En el Institut Universitari Dexeus, la presencia de metástasis ganglionares es del 30% en tumores de menos de 1 cm; del 38% en lesiones de 1-2 cm, del 50% en tamaños de 2-3 cm y del 67% en mayores de 3 cm. Y la recidiva a los cinco años varía desde el 11% en tumores menores de 2 cm, al 22% para tumores de 2 a 5 cm y del 24% para tumores mayores de 5 cm (71).

*Metástasis ganglionar axilar.* Se requiere un mínimo de 6 ganglios linfáticos examinados para una correcta estadificación tumoral. El número de ganglios afectados constituye por sí sólo el factor pronóstico de mayor importancia (72). Cuando no existe ningún ganglio afectado, la supervivencia a los 10 años es del 75%, con afectación de 1 a 3 es del 50%, y con más de 4 se reduce al 33% (73). El tamaño de la metástasis ganglionar comporta un riesgo incrementado, así una única metástasis de más de 2 cm tiene un pronóstico similar a la afectación de dos o más ganglios; y en micrometástasis (0,2 cm) el pronóstico no difiere de los tumores sin afectación ganglionar. Otros parámetros a valorar, además del *número y tamaño* ganglionar, es la *rotura capsular* con afectación de la grasa periganglionar, que se relaciona con mayor índice de recidivas en pacientes con menos de tres ganglios afectados (74); y la presencia de *émbolos tumorales* en los vasos linfáticos, sólo se produce en las variedades infiltrantes, se asocia con tumores de mayor tamaño y se asocia a un riesgo relativo de recidiva del 4,7 en pacientes con ganglios negativos (66,75). Existen estudios que afirman que, la afectación de la cadena ganglionar de la mamaria interna empeora el pronóstico, disminuyendo la supervivencia a los 10 años (25). En contraposición a lo anteriormente mencionado, Veronesi (76) demostró que, la afectación aislada de la cadena ganglionar de la mamaria interna, era similar a la afectación exclusiva de los ganglios axilares; y sólo si ambas estaban



afectadas empeoraba el pronóstico. También existen diferencias en supervivencia en función del nivel axilar afectado : ganglios de nivel I, tienen una supervivencia a los 10 años del 30%, mientras que si la afectación es del nivel III, disminuye al 15 %, en igualdad de número de ganglios afectos (77).

Las *metástasis a distancia* suponen un mal pronóstico, algunas mejoran la supervivencia con la quimioterapia adyuvante. La vía de diseminación es hematogena, alcanzando más frecuentemente el pulmón, sistema óseo e hígado. Por ello en todo estudio de extensión de cáncer de mama, deben estar incluidos estos tres órganos.

Las recidivas locales presentadas pasados los primeros 4 años del tratamiento conservador, parecen no tener peor pronóstico, no así las precoces, que auguran metástasis a distancia temporalmente (78).

3. F. HISTOLÓGICOS: En este grupo de factores se incluyen el grado y tipo histológico, angiogénesis, invasión vascular, afectación de márgenes de resección, componente intraductal extenso, contorno tumoral, necrosis tumoral y fibro-elastosis del estroma.

El *tipo histológico* se comenta en el siguiente apartado.

El *grado histológico* supone en la actualidad un pilar básico en el pronóstico. Refleja tres caracteres: el grado de diferenciación arquitectural (formación de túbulos), el pleomorfismo o anisonucleosis y el índice mitótico. Cuando nos referimos al grado nuclear abarcamos el índice mitótico y el pleomorfismo nuclear. Según la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson, modificada por Lestón, los tumores se clasifican según (79): G1 (bajo grado): aquellos mas diferenciados, con formación de túbulos y con menor actividad mitótica, por tanto con mejor pronóstico; hasta G3 (alto grado), con mayor número de

células en división, menor arquitectura tubular y mayor anaplasia. Existen múltiples sistemas de gradación, pero todos ellos coinciden que los tumores de bajo grado tienen mayor supervivencia y menor índice de recidivas (68).

Los tumores que presentan mayor *angiogénesis o neoformación vascular* tienen un mal pronóstico y gran potencial metastático (80). Y por ello se verían beneficiados de las terapias inhibitoras de la angiogénesis (81).

Los *márgenes de resección* tras los tratamientos conservadores de la mama, han de ser bien analizados, pues un margen positivo (cuando el tumor contacta con el borde) empeora el pronóstico de la paciente. Unos márgenes de seguridad suficiente consideran aquella pieza con un borde libre de lesión de entre 1 y 2 mm (25); hay discrepancias cuando existe un componente intraductal extenso.

El *componente intraductal extenso* (CIE), se define por la presencia de más del 25% de carcinoma intraductal en la lesión infiltrante y además en la periferia del mismo; o también cuando la lesión es mayoritariamente intraductal con pequeños focos de tumor infiltrante en la periferia del mismo. Inicialmente se observó que pacientes con dicho componente, presentaban mayor índice de recidivas, pero en estudios posteriores se comprobó que, los márgenes de las piezas de mastectomías tenían bordes afectos; por lo que hoy en día no se descarta la elección de tratamiento conservador en pacientes con CIE, siempre que la lesión se encuentre a 1 cm del borde de la pieza quirúrgica (82).

El *contorno tumoral* espiculado está asociado a peor pronóstico que los de crecimiento expansivo, los cuales presentan menor índice de metástasis ganglionares (83).

La presencia de *necrosis tumoral* se asocia a tumores de alto grado de indiferenciación, y por tanto con peor pronóstico (84).

4. F. BIOLÓGICOS: Este grupo de factores son los receptores hormonales, citometría de flujo, oncogén HER-2/neu, gen supresor tumoral p53, y otros factores: catepsina D, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), antígeno Ki-67,...

La importancia de los *receptores hormonales* se basa en la posibilidad de predecir la respuesta de la enfermedad al tratamiento hormonal. La determinación de estos receptores se puede realizar por enzimoimmunoanálisis o por estudio inmunohistoquímico. Aproximadamente el 50% de todos los tumores mamarios tienen receptores estrogénicos (RE) positivos; y aproximadamente responderán a tratamiento endocrino el 60%, en contraposición con el 10% de los que presentan RE negativos (85). Si se valora conjuntamente los RE y los de progesterona (RP) y ambos son positivos, el 78% de las pacientes responden al tratamiento hormonal; frente al 34% cuando solo tienen RP positivos (86).

La presencia de RE tiene mayor capacidad predictiva para el periodo libre de enfermedad y los RP para la supervivencia global, aunque la importancia de los RP no está del todo clara (65,66,87,88).

La ausencia de RE se asoció con tumores de alto grado histológico y la presencia de éstos tiene una implicación pronóstica en el tratamiento y seguimiento de los tumores hormonodependientes (89).

Puesto que el cáncer mama tiene una gran variedad histológica, puede ocurrir que el tumor primario tenga receptores positivos y las metástasis a distancia no, siendo éstas resistentes al tratamiento hormonal.

En general, los tumores más diferenciados y menos agresivos presentan RE y RP positivos, los cuales están relacionados entre sí y con otros factores pronóstico. Y los que presentan receptores negativos, comparten otras características propias de tumores agresivos, como el alto grado histológico (90).

La *citometría de flujo* detecta el contenido total de DNA de las células tumorales (*ploidía*) y el porcentaje de células que sintetizan DNA (*fase S*). Según este concepto, se entiende por diploide el tumor que tiene una cantidad normal de ADN (46 (2n)); y aneuploide, si el contenido es anormal (no 46 (no 2n)). Existen varias series analizadas (91), donde relacionan una fracción alta (fase S) con un aumento en el riesgo de recidiva y mortalidad para pacientes de cáncer de mama infiltrante.

El *oncogén HER-2/neu* o también conocido como c-erbB-2, es un miembro de la familia de los factores de crecimiento epidérmico (EGFR). La mayor parte de los oncogenes son formas mutadas (activadas) de genes normales (denominados protooncogenes), los cuales participan en el control de la proliferación y de la diferenciación celular (92). El gen HER-2/neu codifica una

proteína la *p185*, la cual presenta niveles elevados, en casi un tercio (25 – 40%) de los cánceres de mama, preferentemente el ductal infiltrante (93). Según resultados de diversos trabajos, la determinación de este gen, como factor pronóstico y predictivo, no es aceptada en pacientes con ganglios negativos. A pesar de que en análisis univariables, la expresión del HER-2/neu se asocia a menor supervivencia y mayores tasas de recidivas en pacientes con ganglios negativos; esta asociación no se demuestra en análisis multivariables (94,95). Evidencias clínicas (96) demuestran que, el HER-2/neu es un predictor de resistencia a tratamientos como el Tamoxifeno. Y sorprendentemente, era indicativo de buena respuesta a quimioterapia con CMF (Ciclofosfamida-Metrotrexate-5/Fluoruracilo) en pacientes con enfermedad metastásica (98). La presencia de HER-2/neu parece ser un marcador independiente de peor pronóstico de gran utilidad, aunque no se exprese en un alto porcentaje de pacientes (97).

El *gen supresor tumoral p53* o antioncogén. Los antioncogenes son más frecuentes que los oncogenes en la mayoría de los cánceres (99). El p53 actúa como regulador negativo del crecimiento celular, bloqueando el crecimiento celular anormal y la transformación maligna; así pues, su inactivación provoca un crecimiento tumoral descontrolado. Se han observado asociaciones para la positividad de la inmunohistoquímica de la proteína p53 mutada, mayor tamaño tumoral, elevado grado histológico y nuclear, presencia de invasión vascular y bajo contenido de RE y RP (93). Se podría afirmar que la hiperexpresión de la proteína p53 mutada podría ser un factor independiente de predicción de

supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global, en pacientes con ganglios negativos, lo que implicaría un peor pronóstico.

La *catepsina D* es un enzima lisosomal cuya síntesis es inducida por los estrógenos. Juega un papel en la invasión tumoral degradando la membrana basal, por lo que es candidata como marcador pronóstico de invasión y metástasis. Se ha correlacionado con menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, por lo que refleja un factor biológico de mal pronóstico (97).

El *Ki 67* es un antígeno nuclear de naturaleza proteica, que se expresa en las células en estado de proliferación, pero está ausente en las que no proliferan; por lo que es considerado como un marcador de proliferación celular. La actividad de este antígeno también se detecta por el anticuerpo monoclonal MIB-1. Su positividad igual o superior al 20 % se correlaciona con mal pronóstico (83). Tiene una relación directamente proporcional con el tamaño tumoral, grado histológico, invasión vascular y estado ganglionar e inversamente con los receptores esteroideos.

Ante la presencia de determinados factores pronóstico (tabla 6) se eligen las opciones terapéuticas adyuvantes.

<b>FACTORES</b>	<b>BAJO RIESGO</b>	<b>ALTO RIESGO</b>
pT	<1 cm de diámetro	> 3 cm de diámetro
Grado histológico	1	3
Grado nuclear	1	3
pN	pN0	pN+
Receptores hormonales	+	-
Edad	Mayores	Jóvenes (<35 años)
Menopausia	Postmenopausia	Premenopausia
Tipo histológico	Tubulares	Indiferenciado
Embolos tumorales	Ausentes	Presentes
HER-2/neu	-	+
p53	-	+

**Tabla 6. Factores pronósticos más determinantes (186).**

### **1.1.5. MARCADORES TUMORALES SÉRICOS**

Los marcadores tumorales séricos son sustancias que aportan información cuantitativa y cualitativa entre pacientes con enfermedades malignas y la población sana. Aunque no existe el marcador idóneo que permita identificar o distinguir ambos grupos, pueden ser útiles en el seguimiento y monitorización de las pacientes con cáncer.

Dentro de este grupo de marcadores asociados al cáncer de mama, distinguimos:

1- ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNICO (CEA): Es el marcador tumoral más ampliamente utilizado en todo el mundo. Su especificidad no es apropiada con fines de cribaje 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, por ello, no debe utilizarse aisladamente para el diagnóstico (99). Su utilidad se basa en el control evolutivo de las pacientes con cáncer de mama y en la detección de recidivas y metástasis (100,101).

2- ANTÍGENO CARBOHIDRATADO 15.3 (CA 15.3): Presenta mayor especificidad para las neoplasias mamarias (102). Sus niveles se relacionan estrechamente con la extensión de la enfermedad y secundariamente con la masa tumoral (102); aumentan gradualmente con el avance del estadio tumoral (103). Pero su gran utilidad radica en el seguimiento, control del tratamiento y la detección precoz de recidivas, sobre todo metástasis a distancia. Presenta una sensibilidad mayor que el CEA en el seguimiento postoperatorio (104).

Otros marcadores estudiados, con resultados variables son: el antígeno polipéptido tisular; hormonas como la calcitonina y la gonadotropina coriónica- $\beta$  y enzimas como la ferritina,  $\alpha$ -2 microglobulina, fosfatasa alcalina, hidroxiprolina, osteocalcina...

#### **1.1.6. TIPOS HISTOLÓGICOS**

Las clasificaciones morfológicas se pueden abordar desde un punto de vista microscópico o macroscópico.

Existen múltiples clasificaciones histológicas, pero todas ellas han de estar dirigidas a identificar subgrupos, que presenten una evolución clínica distinta



que los haga diferentes unos de otros; si no, nos estamos refiriendo a una simple lista de nombres.

Desde un punto de vista macroscópico, las lesiones pueden ser de tipo circunscritas o bien delimitadas y de tipo infiltrante con bordes estrellados e irregulares.

Desde el punto de vista microscópico, existen múltiples clasificaciones, pero todas ellas son muy similares. En nuestro manejo diario, en el Institut Universitari Dexeus, desde el servicio de anatomía patológica, se utiliza la siguiente clasificación (básicamente expondremos los epiteliales):

## I. TUMORES EPITELIALES

### A. Carcinoma ductal infiltrante convencional

1. Carcinoma tipo mixto
2. Carcinoma pleomórfico
3. Carcinoma con células osteoclasticas gigantes
4. Carcinoma con hallazgos melanocíticos

### B. Carcinoma lobulillar infiltrante

### C. Carcinoma tubular

### D. Carcinoma cribiforme infiltrante

### E. Carcinoma medular

### F. Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina

1. Carcinoma mucinoso
2. Cistoadenocarcinoma y carcinoma mucinoso con células columnares.
3. Carcinoma de células en anillo

### G. Tumores neuroendocrinos

1. Carcinoma sólido neuroendocrino
2. Tumor carcinoide atípico
3. Carcinoma de células pequeñas o “células en avena”
4. Carcinoma neuroendocrino de células grandes

H. Carcinoma papilar infiltrante

I. Carcinoma micropapilar infiltrante

J. Carcinoma apocrino

K. Carcinoma metaplásico

1. Carcinoma epitelial metaplásico puro

- \* Carcinoma celular escamoso

- \* Adenocarcinoma con metaplasma de células espinales

- \* Carcinoma adenoescamoso

- \* Carcinoma mucoepidermoide

2. Carcinoma epitelial metaplásico mixto

L. Carcinoma rico en lípidos

M. Carcinoma secretor

N. Carcinoma oncocítico

M. Carcinoma quístico adenoide

Ñ. Carcinoma celular acínico

O. Carcinoma de células claras, ricas en glicoproteínas

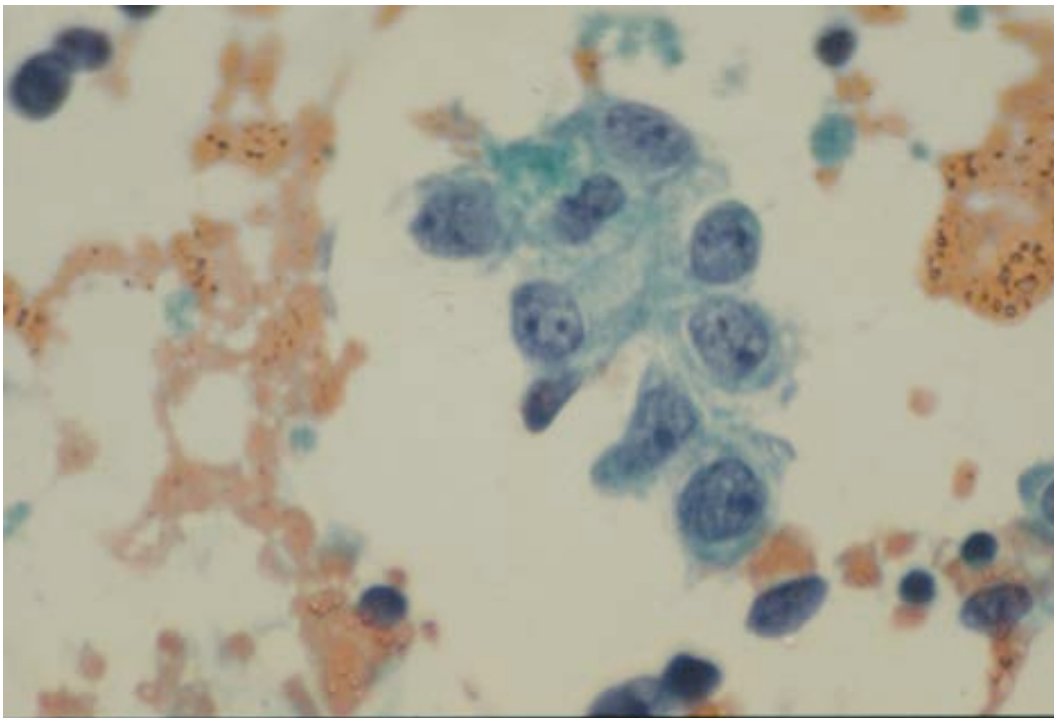
P. Carcinoma sebáceo

Q. Carcinoma inflamatorio

OTROS...

El carcinoma ductal infiltrante tiene unas variantes histológicas que implican diferente comportamiento pronóstico. Las peculiaridades anatomopatológicas de cada una de ellas no tienen por qué presentarse en toda la lesión tumoral, sino que se entremezclan con las características típicas del carcinoma ductal infiltrante.

El **carcinoma ductal infiltrante convencional**, se caracteriza por presentar células neoplásicas con diferentes grados de atipia nuclear, presentando una disposición tubular, trabecular o en islotes celulares; e inmersos en un estroma con o sin desmoplasia.

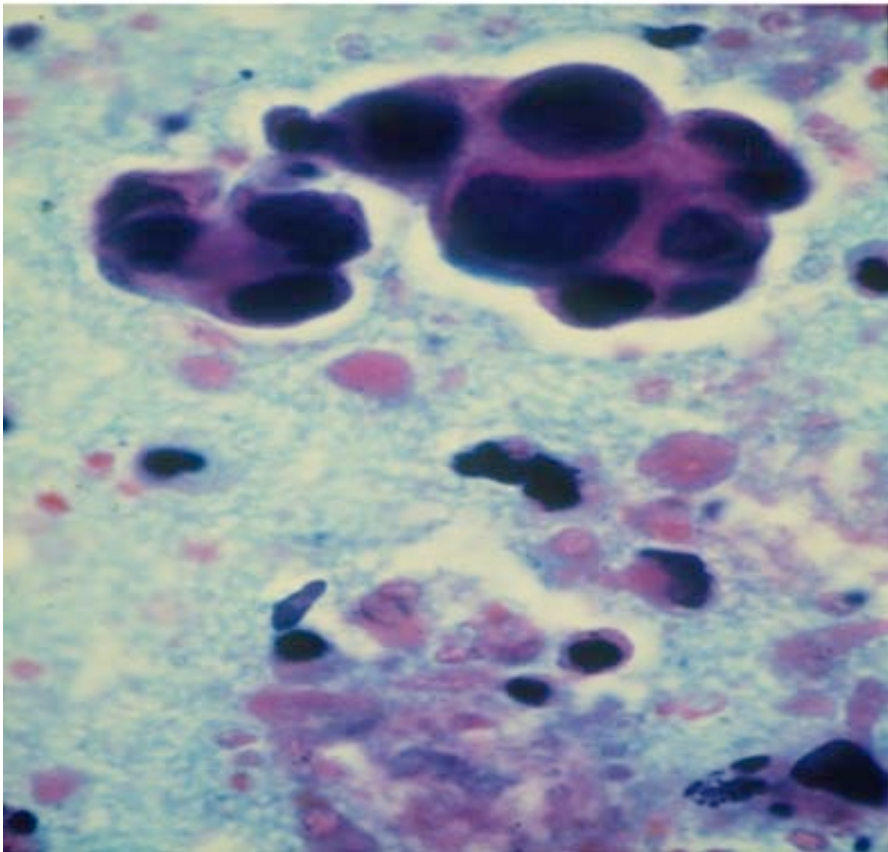


**Fig.9. Características citológicas del carcinoma ductal convencional.**

El **carcinoma tubular** desde el punto de vista macroscópico no se distingue del CDI convencional; pero desde el punto de vista microscópico se caracteriza por presentar una sola hilera de células neoplásicas, dispuestas formando túmulos con contornos angulados, desprovistos de membrana basal y bañados

en un estroma que suele presentar elastosis. Suelen ser lesiones muy bien diferenciadas, presentando generalmente un pronóstico favorable (105,106,107,108,109).

El **carcinoma papilar infiltrante** macroscópicamente presenta un aspecto blando y friable, pudiendo dar una imagen de lesión quística múltiple y, desde el punto de vista microscópico, se observan estructuras papilares con un eje conjuntivo vascular que infiltra el estroma adyacente (110,111).

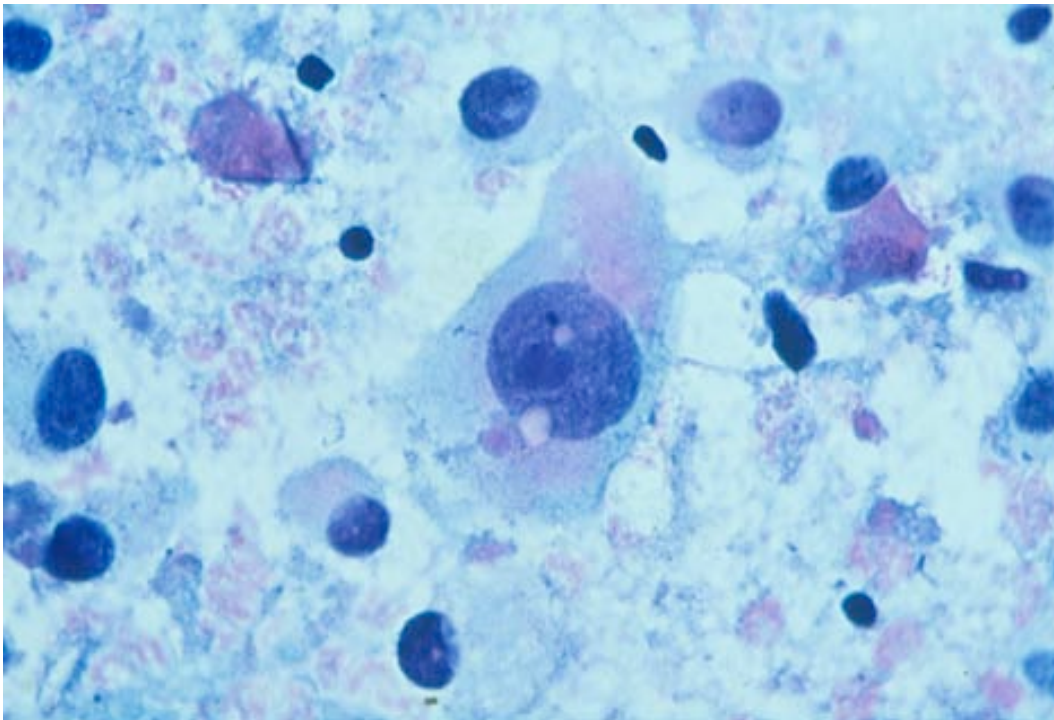


**Fig.10. Características citológicas del carcinoma papilar.**

El **carcinoma cribiforme** presenta en su mayor extensión una arquitectura cribiforme, secundaria a las luces formadas por la predisposición celular, similar al carcinoma ductal in situ (112).

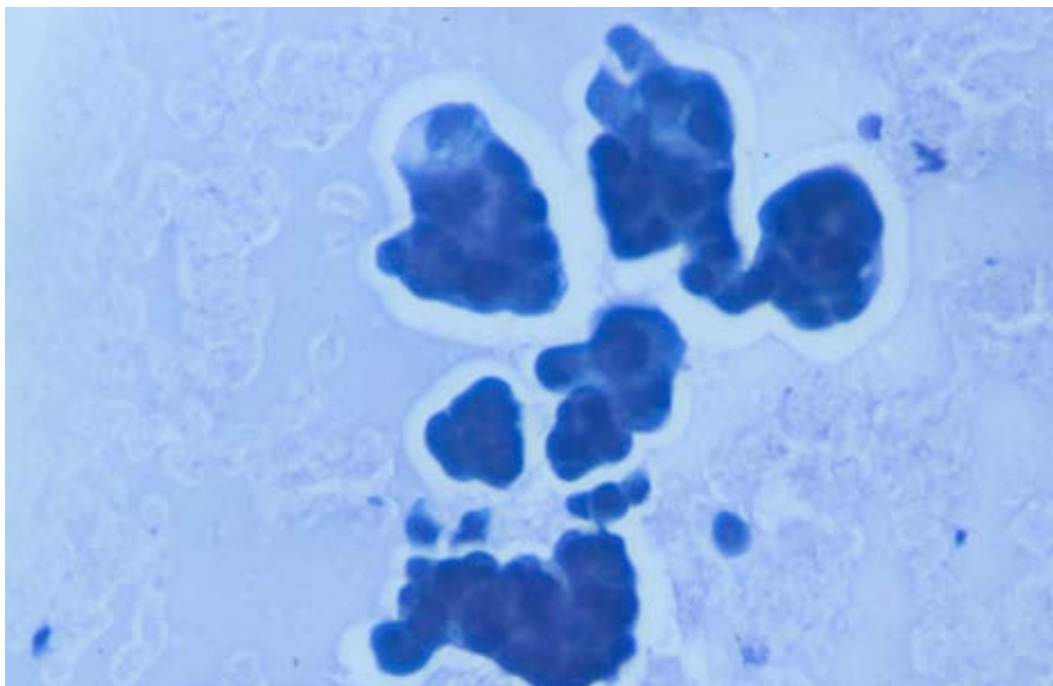
El **carcinoma mucinoso** presenta un aspecto blando, friable y de apariencia mucoide. Y estructuralmente hablando, se observan células neoplásicas, con vacuolas de mucina en su citoplasma, dispuestas arbitrariamente y bañadas por un mar de mucina (113).

El **carcinoma medular** suele presentarse como lesiones blandas, bien definidas y de crecimiento expansivo. Microscópicamente hablando, se caracteriza por células grandes irregulares, dispuestas en conglomerados o trabéculas gruesas, manteniendo conexiones intercelulares, dando una imagen de sincitio. El crecimiento expansivo da lugar a la observación de necrosis multifocal. La lesión presenta una marcada infiltración linfoplasmocitaria tanto periférica como central (114,115).

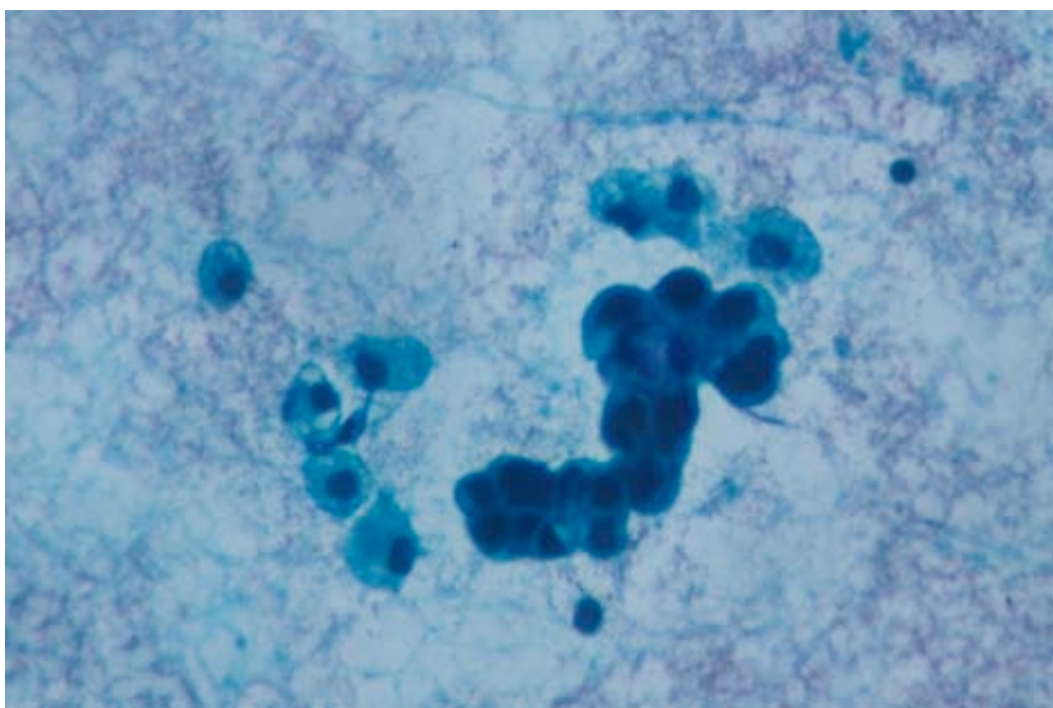


**Fig.11. Características citológicas del carcinoma medular.**

El **carcinoma micropapilar infiltrante**, es una variedad reciente que será expuesta detalladamente, mas adelante, como sujeto de esta tesis.

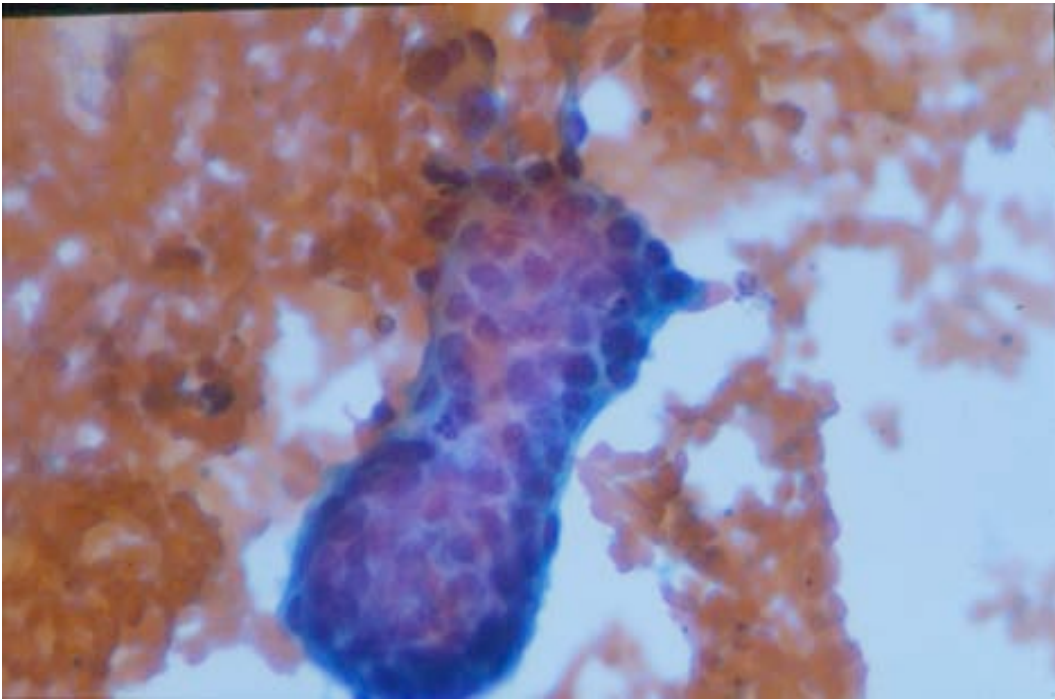


**Fig.12. Características citológicas del CMI.**

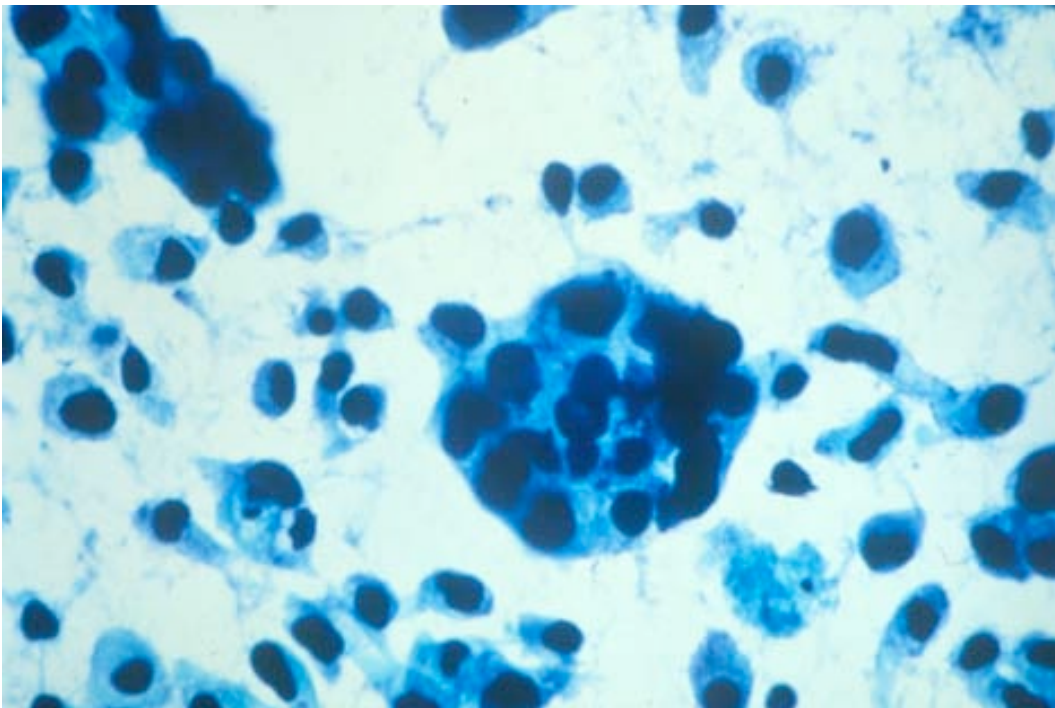


**Fig.13. Características citológicas de papiloma.**





**Fig.14. Características citológicas de un papiloma.**



**Fig.15. Citología de metástasis de adenocarcinoma de mama.**

## **1.2 CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE (CMI)**

### **1.2.1 GENERALIDADES**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, y se han realizado amplios esfuerzos para aumentar nuestro conocimiento sobre su biología, con el fin de ayudarnos a identificar tumores con un mayor potencial agresivo, y pacientes con mayor riesgo de recidiva y metástasis. Esta información puede ser muy útil en la correcta planificación de regímenes terapéuticos. Con el reconocimiento de estas variantes específicas, se ha disminuido el número de casos asignados a la categoría de carcinoma ductal infiltrante convencional. Muchos estudios han demostrado la correlación de cada uno de estos subtipos con su desarrollo histológico, así como algunos fenotipos son reconocidos como más agresivos y se asocian con un corto intervalo libre de enfermedad (116,117).

Diferentes análisis muestran que la morfología del CMI se observa con poca frecuencia, pero no raramente (1,2-2,7 %) (118,119,120) en los carcinomas de mama no seleccionados. Cuando se presenta, normalmente es focal. Independientemente de la extensión, la diferenciación de CMI está asociada con un marcado carácter linfotrópico.

Como se ha comentado anteriormente, el CMI es una variante rara, que presenta unos hallazgos histológicos diferenciales:

- papilas invasoras avasculares o agrupaciones de células epiteliales asemejándose a una mórula,
- células de aspecto poligonal o alargadas con un citoplasma eosinófilo o anisofílico; y



- con unos espacios claros, limpios y avasculares, rodeando estas células (121).

Cánceres con estas características tienen una alta incidencia de metástasis ganglionares axilares y un pronóstico comprometido (119,121). Es de todos bien conocido desde hace tiempo, que el epitelio mamario puede desarrollar una gran variedad de tipos de neoplasias, con diferente desarrollo biológico (122). El **carcinoma ductal infiltrante convencional (CDI NOS)**, es el más frecuente y heterogéneo de todos los tipos histológicos (123); lo que conlleva a un amplio marco de hallazgos morfológicos y una gran variedad pronóstica. En el intento de identificar especiales subtipos histológicos con mejor pronóstico, mayor supervivencia y menores índices de recidiva, se reconocieron varias entidades como el carcinoma **mucinoso, papilar, cribiforme y tubular**; todos ellos incluidos en la categoría de tumores con “histología favorable” (116,117). Por otro lado, otros subtipos de tumores de mama como el de **células en anillo de sello**, carcinoma con **metaplasia sarcomatoide** y el **carcinoma inflamatorio**, son considerados neoplasias con una “histología desfavorable” y un peor pronóstico.

En 1980, Fisher et al. (124) describieron su experiencia como parte del Protocolo Número 4 del Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de la Mama y el Intestino. Publicaron un estudio prospectivo randomizado de 1603 pacientes con carcinoma infiltrante de mama, y encontraron una incidencia del CARCINOMA PAPILAR del 2,1 %. Ellos describieron varios tipos histológicos:

- Carcinoma papilar invasivo con configuración adenomatoide.
- Tumor que simulaba el carcinoma tubular.
- Variedad en la que las células neoplásicas tenían citoplasma apocrino.

- El carcinoma papilar infiltrante es el que las células tumorales se agrupaban y tenían una apariencia exfoliativa.

Las conclusiones del estudio fueron que estos tumores se comportaban como la variedad tubular y mucinosa del carcinoma invasor de mama, y eran significativamente mejores que el llamado “carcinoma ductal infiltrante, convencional”.

La mayoría de los CARCINOMAS PAPILARES no son invasivos y están confinados a uno o varios conductos, expandiendo su proliferación papilar (124,125,126,124,127). Cuando los carcinomas papilares invaden y metastatizan, pierden frecuentemente su configuración papilar y adoptan un patrón de carcinoma ductal infiltrante convencional (124,128). Sólo raramente, la configuración papilar completa, con estructura fibrovascular, se halla en recidivas y metástasis (124,128). Los carcinomas papilares suelen presentarse aislados y centralmente localizados, como un nódulo palpable. Alternativamente, pueden presentarse de forma multifocal y de localización periférica; éstas son lesiones microscópicamente comparables al patrón de carcinoma intraductal, originado en los conductos terminales y unidades lobulillares. El carcinoma papilar debe presentar una estructura central fibrovascular en el proceso papilar.

El CARCINOMA MICROPAPILAR INTRADUCTAL, por otro lado, se caracteriza por acúmulos epiteliales formando papilas, que carecen de estructura central fibrovascular y limitado por una membrana basal. Las proliferaciones celulares normalmente son uniformes y regulares, aunque raramente pueden presentar varios grados de atipia celular. El material necrótico intraluminal normalmente no existe, aunque a veces se puede observar.

No bien definido, y raramente publicado anteriormente (124,125), el grupo de Siriaunkgul (129) observó lesiones con un patrón micropapilar más infiltrante que el verdadero carcinoma papilar. La naturaleza de las micropapilas y la formación de los espacios estromales en torno a ellas, se puede malinterpretar con el carcinoma papilar seroso de ovario y con invasión vascular masiva de un carcinoma primario de mama.

Normalmente, ambas entidades anteriormente mencionadas, suelen ser localizados, y cuando existen ganglios afectados, el número de metástasis suele ser menor o igual a tres (130). Los subtipos de cáncer de mama están bien identificados, con unos patrones metastáticos y de crecimiento bien reconocidos; así como la asociación a mutaciones genéticas en la línea germinal celular, como el BRCA1 y BRCA2 (131,132); y normalmente adquieren un patrón mixto con el CDI convencional.

El pronóstico tumoral puede ser correctamente valorado usando el tamaño tumoral, el grado histológico y la afectación ganglionar (122); pero hay otros determinantes biológicos y morfológicos que pueden añadir información, para predecir con más exactitud el comportamiento de ese tumor. Este es el caso de esta estirpe histológica de carcinoma micropapilar infiltrante (CMI) (133,134).

### **1.2.2. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA**

El CMI es una variante extremadamente agresiva del carcinoma infiltrante de mama, identificado por primera vez en 1991 en una serie de 37 pacientes (135). El tumor fue identificado como “carcinoma pseudopapilar (serous-like) de

la mama”, por su llamativo parecido al carcinoma seroso papilar de origen mülleriano.

Pettinato y col. (155) describieron los hallazgos histológicos de este tumor, caracterizado por delicadas estructuras pseudopapilares, sin eje fibrovascular central, y estructuras tubuloalveolares, frecuentemente con una luz central, flotando libremente sobre unos espacios limpios avasculares. Su avanzado estadio al momento del diagnóstico y el alto índice de recurrencias locales y metástasis a distancia, hicieron despertar la atención de la naturaleza agresiva con que este tumor se comportaba.

En 1993, investigadores del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, Washington DC, describieron su propia experiencia con un tipo de carcinoma papilar infiltrante de la mama, denominándolo “Carcinoma Micropapilar infiltrante” (129). En su serie de nueve casos, una paciente tenía recidiva en pared torácica después de 2,5 años; y cuatro pacientes estaban vivas a los 3, 4, 4 y 7 años del diagnóstico. Ellos concluyeron que, el CMI no parecía comportarse de forma muy diferente que el carcinoma ductal infiltrante convencional.

Más recientemente, series y casos individuales de esta entidad han sido publicados, identificando el tumor como carcinoma micropapilar infiltrante de la mama (118, 119, 121, 129, 136, 138, 139, 140, 141) ; y esta nomenclatura ha sido firmemente ratificada en la literatura. Varios autores han confirmado el valor del criterio histológico en el reconocimiento de esta variante tumoral, y la mayoría ha demostrado su curso clínico más agresivo.

### **1.2.3. EPIDEMIOLOGIA**

Tiene una incidencia entre el 1,2 – 2,7 % de todos los cánceres de mama (118,119,120); en definitiva se sitúa en torno al 1% de todos los cánceres primarios de mama (142).

En algunas series publicadas (143) la incidencia es menor (0,9 %) (16/1845), la justificación frente a estos datos la centran en: incluir sólo los casos de CMI puro; por ser pioneros en la descripción de hallazgos radiológicos del CMI, y porque incluye los casos de los últimos 15 años, y esta entidad tenía un diagnóstico más reciente (motivo por el cual puede haberse subestimado el diagnóstico años atrás).

Otros artículos justifican esta menor incidencia, en comparación con la registrada hasta el momento en la literatura (la cual era del 3,4 % al 6 % y hasta el 7,6 % (118,141,144)), por la estricta selección de criterios para el diagnóstico de CMI de las series, en cuanto a la proporción de CMI en las formas mixtas. La incidencia publicada de los tipos puros se sitúa entre el 1,7% (121) y el 0,8% (121). Además, varios estudios han publicado que es la presencia del patrón de CMI en el carcinoma infiltrante de mama, independientemente de la proporción del mismo, la que marca una naturaleza desfavorable del tumor (119,141,144).

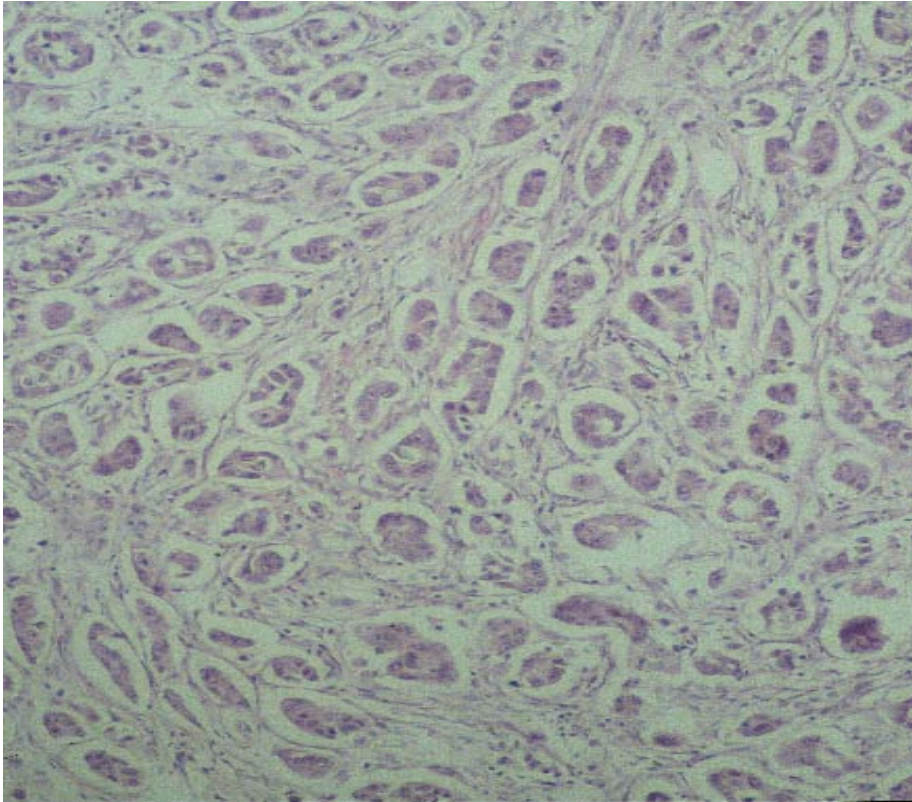
Estos datos reflejan que, la incidencia del CMI varía entre el 0,9 % (143), cuando se presenta en su estado puro, hasta el 7 %, cuando se presenta en sus formas mixtas con otros tipos de neoplasias mamarias.

La edad de presentación varía entre 25-92 años, con una media similar a las pacientes con carcinoma ductal infiltrante convencional (118,121,129, 135,140,141,145). Se han descritos pocos casos en varones (135,141).

Son escasos los artículos publicados sobre la clínica y diagnóstico radiológico del carcinoma micropapilar infiltrante, sin llegar a determinar unas características típicas (129,135,138,139,146).

#### **1.2.4. HISTOLOGÍA**

Se caracteriza por grupos de células neoplásicas, firmemente adheridas por estrechas y pequeñas uniones, que se disponen en unos espacios claros bien definidos, semejando vasos linfáticos. El CMI tiene una alta frecuencia de metástasis ganglionar axilar, presentando el 100 % en algunos estudios publicados (119), manteniendo un fenotipo angioinvasivo. Por todo ello, se piensa que el CMI representa un subtipo agresivo del carcinoma de mama. Un patrón micropapilar invasivo puro es poco frecuente, la mayoría de los casos son mixtos, asociando el componente de CDI convencional (118,140, 141,147,148,149); o menos frecuentemente, una de sus variedades, incluida el tubular, papilar, carcinoma mucinoso o más raramente, el carcinoma lobulillar (118,135,140,141). En estos casos, se observa un cambio o transición brusca entre, el patrón de CMI y el otro componente tumoral. Mucho más frecuente son observados focos de CMI, generalmente en la periferia o en el borde de progresión del tumor, más que en el centro tumoral (141,148). La mayoría de estos tumores mantienen la misma morfología en los espacios vasculares y en las metástasis (118,141,147,148).



**Fig.16. Imagen histológica de CMI.**

El significado clínico del CMI extenso no está todavía bien aclarado (141).

El estroma típico es como una esponja (las agrupaciones de células neoplásicas están separadas por entramado de tejido fibroso, delimitando claros espacios) con poca o ninguna reacción (desmoplasia) en el estroma circundante. El pleomorfismo y la atipia son generalmente moderado-grave y la actividad mitótica es variable.

Después de reconocerse como una entidad diferencial de la mama, esta estirpe histológica ha sido hallada en otros órganos: vejiga, colon, pulmón, glándulas salivares (147).

Los cuerpos de psamoma se observan en un número substancial de casos en la mama (42-62%), son raros en el CMI del pulmón y suelen estar ausentes en la vejiga urinaria y glándulas salivares mayores (135,138,147,149). La presencia de cuerpos de psamoma sugiere que, la ausencia del eje conjuntivo-

vascular y la subsecuente degeneración isquémica, puede ser responsable de la formación de calcificaciones concéntricas (138).

En 1991, todas las atenciones iban dirigidas hacia una variante de carcinoma ductal infiltrante de mama, con una morfología distinta y un comportamiento clínico más agresivo, no descrito anteriormente (135). Este tumor era caracterizado por finas estructuras pseudopapilares, sin eje conjuntivo vascular, flotando libremente sobre un estroma compuesto principalmente por fibrocolágeno y que, actuaban como esponjas, provocando una mayor permeación al espacio linfático. Otros aspectos relevantes de esta variante son las estructuras túbuloalveolares con una luz central, un alto grado de atipia celular, alta frecuencia inusual de cuerpos de psamoma y alta incidencia de invasión linfática.

Presenta una histología similar al carcinoma seroso papilar del ovario y el endometrio (150); también está asociado con una sorprendente alta frecuencia de metástasis ganglionar linfática abdominal y un curso clínico agresivo.

En algunos casos las agrupaciones celulares se encuentran flotando en un pequeño mar de mucina, pero mantienen la arquitectura y citología micropapilar. Estos casos deberían describirse como CMI con diferenciación mucinosa.

Los hallazgos citológicos nucleares son similares a los que acompañan al componente ductal cuando está presente, y la mayoría de los casos presenta un alto grado (135,141). El carcinoma ductal in situ (CDIS) está presente en el 53-80 % de los casos, siendo descrito como extenso en la mitad de ellos (118,129,138,139,142). El carcinoma ductal in situ generalmente presenta un grado nuclear de intermedio a alto. La presencia de CDIS asociado es

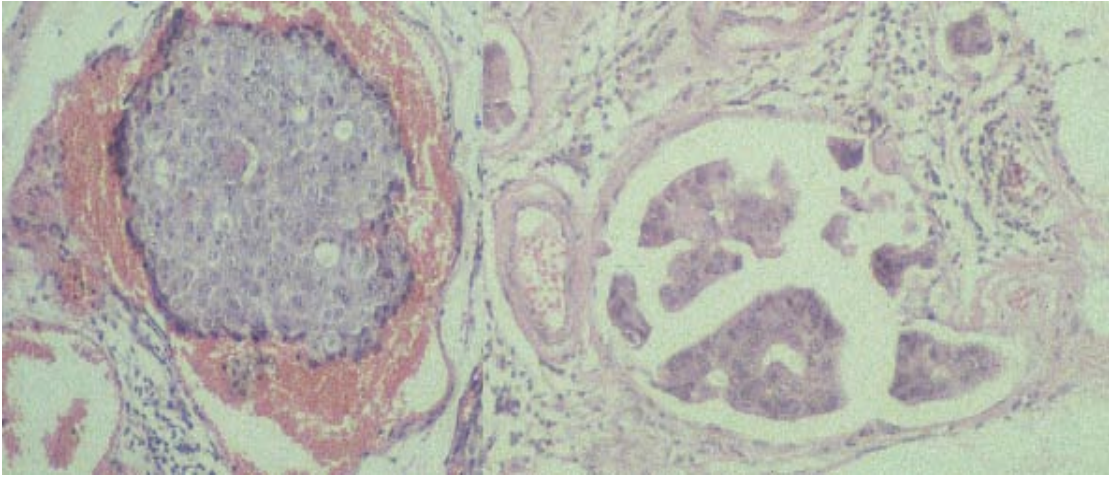


importante a la hora de diferenciar las metástasis de carcinoma seroso papilar del ovario o de otros tumores primarios. La comedo-necrosis se observa con mucha frecuencia (118,131,138).

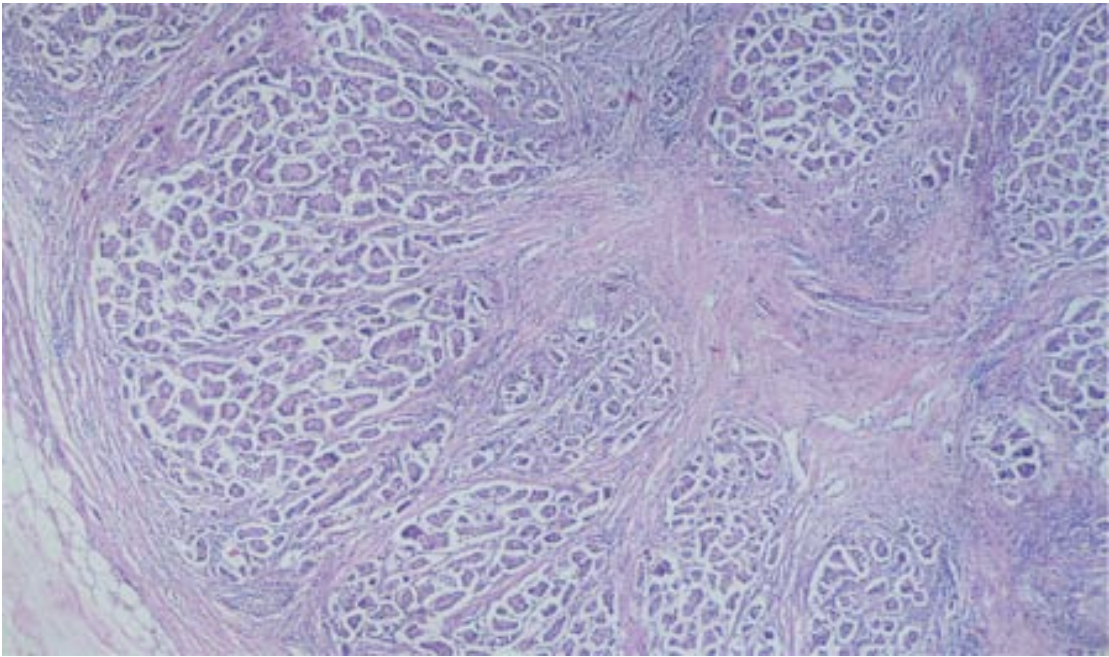
A pesar de la ausencia del eje fibrovascular, la naturaleza papilar de estos tumores, está implicada en la polaridad inversa que muestra el polo secretor de sus células, confirmado por microscopía electrónica (119,136). Es notable, sin embargo, que el CMI tiene una histología diferente del carcinoma papilar convencional de mama. Presenta un patrón de crecimiento arborescente complejo en unos espacios túbulo-like dilatados (124). Por otro lado, el CMI está formado por simples e individuales formaciones papilares, cada una con un espacio claro, el cual no presenta una línea epitelial. A pesar de su parecido con los pequeños vasos sanguíneos y linfáticos, estos espacios carecen de capa endotelial y lamina basal (129).

La E-caderina, marcador del CDI, es mayoritariamente positiva. En definitiva, presentan una alta incidencia de alto grado nuclear y alto grado histológico; los cuales son más frecuentes que en el CDI, con una significación estadística (118,121,138,141).

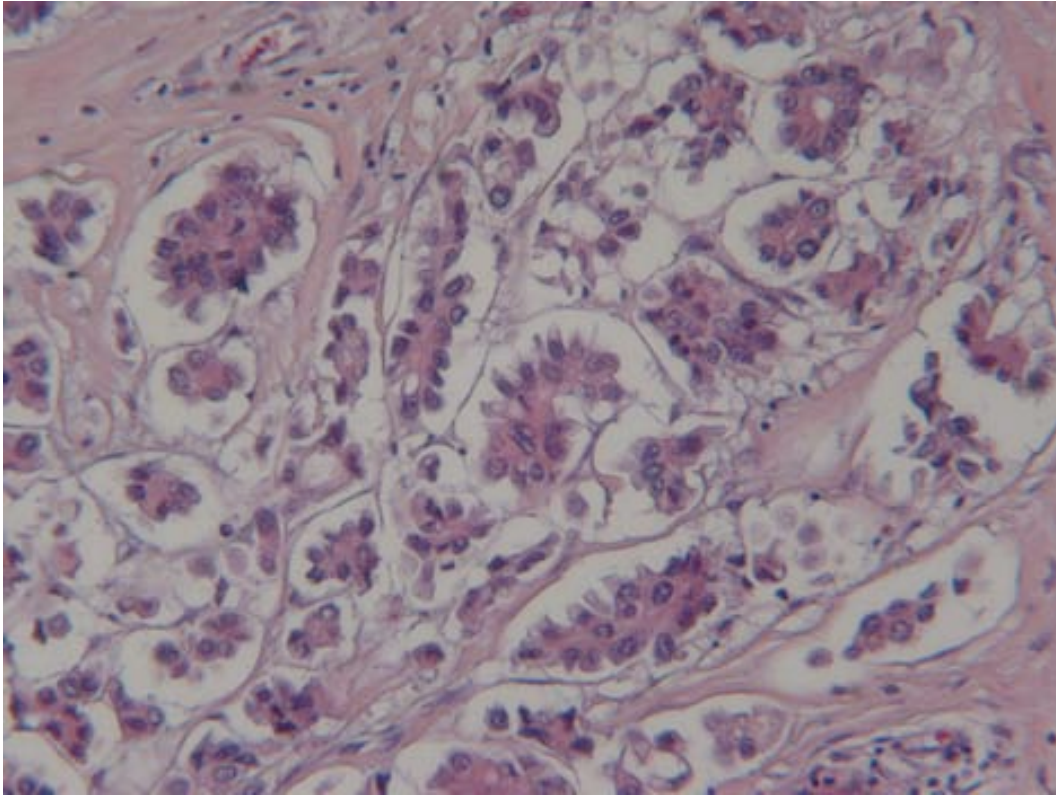
A continuación se presentan distintas imágenes histológicas de CMI (Fig. 17,18, 19, 20, 21 y 22).



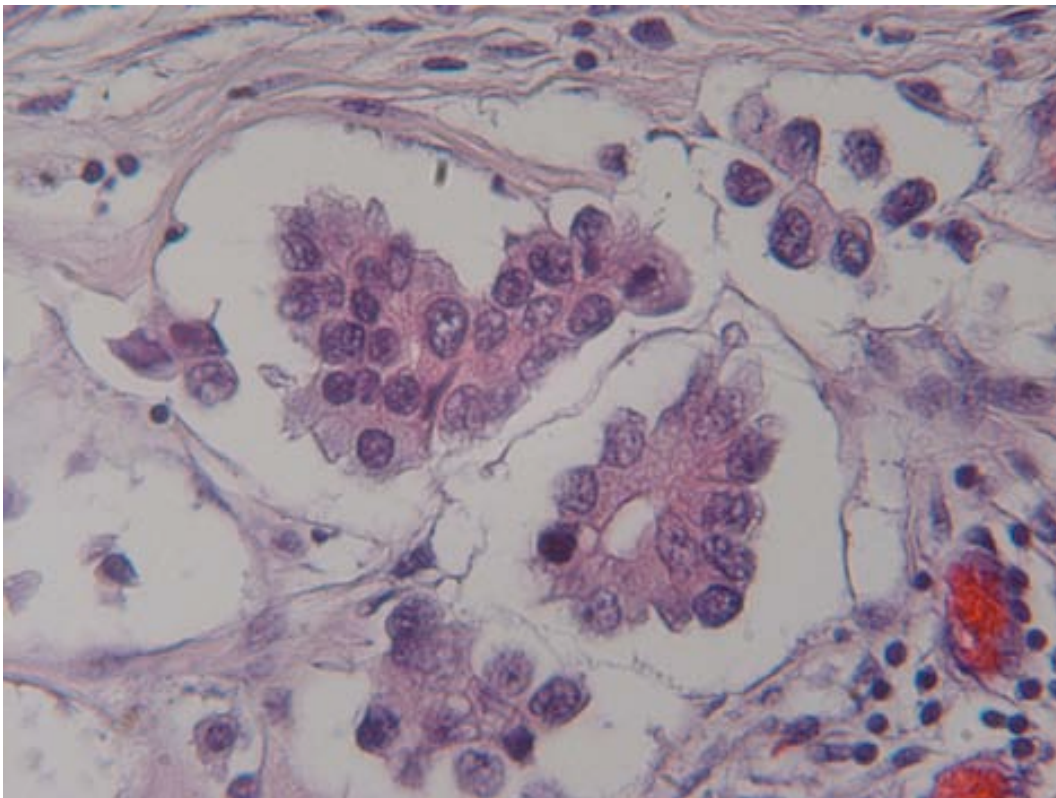
**Fig. 17. Imágen del CMI.**



**Fig. 18. Imágen del CMI.**

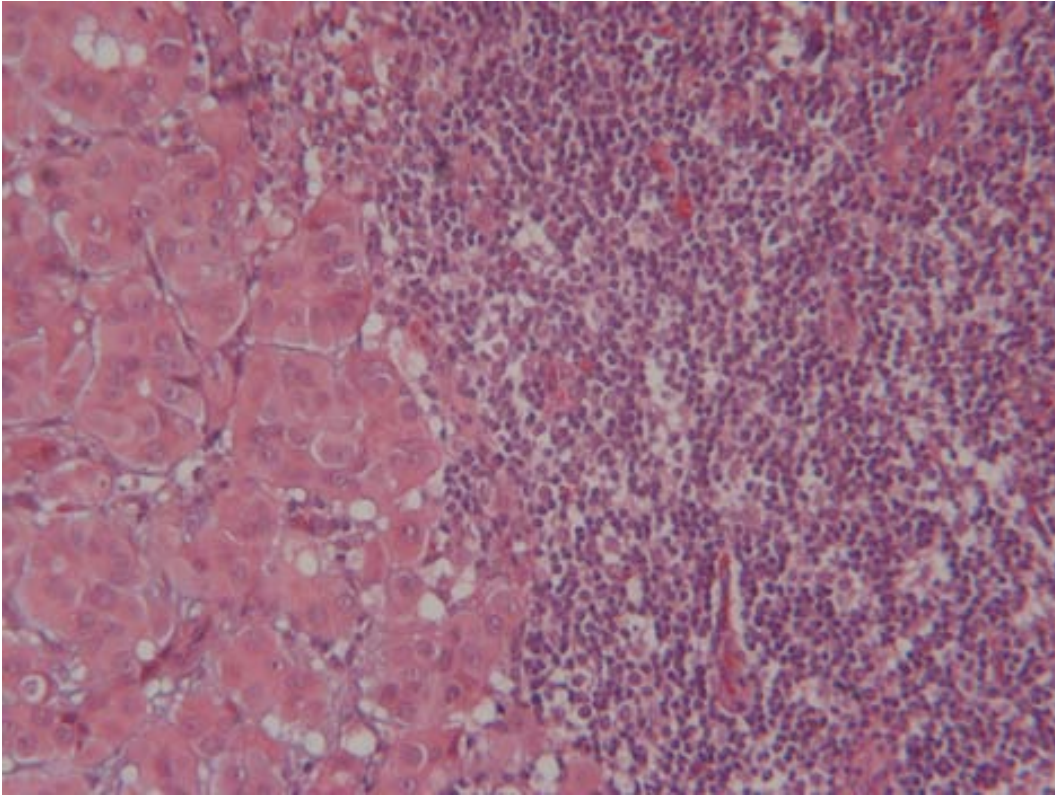


**Fig. 19.** Imágen de CMI con hemtoxilina-eosina a 10 aumentos.

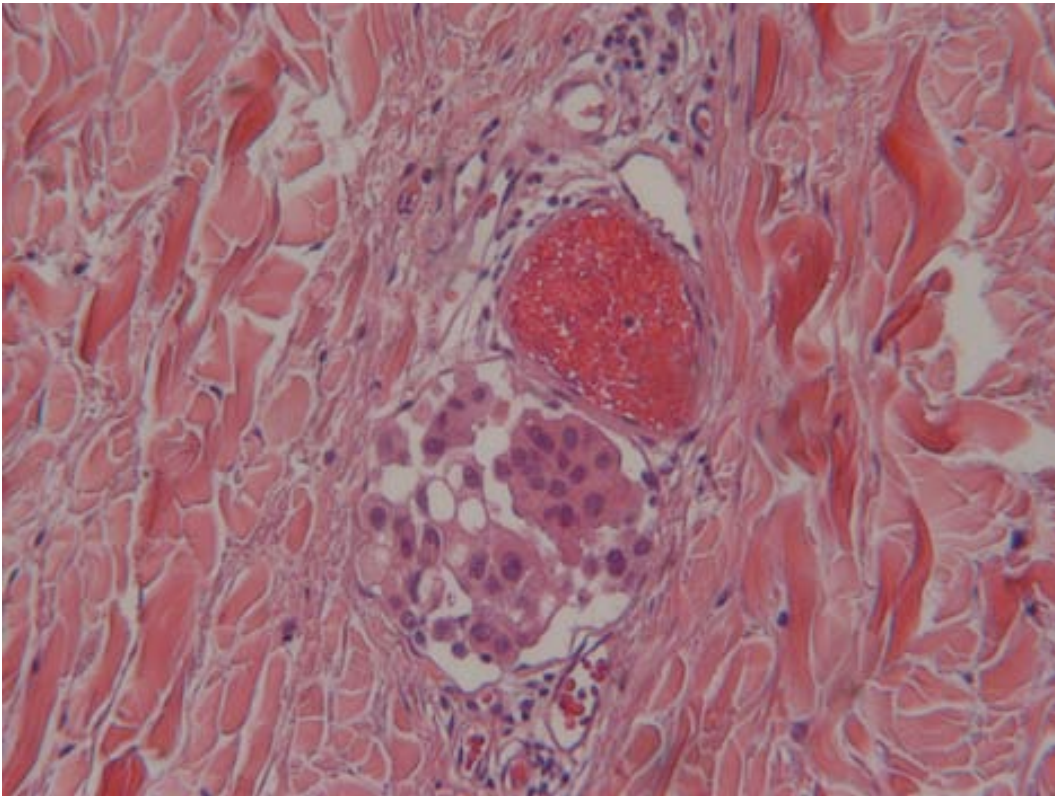


**Fig. 20.** Imágen de CMI con hematoxilina-eosina a 20 aumentos.





**Fig. 21. Iconografía de metástasis ganglionar del CMI.**



**Fig. 22. Invasión del espacio linfovascular por CMI.**

### 1.2.5. PATOGÉNESIS

Es conocido que la característica morfológica del CMI, es debido a una polaridad invertida de las células neoplásicas, donde la cara basal (contacta con el estroma) adquiere propiedades apicales secretoras. Peterson describe este fenómeno como un “patrón de crecimiento de dentro-fuera”(151) ó “patrón en U” (136). Esta alteración de la polaridad celular fue demostrada por microscopía electrónica, donde un amplio número de casos presentaba microvellosidades en el borde celular que bañaba el estroma (119). Además, glicoproteínas, como MUC1, normalmente expresadas en la cara apical o luminal de las células del epitelio glandular normal; están presentes en la cara basal exclusivamente de los grupos celulares del CMI, observado por inmunohistoquímica (152). Una de las posibles hipótesis sobre esta inversión de la polaridad celular, se apoya en el hecho de la secreción de unas moléculas, responsables de la invasión celular y vascular, denominadas **metaloproteínas**, las cuales permiten con facilidad la diseminación de los grupos celulares tumorales. Este concepto, también está apoyado por la presencia de componente de CMI en el borde del tumor. Lo que podría explicar, por qué tumores con esta morfología, incluso pequeños, presentan una mayor capacidad de metastatizar en ganglios linfáticos, comparados con los tumores convencionales de tamaño similar. El apoyo experimental de esta teoría podría abrir una puerta hacia la terapéutica de estas formas tumorales agresivas.

### **1.2.6. HISTOQUÍMICA E INMUNOHISTOQUIMICA**

Una de las características de CMI es el alto porcentaje de positividad para receptores hormonales y para la oncoproteína HER-2/neu (118,121,146), salvo en algún estudio aislado; donde el análisis inmunohistoquímico para anticuerpos monoclonales frente a receptores de estrógeno y progesterona fue negativo en todos los casos excepto en dos (138).

Es por todos conocido que, su expresión en pacientes con metástasis axilares se asocia con alta incidencia de recidivas y fracaso precoz del tratamiento (153). Los hallazgos para el HER-2/neu podrían estar sobreestimados, por los diferentes estudios analizados, donde no en todos especifican las técnicas de detección del mismo, y aplican diferentes criterios para la positividad.

En esta línea de desarrollo biológico agresivo, múltiples estudios publican la alta expresividad para la proteína p53, hasta en el 50 % de los casos de CMI (138,142). Esta alta expresividad es significativamente más frecuente en el CMI que el CDI convencional (142,154).

La sobreexpresión de la molécula de adhesión N-cadherina, fue mostrada recientemente por Bleiweiss et al., la cual refleja una evidencia de la agresividad de este tumor.

Algunos de estos factores pronósticos como el p53, c-erbB-2, MIB-1, pérdida de la heterozigosidad en el brazo corto del cromosoma 17p y bcl-2 se expresan en el CMI confirmando su agresividad (155,156,157,158). La positividad de los receptores hormonales es variable de unos artículos a otros (118,138,140). Mientras que hay series, donde la positividad de los receptores se presenta del 0 al 29 % (155,156), en otros el porcentaje varía hasta el 72,7 % (157). Estos resultados pueden jugar un papel importante en la elección terapéutica.

El espacio claro que baña las micropapilas puede contener ocasionalmente material mucoso, que se tiñe con azul alcian, PAS y plata-methenamina (119), pero no con Ulex-Europaeus, antígenos marcados con factor VIII y Q-bend inmunoperoxidasas (119,129,155,157), confirmando la ausencia de un endotelio.

Otra posibilidad que no debe descartarse, es la probabilidad de que, este patrón micropapilar sea fruto de un artefacto tisular o reactivo del tejido. Los espacios libres que bañan las micropapilas de las células tumorales, no están recubiertos por células endoteliales (CD 34 y factor VIII), una membrana basal (colágeno tipo IV) o células epiteliales (142). Ellos están bañados por estroma de colágeno y células estromales espiculadas. Estos espacios no son vasos linfáticos y no se observan en los cortes congelados (139,144), por lo que para algunos son considerados como un artefacto del momento de fijación. Estos espacios se asemejan a la hiperplasia estromal angiomatosa (159).

La presencia de este patrón mezclado con áreas de carcinoma infiltrante bien reconocido y también su presencia en recidivas y metástasis, hacen que esta última teoría no sea sostenible. Y aunque este patrón fuera un artefacto, no puede ser distinguido de una verdadera micropapila (129).

Otra técnica de identificar si las células tumorales de CMI encontradas en los ganglios linfáticos son verdaderas embolias tumorales del CMI es mediante un marcador inmunohistoquímico selectivo de vasos linfáticos y endotelio linfático : D 2-40, quien determinará que existe invasión linfática (160).

La inmunorreactividad **MUC 1** de la membrana con inversión de la polaridad, no está presente en la cara luminal de la misma. MUC 1 es una mucina expresada en la cara apical de las células epiteliales de la mama. En el

carcinoma de mama, la expresión de MUC 1 es variable en función de la localización y cantidad celular. Lo normal es que MUC 1 se localice en el lado apical de las células de la mama, y esto se asocia con mejor pronóstico y mayor supervivencia. Su significación es muy controvertida, pero en el CMI, la presencia de MUC 1 en el citoplasma o en la membrana no apical de las células tumorales, está asociado con menor intervalo libre de enfermedad y peor pronóstico (160,161). El aumento de la expresión de MUC 1 con polaridad invertida de membrana apical conlleva a una disminución en la adhesión entre las células adyacentes y la matriz extracelular; lo cual disminuye la adhesión célula-célula y facilita la separación de células tumorales del tumor primario y secundariamente la expansión o emigración al espacio linfovascular. La presencia de esta polaridad invertida de membrana detectada por MUC 1 puede identificar y diferenciar al patrón puro del mixto (160)

Esta peculiar inmuno reacción para MUC1 limitada a la membrana citoplásmica orientada hacia el estroma, y la ausencia de inmunorreactividad para E-cadherina en el mismo lado de la membrana citoplásmica, reflejan por lo tanto, una inversión de la polaridad celular y alteración en las moléculas de adhesión celular (161).

Otros autores han encontrado la ausencia de expresión de **E-cadherina** en la membrana citoplasmática orientada hacia el estroma colágeno. Las cadherinas son glicoproteínas de membrana que median la adhesión intercelular calcio dependiente y están relacionadas específicamente en la relación intercelular epitelial (162). Existen evidencias que demuestran la relación entre, la baja regulación de la expresión de cadherina y su función como factor importante en la progresión maligna de las células tumorales (163). En la mama, se piensa



que la E-cadherina actúa como gen supresor de metástasis o invasión. Y una disminución de la expresión de estas moléculas de adhesión, está asociado con la característica de invasividad incrementada y mayor potencial metastásico (164,165). La ausencia de expresión de E-cadherina, en el espacio intermembranoso citoplásmico y estromal, puede ser una de las anormalidades de base que mantiene la inversión de la polaridad, característica del carcinoma micropapilar infiltrante de la mama (161).

Otras características biológicas han sido analizadas en otros estudios (118,121,138,139,140).

**MIB-1** es un anticuerpo monoclonal que reacciona con el antígeno nuclear Ki-67, expresado en las células proliferativas en las fases tardías de G1, G2 y M del ciclo celular; y es positivo entre el 30-60 % de las células tumorales del CMI (165). Una actividad proliferativa elevada, evaluada por el MIB 1 fue del 87,6 %; lo que apoya el comportamiento agresivo de esta estirpe (135).

Luna-Moré et al. (140) encontraron positividad para **bcl-2** en el 66 % de los casos y directamente proporcional con el nivel de receptores hormonales.

La **ploidía** de DNA fue analizada en dos series (135,139), donde encontraron aneuploidía en el 89 % de los casos (n=42).

Mediante la microdissección y las técnicas de reacción de la polimerasa en cadena, Middleton et al. (138), demostraron la pérdida de la **heterozigosidad** del brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1), en el carcinoma micropapilar infiltrante, con una concordancia del 80 % entre los análisis moleculares e inmunohistoquímicos. Más recientemente, Thor et al. (166) usando análisis de hibridación genómica en pacientes con CMI, demostraron pérdidas en el brazo largo del cromosoma 8 (8q). Estos hallazgos sugieren que el cromosoma 8

podiera contener uno o más genes, cuya pérdida supondría la inversión de la polaridad de las células tumorales, el fenotipo linfotrópico y el patrón histopatológico característico. Dichas **alteraciones cromosómicas** fueron más frecuentes en la variante micropapilar que en otras variantes del carcinoma infiltrante de mama con HER-2/neu positivo.

. La expresión de estos marcadores pronósticos desfavorables, es directamente proporcional con el avanzado estadio al momento del diagnóstico, incluso cuando el tumor es pequeño. En las series de Walsh y Bleiweiss (118) el 64,3 % de los tumores eran menores o iguales a 1 cm, y el 75 % menores de 0,5 cm. tenían ganglios axilares positivos.

El **protooncogen c-erbB-2**, se expresa en pacientes con cáncer de mama y ganglios linfáticos afectados. Está asociado a recidivas precoces y menor supervivencia (154), y está presente en la mayoría de los casos de CMI.

El producto del **gen supresor tumoral, p53**, el cual también está asociado a precoz recidiva y menor supervivencia en pacientes con cáncer de mama avanzado (165), era positivo en el 75 % de los casos de CMI mediante el estudio inmunohistoquímico (138) y en el 52,5 % en otros estudios (135). El hecho de que el grupo de Middleton (138) tenga una alta incidencia de mutación de la proteína p53 por técnicas de inmunoperoxidasa, hace plantear la cuestión del rol que juega esta proteína en el desarrollo de este tumor, como se describe en otros cánceres (167,168). El análisis molecular para la detección del gen p53 es más sensible que los métodos inmunohistoquímicos.

Algunos estudios publican una tendencia a presentar, menor incidencia de receptores estrogénicos y de progesterona positivos, y mayor incidencia de HER-2/neu positivo comparado con el CDI. Otros estudios comunican una

relativa alta frecuencia de receptores hormonales positivos en CMI (70 % de receptores estrogénicos positivos) (137,141), pero podría deberse al tipo de análisis o al tipo de contaje. Las proporciones de casos positivos para erb B-2 son del 36,3% y para p53 del 12,1% según se publican en algún artículo (137). Estos hallazgos sugieren que la morfología de CMI se asocia a un comportamiento agresivo de los tumores, principalmente por su potencial metastático. De la Cruz y cols. (142) realizan un análisis comparativo de CMI con ganglios linfáticos positivos y el CDI convencional sin el patrón de CMI, y observaron que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, respecto al p53, Ki-67, VEGF, E-cadherina y MMP-2.

Walsh y Bleiweiss (118) habían escrito acerca de la obvia predilección del CMI de la mama por los territorios linfáticos, identificando esta entidad como una variante del carcinoma de mama con un comportamiento potencialmente más agresivo, siendo prudentes. Los ganglios axilares suelen estar frecuentemente afectados, especialmente si el tamaño tumoral es mayor de 2 centímetros.

Todavía es un enigma el comportamiento de este patrón, lo que si que se conoce es su significado desfavorable con metástasis ganglionares. En general, el CMI presenta una alta incidencia de afectación ganglionar.

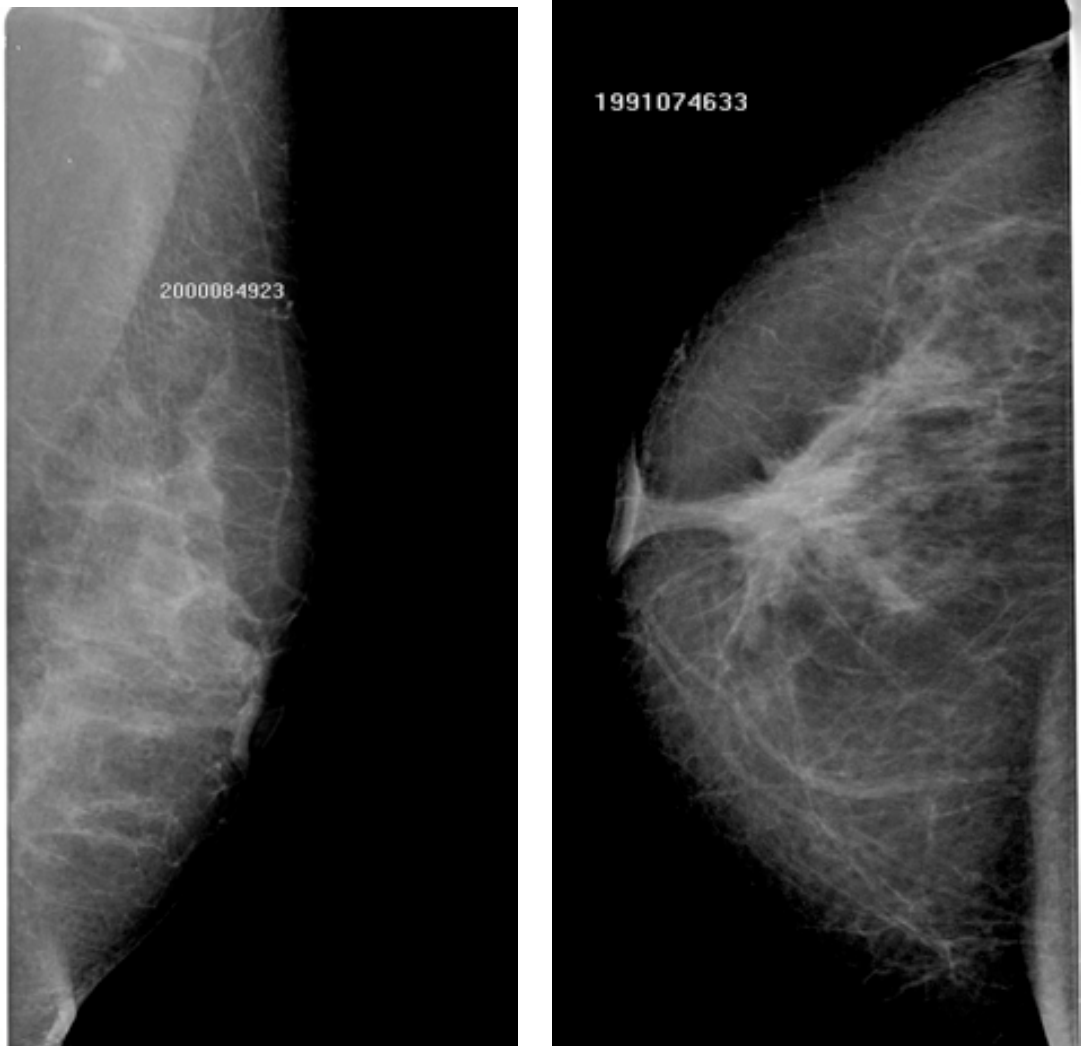
Mediante técnicas de inmunohistoquímica, se observa que el CMI presenta elevado número de pequeñas estructuras vasculares. Lo cual puede apoyar la teoría de mayor facilidad para la extensión metastásica vascular. Actualmente se ha relacionado con metástasis pulmonar, ósea y hepática (144). Esta característica de pequeñas estructuras vasculares, pudiera ser un factor pronóstico todavía no estudiado.

### 1.2.7. DIAGNÓSTICO

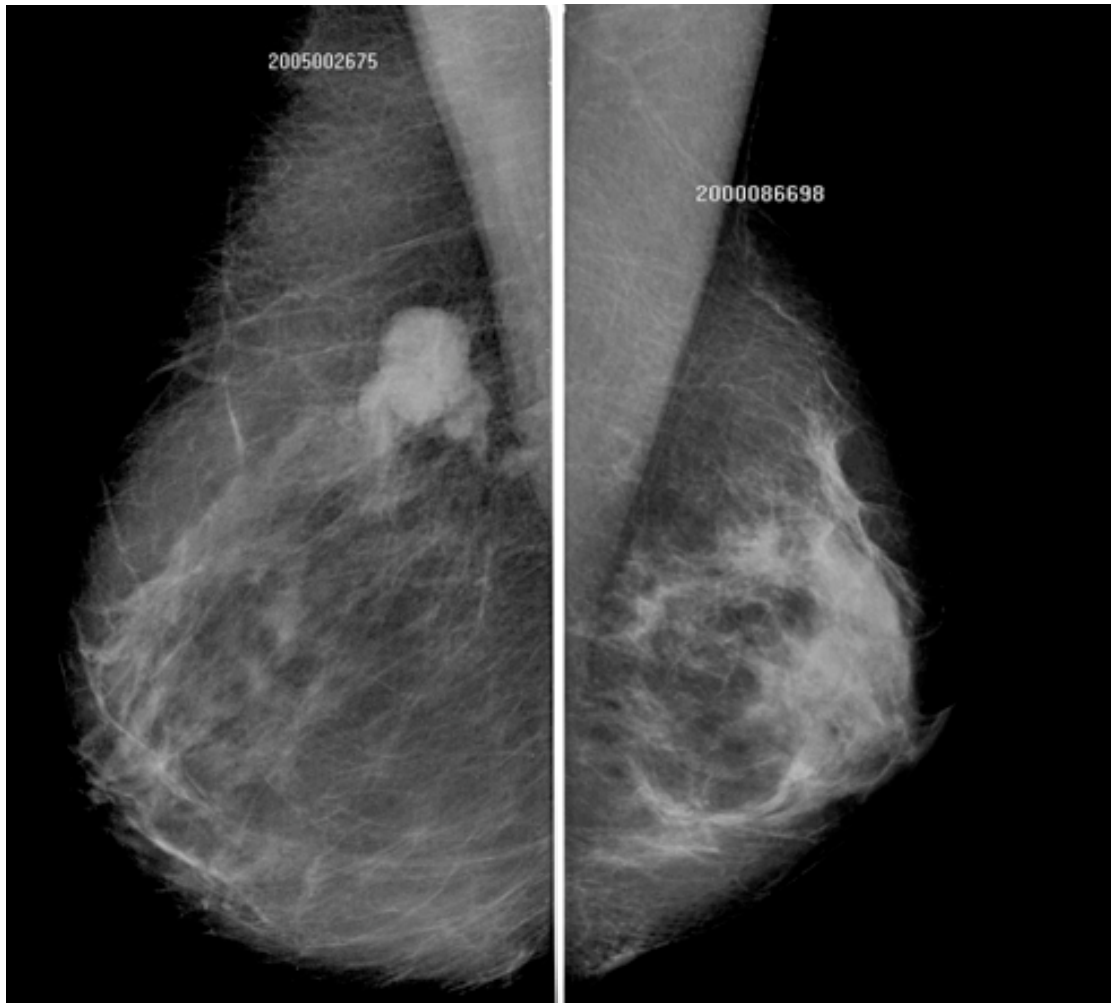
El papel de la imagen diagnóstica (radiológica, ecográfica o de resonancia magnética) es aún incierto, debido a que no se ha descrito una imagen característica. En la literatura hay pocos estudios del CMI desde el punto de vista del diagnóstico por imagen (120).

En el estudio de Gunhan-Bilgen (143) una imagen palpable estaba presente en el 93,8 %.

Las características **radiológicas** que se describen (143) son una masa firme redondeada u ovalada (en el 53 % de los casos) con o sin microcalcificaciones, de alta densidad radiológica. Los márgenes fueron generalmente espiculados (72,7%), a pesar de que en un tercio de las pacientes los márgenes eran microlobulados. Microcalcificaciones aisladas o asociadas a una masa estaban presentes en el 43,8% de las pacientes. La morfología de las microcalcificaciones era pleomórfica y/o puntiforme y su distribución en grupo o aisladas. A continuación se muestran algunos ejemplos de imágenes radiológicas de las pacientes diagnosticadas de CMI (Fig. 23 y 24).



**Fig. 23. Mamografías de dos pacientes diagnosticadas de CMI.**



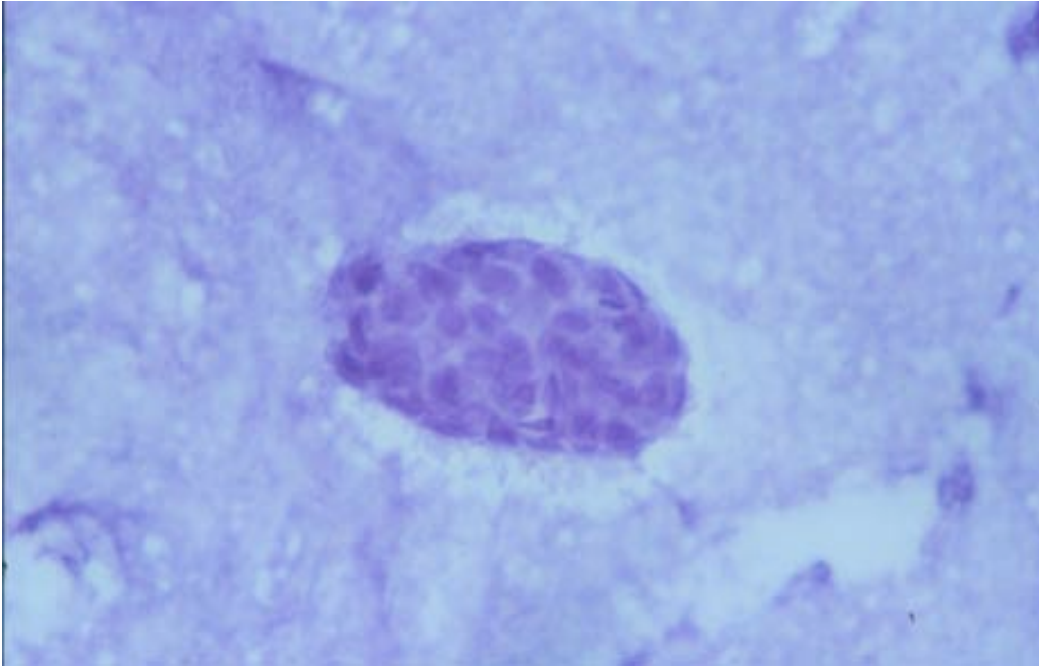
**Fig. 24. Imagen radiológica de dos pacientes con CMI.**

Los hallazgos **ecográficos** registrados más comunes eran los nódulos hipoecogénicos y el 93% con ecotextura homogénea. Los márgenes fueron mayoritariamente (86,6%) irregulares o microlobulados. La sombra acústica posterior estaba presente en el 60% y el resto de los nódulos presentan una ecotransmisión normal. Incluso estos hallazgos no son específicos y pueden estar presentes en otros tipos de cáncer de mama, por ello el CMI debe estar incluido en el diagnóstico diferencial de los tumores de la mama que presenten estas características ecográficas. Incluso, hallazgos radiológicos pueden

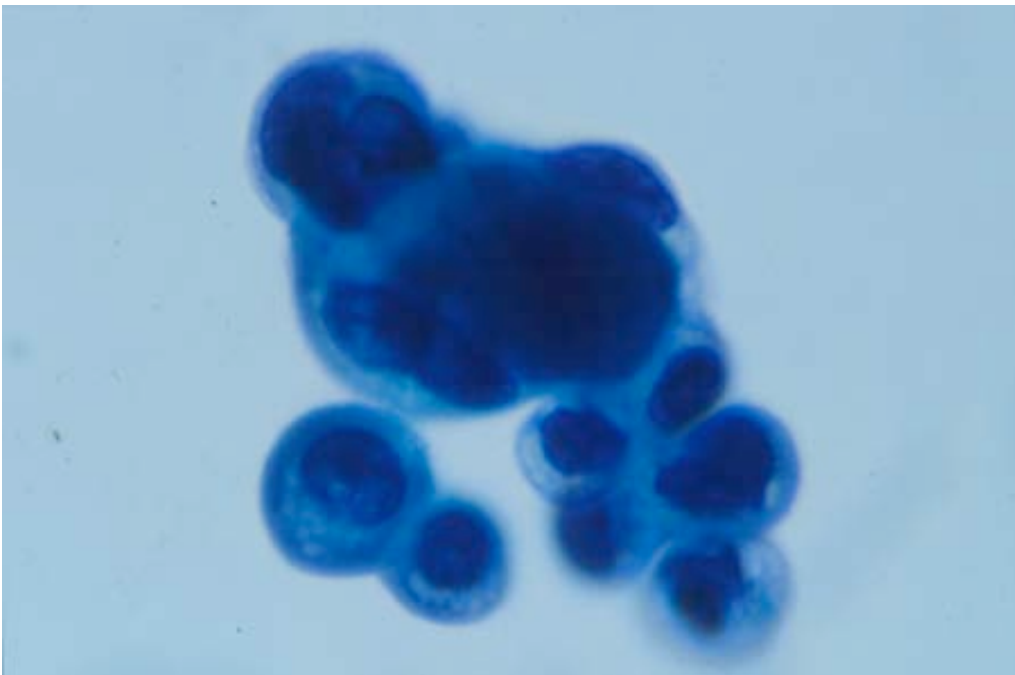
ayudar al diagnóstico definitivo histológico de casos controvertidos como metástasis tumorales (143).

Hay muy pocos casos registrados en la literatura con diagnóstico **citológico** de CMI, tras punción guiada por ecografía. Los hallazgos citológicos más característicos observados han sido formaciones tumorales modulares, islotes celulares malignos y estructuras epiteliales (169). Y su presencia nos hace sospechar la existencia de un CMI. El hacer un diagnóstico diferencial del CMI con otras lesiones papilares y neoplásicas mediante citología es posible, pero son precisos más trabajos y experiencia, porque el número de casos estudiados es escaso (120, 169). En una serie publicada (143), se realizó citología en 14 casos, revelando tumor epitelial maligno. Dos de los casos fueron informados como tumores epiteliales malignos con carcinoma micropapilar infiltrante. Se necesita más experiencia antes de realizar un diagnóstico definitivo con seguridad, mediante la citología de punción-aspiración con aguja fina. La técnica de core-biopsia es mejor alternativa que la punción citológica porque da información más definitiva mediante la histología. Cuando se realiza un diagnóstico prequirúrgico (citológico o histológico) de CMI es importante valorar exhaustivamente el estudio de la axila, debido al linfotropismo del mismo (170).

A continuación se muestra iconografía de imágenes citológicas de distintas entidades con las cuales se ha de realizar un diagnóstico diferencial.

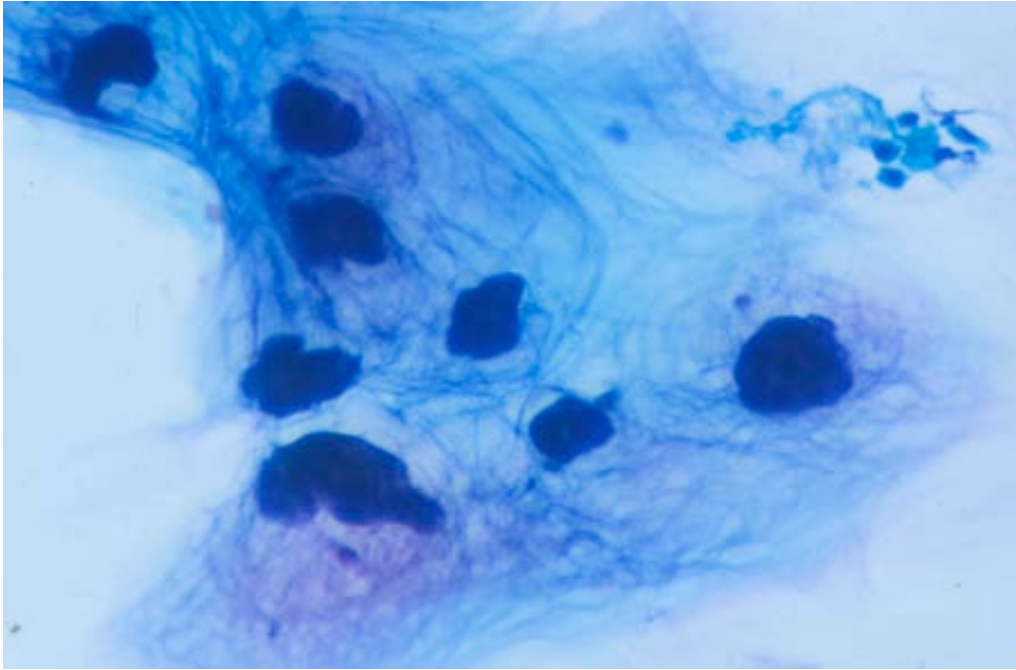


**Fig. 25. Características citológicas de un papiloma.**

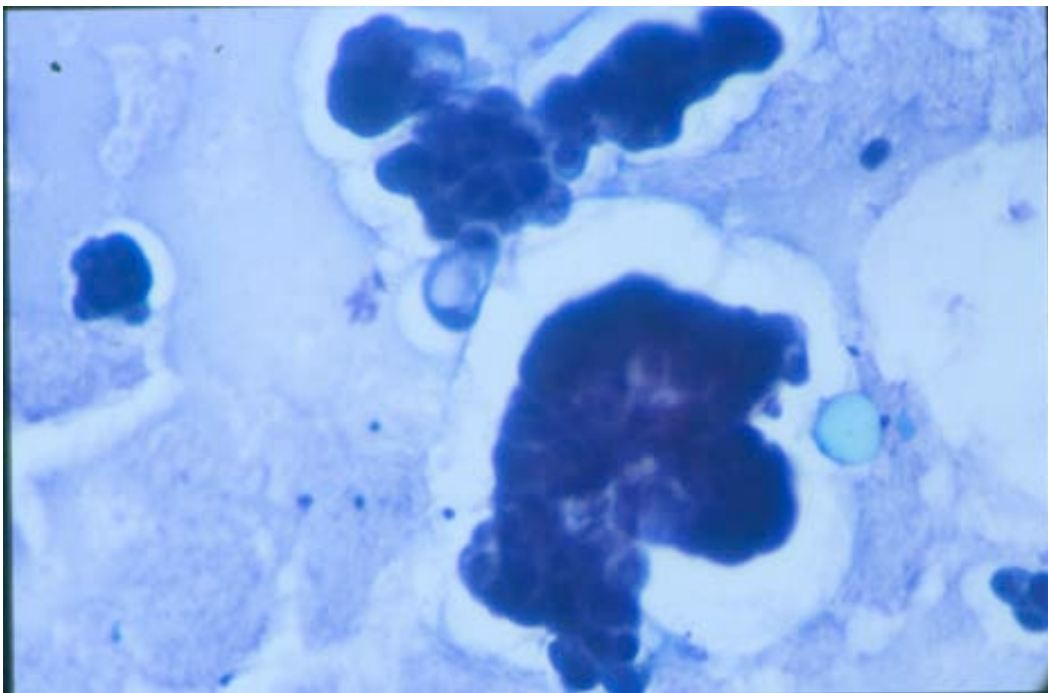


**Fig. 26. Características citológicas de un papiloma.**

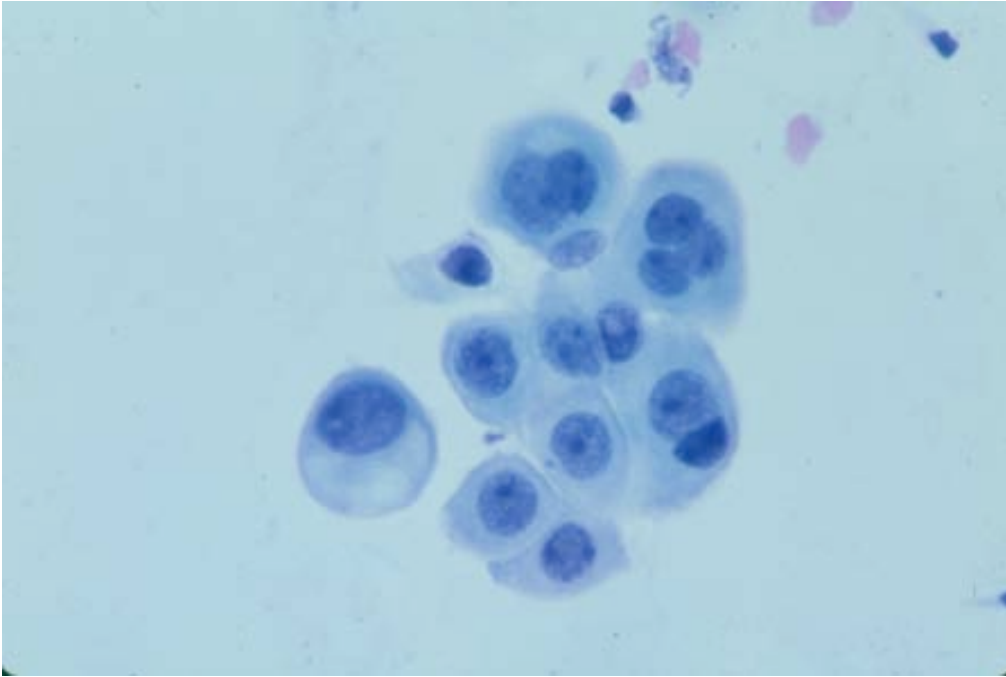




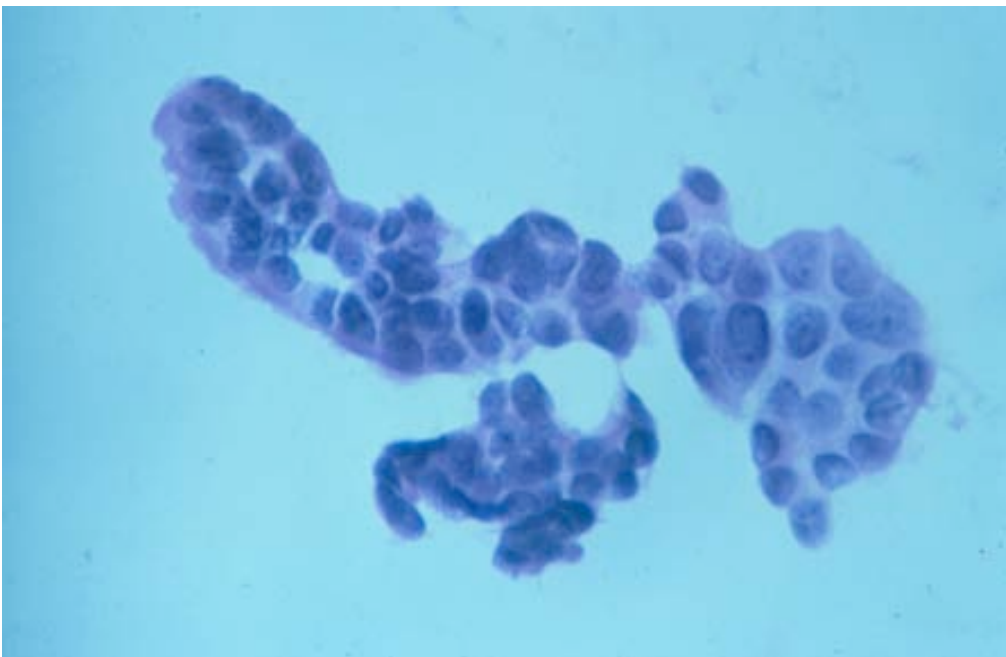
**Fig. 27. Citología del carcinoma coloide.**



**Fig. 28. Citología del CMI.**



**Fig. 29. Citología del Carcinoma medular.**



**Fig. 30. Citología del carcinoma papilar.**

### 1.2.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Después de ser reconocido como una entidad independiente la mama (119,129), muchos artículos han publicado este patrón en otros órganos, incluidos la vejiga urinaria, colon, pulmón y glándulas salivares mayores (147,149). En relación con este patrón de crecimiento único, estos tumores parecen estar frecuentemente asociados a alto grado de agresividad, y se manifiesta con un alto estadio en el momento de la presentación, metástasis masiva de los ganglios e invasión linfovascular extensa (135,147,148,149).

Tumores con una morfología similar han sido descritos en el ovario, bajo el nombre de **carcinoma seroso micropapilar infiltrante del ovario** (145). Definidos como tal, estos tumores son muy raros y se desarrollan con un pronóstico indolente comparados con el más común carcinoma seroso de alto grado. El patrón micropapilar que se observa en los tumores ováricos se asemeja al que se observa en la mama, vejiga, pulmón y glándulas salivares mayores; la implicación pronóstica de cada uno es diferente. Por otro lado, **metástasis de carcinoma seroso convencional de alto grado** pueden tener la misma morfología que el CMI de otros órganos.

La similitud de esta variante con el **carcinoma seroso papilar del ovario y del endometrio** ha planteado la necesidad de distinguir este tumor (CMI) de las metástasis de los tumores de origen mulleriano (119,129,138). El diagnóstico de metástasis ovárica se puede sospechar con una buena historia clínica (especialmente en casos de afectación masiva mamaria bilateral) y en ausencia del componente intraductal. Citológicamente, las metástasis ováricas son frecuentemente más anaplásicas que el carcinoma micropapilar infiltrante,

y el tejido afecto muestra una desmoplasia estromal. En algunos casos fijados con formalina, la absorción de parafina por parte del tumor, permite estudiar la expresión de varios marcadores pronóstico, para conocer más sobre las características biológicas y la actividad tumoral. Las imágenes radiológicas de metástasis focales en mama, suelen presentarse como lesiones redondeadas de contornos afilados, sin márgenes bien distinguibles, espiculados y otras veces con reacciones desmoplásicas del tejido que caracterizan generalmente a las lesiones primarias de la mama (171,172,173). Las lesiones perfectamente redondeadas son características de las lesiones metastáticas en mama. A parte de áreas necróticas rodeando macrocalcificaciones, las calcificaciones son muy raras y sólo se describen en el carcinoma de ovario como calcificaciones amorfas (172). Las imágenes ecográficas de las metástasis en mama, presentan generalmente refuerzo sonográfico periférico o sombra acústica posterior (172).

En el diagnóstico diferencial desde el punto de vista histológico, se deben considerar otros carcinomas de la mama, como la variante de carcinoma papilar infiltrante y el carcinoma coloide (118). Es en este campo donde pueden ser de ayuda las imágenes radiológicas. El **carcinoma papilar infiltrante**, cuya incidencia es muy baja, suele presentarse como una masa solitaria o como una agrupación bien definida, circunscribiendo nódulos confinados a un cuadrante de la mama en la mamografía (171). La ecografía suele revelar una masa sólida e incluso masas sólidas o quísticas complejas pueden ser identificadas. El **carcinoma coloide** suele presentarse como una masa con unos bordes suaves y algunas veces lobulado. El reconocimiento de esta

estirpe histológica es importante para hacer un diagnóstico diferencial con el **carcinoma tubular de la mama** que tiene mejor pronóstico.

El CMI, mayoritariamente, presenta márgenes espiculados y no suele tener unos bordes bien definidos en la mamografía. Todos los casos del estudio de Gunhan-Bilgen (143) han presentado como imagen sólida ecográfica y nunca con componente quístico.

A pesar de todo ello, las imágenes nos deben de servir como herramienta en el diagnóstico diferencial, pero es la histología definitiva la llave del diagnóstico de certeza.

El diagnóstico diferencial también incluye **metástasis de serosas y de ovario**.

En las **metástasis del carcinoma seroso del ovario** y el **carcinoma mucinoso de la mama**, los espacios son mayores, tiene más de un grupo celular y contiene material mucinoso. Los tumores tratados con quimioterapia primaria pueden desarrollar proliferaciones micropapilares, observado en el 30 % (139), pero en estos casos los cambios son focales (menos del 10 %) y otros cambios morfológicos asociados a la quimioterapia también están presentes (174).

Cuando el CMI se presenta con un estroma mixoide, pierden la arquitectura pero adoptan un patrón de células estromales espinales (fibroblastos y miofibroblastos) distribuidas difusamente en un entorno mixoide; esto ayuda a realizar un diagnóstico diferencial con el carcinoma mucinoso (coloide). Es raro identificar las características agrupaciones celulares de micropapilas bañadas en lagos de mucina, y sólo ocasionalmente, se adopta una compartimentalización de estos lagos mucinosos con finos tabiques fibrosos.

La presencia de carcinoma intraductal mezclado o adyacente al tumor, apoya hacia una lesión primaria de mama. La inmunohistoquímica para una variedad de marcadores endoteliales, sirve de ayuda al mostrar la ausencia de una verdadera invasión vascular o linfática; el grupo de Siriaunkgul (129) encontraron en el Facto VIII una gran ayuda en esta línea. Se debería de tener en cuenta, que la invasión vascular puede darse en este patrón como en otras variantes del carcinoma de mama.

La descripción de este patrón de crecimiento en carcinomas de diferente origen, con un desarrollo común agresivo, es un argumento en contra de la teoría del patrón de artefacto tisular, anteriormente mencionada. Además, la presencia del mismo patrón en recidivas y metástasis y la presencia en carcinoma ductal infiltrante ordinario sincrónicamente en casos de bilateralidad, también es un punto en contra de la teoría del artefacto tisular. Finalmente, un argumento adicional en contra de esta teoría es la obtención de una línea celular por punción citológica en un caso (175); y en los hallazgos morfológicos del tumor definitivo se observaban agrupaciones de pseudotúbulos y micropapilas desprovistos de un eje conectivo.

Una **variante del carcinoma de células transicionales de la vejiga** ha sido descrito (148, 176, 177) con la presencia de un infiltrado en forma de racimos de micropapilas agregadas compactamente y proliferando en espacios vacíos, semejando invasión vascular. Los autores han recalcado la posibilidad de confusión con metástasis de carcinoma papilar seroso del ovario. Esta variante micropapilar del cáncer vesical está asociada a un alto grado, alto estadiaje, invasión linfática masiva y mal pronóstico.

Recientemente, un componente micropapilar fue descrito en un **adenocarcinoma del pulmón** (148); los autores creen que este componente puede ser más parecido al comportamiento de las metástasis. La entidad de CMI en el pulmón fue publicado por primera vez por Amin et al. En un estudio de 35 pacientes con una predominancia masculina de edad media 60 años. En todos los casos se presentaba asociado a una de las variantes del adenocarcinoma: acinar, papilar, sólido o bronquioalveolar. En la mayoría de casos al diagnóstico presentaba un estadio avanzado.

Otra localización interesante fue la publicada en el 2004 (149), donde encontraron carcinoma micropapilar en la **glándula parotídea** asociado a un cistoadenoma mucinoso. El CMI de las glándulas salivares representa el 0,2 % de todos los tumores de las glándulas salivares mayores y el 17 % de todos los casos de carcinoma ductal salivar. Nagao et al. demostraron que la presencia de CMI asociado al carcinoma ductal salivar tenía un comportamiento más agresivo que en su ausencia.

Carcinomas con este componente micropapilar localizado en mama, vejiga o pulmón, son iguales morfológicamente hablando (147, 148)). Sin embargo el carcinoma seroso papilar del ovario tiene una morfología diferente que se asemeja más a un tumor *border line* del ovario.

Las células tumorales de la mama, endometrio y vejiga, son positivas para citokeratinas 7 (CK-7) y para receptores estrogénicos (RE); y son negativas para citokeratinas 20 (CK-20). Así pues, en el diagnóstico e identificación inmunohistoquímico de cada una de estas entidades, se observa que el tumor primario de vejiga es CK-7 positivo, CK-20 positivo; el primario de mama es

CK-7 positivo y RE positivo; y el primario de pulmón es positivo para el factor 1 transcriptor tiroideo. (Tabla 7)(178).

	Mama	Vejiga	Pulmón	G. salivares	Ca. seroso ovario
<b>CK 7</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>CK 20</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>RE</b>	<b>+/-</b>			<b>-</b>	<b>+/-</b>
<b>RP</b>	<b>+/-</b>			<b>-</b>	<b>+/-</b>
<b>BRST 2</b>	<b>+/-</b>			<b>+</b>	<b>-</b>
<b>TTF 1</b>			<b>+</b>		<b>-</b>
<b>WT 1</b>	<b>- (*)</b>				<b>+</b>
<b>Ca 125</b>	<b>- (*)</b>	<b>+/-</b>			<b>+</b>

(\*): En carcinoma convencional.

(+/-) : Puede ser positivo (20-80 % de casos)

(-) : Negativo (< 20 % de casos)    (+) : Positivo (> 80 % casos)

CK 7 : citokeratina 7

CK 20 : citokeratina 20

RE: receptores de estrógeno

RP: receptores de progesterona

TTF 1: factor 1 transcriptor tiroideo

**Tabla 7. Panel orientativo de factores inmunohistoquímicos de Carcinoma micropapilar infiltrante con primario desconocido.**



## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Durante mucho tiempo hemos observado que las neoplasias no se comportan siempre igual.

En el seguimiento de pacientes afectas de carcinoma ductal infiltrante (CDI) de mama en estadios y tratamientos similares, algunos casos no tenían evoluciones todo lo positivas que se esperaba y su pronóstico, por tanto, era peor.

Una entidad histológica tenía mucho peso en la evolución de estas pacientes. Había leído sobre el carcinoma micropapilar infiltrante (CMI), pero no conocía su comportamiento. El motivo por el cual, pacientes con estadios precoces de CDI tenían una evolución más agresiva, presentando recidivas tempranas y mayor afectación ganglionar, se relacionaba con la presencia en las piezas de resección quirúrgica de la variedad histológica conocida como carcinoma micropapilar infiltrante (CMI).

Observé que sería interesante estudiar el grado de afectación de este componente y su comportamiento. Analizar si esta entidad histológica se presentaba con algún patrón radiológico característico, que nos hiciera sospechar su presencia.

Todo ello con el fin de poder modificar alguna conducta terapéutica en estas pacientes para mejorar su pronóstico.

El uso de factores pronóstico permitiría delimitar el grupo de pacientes con mayor riesgo de recaída, subgrupo de alto riesgo, que se beneficiaría de un tratamiento adyuvante. Es en esta línea en la que se orienta el desarrollo del estudio de la estirpe histológica del carcinoma micropapilar infiltrante como factor pronóstico.

Esta inquietud motivó el planteamiento de dicha variante histológica como tronco principal del tema de tesis que podía desarrollar.

Y en esta línea empezamos a seleccionar pacientes, cuyos resultados preliminares fueron presentados en cinco congresos nacionales sobre patología mamaria en Valladolid (XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.2003), Barcelona (XXXI Symposium Internacional Actualización en Oncología Mamaria. I U Dexeus, 2004), Coruña (XXXVIII Congreso Español de Ginecología y Obstetricia, 2005) y Valladolid (2007).

### **3. OBJETIVO PRINCIPAL**

La realización de este estudio tiene como objetivo básico y principal el “Observar si la variante histológica de carcinoma micropapilar infiltrante de mama se comporta como factor pronóstico independiente”.

Con esta orientación fijamos unos objetivos secundarios:

- Analizar las características epidemiológicas de las mujeres que presentan una neoplasia mamaria con este patrón: micropapilar infiltrante.
- Estudiar el comportamiento del Carcinoma Micropapilar Infiltrante puro y mixto, respecto a una serie de variables pronósticas, con el fin de redefinir criterios diagnósticos del mismo.
- Definir los aspectos clínicos (signos y síntomas) y el patrón de diagnóstico por imagen más característico del carcinoma micropapilar infiltrante.
- Comparar el comportamiento de este grupo con los subgrupos de carcinoma ductal infiltrante (G-I, G-II ó G-III).
- Analizar el intervalo de supervivencia libre de enfermedad y tasa de mortalidad, con el fin de valorar la modificación de la conducta terapéutica a seguir en estas pacientes.

La presente tesis doctoral pretende demostrar estos objetivos y con ello ayudar a la orientación pronóstico-terapéutica de pacientes que presenten este patrón histológico.

## **4. PACIENTES Y MÉTODO**

## **I. INTRODUCCIÓN**

Desde Diciembre de 1995 hasta Diciembre del 2004 se reclutaron 81 pacientes del Comité de Patología de Mama del Institut Universitaria Dexeus, con un diagnóstico histológico de carcinoma micropapilar infiltrante.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

En el presente estudio se incluyeron aquellas mujeres a las que se les diagnosticó cáncer de mama y cumplieron las siguientes condiciones:

1. Haber sido diagnosticada y tratada en la Unidad de Patología Mamaria del Institut Universitari Dexeus.
2. Pacientes con un diagnóstico histológico de carcinoma micropapilar infiltrante.
3. Compromiso de la paciente a realizar el seguimiento de la enfermedad según los protocolos del Comité de Patología Mamaria del Institut Universitari Dexeus.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Se han excluido a todas aquellas pacientes que no aceptaron los protocolos de la Unidad de Patología Mamaria del Institut Universitari Dexeus.
2. Mujeres a las que no se pudo realizar el protocolo completo.
3. Pacientes con carcinoma in situ.
4. Inicialmente se consideró el grupo de cáncer de mama y embarazo como criterio de exclusión, pero al observar la elevada incidencia de este criterio, se aceptó su inclusión, y se optó por observar su comportamiento.

Inicialmente se incluyeron 89 pacientes pero 8 de ellas se retiraron por imposibilidad de obtención de datos, al no haberse realizado el tratamiento

completo en nuestro centro, sólo parte del mismo. Finalmente se seleccionaron 81 mujeres, que fueron tratadas según los protocolos de mama del Institut, en función de la estadificación al diagnóstico. A toda paciente se le realizó un estudio histológico previo a cualquier decisión terapéutica.

De las 81 pacientes del estudio con CMI, 35 (43,2 %) presentaba un patrón puro y 46 (56,8 %) un patrón mixto.

Las pacientes fueron informadas de las opciones de tratamiento posibles; y en caso de cirugía, se les explicó la técnica a realizar y firmaron el consentimiento informado de la misma. (Consentimientos informados de cada cirugía, al final de este apartado).

Los primeros 70 casos fueron analizados en mi cuarto año de residencia de la especialidad, año 2000, y los resultados preliminares fueron presentados en el Congreso de Valladolid del 2003, donde concluíamos diciendo que, tras un análisis descriptivo retrospectivo de 70 pacientes “El tipo histológico de carcinoma micropapilar infiltrante parece ser un factor de peor pronóstico y se asocia a una menor supervivencia libre de enfermedad. Las recidivas tempranas (menores a 4 años) son independientes de la radicalidad del tratamiento”.

Con estos resultados se presentó el protocolo de trabajo y seguimiento del proyecto aquí expuesto, y fue aprobado por la Cátedra de Investigación en Obstetricia y Ginecología y por la jefatura del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Institut Universitari Dexeus.



## **II. MANEJO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL INSTITUTO UNIVERSITARIO DEXEUS**

### **1. INTRODUCCIÓN**

En nuestro Centro toda la patología de mama pasa por un Comité de Patología Mamaria, que se reúne semanalmente. Dicho Comité, está integrado por varios ginecólogos especialistas en mama, tanto clínica como quirúrgicamente, radiólogos, oncólogos, citólogos, anatomopatólogos, radioterapeutas, psicólogo, asistente social y la secretaria. En definitiva, se trata de realizar un estudio integrado interdepartamental de la patología mamaria.

El objetivo de dicho Comité es revisar todos los casos, valorar las imágenes, observar las preparaciones citológicas e histológicas, orientar el diagnóstico y estadificación, aplicar protocolariamente la opción terapéutica, y realizar un seguimiento de la evolución de las pacientes.

La presentación de casos en el Comité tiene una estructura:

- Sección 1- presentación de patología benigna y maligna.
- Sección 2- casos tratados quirúrgicamente y resultado histológico.
- Sección 3- seguimiento de tratamientos adyuvantes y evolución.

En el Institut Universitari Dexeus tenemos unos protocolos propios, los cuales se revisan periódicamente, con actualizaciones bibliográficas permanentes, y anualmente se tiene una reunión para revisar la labor realizada anualmente (estadísticas y novedades).

El protocolo general sobre el manejo de pacientes es el siguiente (93):

- Paciente de < 40 años sin factores de riesgo ni patología clínica, **control clínico anual**.
- Paciente de < 40 años con factores de riesgo, realización de **mamografía** y si precisa **ecografía**.
- Paciente de > 40 años, **control mamográfico anual**.
- Ante la presencia de un nódulo clínico, mamográfico o ecográfico, se realiza **punción-aspiración con aguja fina**, para estudio citológico.
- En caso de duda o sospecha se practicará **biopsia** del nódulo para estudio histológico.

## 2. CLASIFICACIÓN TNM

La clasificación que se utiliza es la de TNM, registrada en el código ICDO C50 (178). Se publicó inicialmente en 1954, y ha sido modificada en varias ocasiones posteriormente, dependiendo de las nuevas técnicas diagnósticas y la biopsia del ganglio centinela.

La clasificación TNM se emplea para la determinación de la extensión anatómica de la neoplasia, desde el punto de vista de apreciación clínica (cTNM) o patológica (anatomopatológica, pTNM). Esta última fue desarrollada por Pierre Denoix, en el Institut Gustav Roussy, hace más de 50 años.

La que utilizamos es la de UICC (72). Es una clasificación clínica, basada en el análisis de factores pronóstico como: T (tamaño tumoral), N (ganglios linfáticos), M (metástasis):

## TUMOR PRIMARIO (T)

Tx. El tumor primario no puede valorarse (microscópicamente existe tumor primario en el margen de resección).

T0. No existe evidencia de tumor primario.

Tis. Carcinoma in situ

Tis (CDIS). Carcinoma intraductal o carcinoma ductal in situ.

Tis (CLIS). Carcinoma lobulillar in situ.

Tis (Paget). Enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente (la enfermedad de Paget con tumor, se clasifica en función del tamaño de éste).

T1. Tumor menor o igual a 2 centímetros (cm) en su máxima dimensión.

- T1mic – Microinvasor. Hasta 0,1 cm. en su máxima dimensión. (Si existen varios focos se mide el mayor, no la suma de todos)
- T1a – de 0,1 hasta 0,5 cm.
- T1b – de 0,5 a 1 cm.
- T1c – mayor de 1 cm y menor de 2 cm.

T2. Tumor de 2 a 5 cm en su máxima dimensión.

T3. Tumor mayor de 5 cm en su máxima dimensión.

T4. Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica (costillas, músculos intercostales y músculo serrato anterior, pero no el pectoral) o a piel (piel de naranja, retracción del pezón u otros cambios).

- T4a – extensión a pared costal.
- T4b – edema (incluida piel de naranja), ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites en la misma mama.
- T4c – pT4a + pT4b.

- T4d – carcinoma inflamatorio (induración cutánea difusa, de color pardo con bordes erisipeloides y usualmente sin masa palpable subyacente. Esta presentación se debe a embolización tumoral de los linfáticos dérmicos).

## GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

Nx. Los ganglios linfáticos regionales no pueden valorarse (en caso de antecedente de linfadenectomía o no estirpados en la cirugía).

N0. Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1. Metástasis en ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales móviles.

N2. Metástasis a ganglios linfáticos ipsilaterales adheridos uno a otro, o a otras estructuras (fijos); o afectación clínica de los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de evidencia clínica metastásica axilar.

- N2a - Metástasis a ganglios linfáticos ipsilaterales adheridos uno a otro, o a otras estructuras (fijos).
- N2b - Afectación clínica de los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de evidencia clínica metastásica axilar.

N3. Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales con /sin afectación de ganglios axilares; o afectación clínica de la cadena mamaria interna ipsilateral en presencia de evidencia clínica afectación ganglionar axilar; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con /sin afectación clínica evidente de ganglios axilares o cadena mamaria interna.

- \* N3a - Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales.
- \* N3b – Metástasis en cadena mamaria interna y ganglios axilares
- \* N3c – Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

## METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

Mx. La metástasis a distancia no puede valorarse.

M0. No existe metástasis a distancia.

M1. Metástasis a distancia

Existe una clasificación histológica paralela a la anterior (pTNM), con algún dato añadido.

## TUMOR PRIMARIO (pT)

La clasificación histológica requiere del exámen del tumor con márgenes de resección libres. Un caso puede clasificarse con pTx, si el margen está afectado por tumor microscópico.

Las categorías de pT se corresponden con las categorías de la clasificación T.

Cuando se realiza la clasificación pT, se consideran las medidas del tumor infiltrante. Si existe gran componente de carcinoma intraductal en el lecho de un pequeño carcinoma infiltrante, se clasifica como pT1a.

## GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (pN)

pNx. Los ganglios linfáticos regionales no pueden valorarse (en caso de antecedente de linfadenectomía o no estirpados en la cirugía).

pN0. Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Los casos con células tumorales aisladas (CTA) en los ganglios linfáticos regionales, son clasificados como pN0. Se entiende por células tumorales aisladas, también pequeños grupos celulares menores de 0,2 mm en su máxima dimensión, detectadas normalmente por inmunohistoquímica o métodos

moleculares comprobados con la técnica de hematoxilina-eosina. Las CTA no tienen evidencia típica de actividad metastática.

pN0(i-). No metástasis, histológicamente, en ganglio regionales, inmunohistoquímica (IHQ) negativa

pN0(i+). No metástasis, histológicamente, en ganglios regionales, IHQ positiva con CTA (grupos de células neoplásicas < 0,2 mm).

pN0(mol-). No metástasis, histológicamente, en ganglios regionales; estudio molecular negativo

pN0(mol+). No metástasis, histológicamente, en ganglios regionales. Estudio molecular positivo.

pN1. Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos ipsilaterales, y/o metástasis microscópicas en la cadena mamaria interna, detectados por técnica del ganglio centinela, sin hallazgo clínico.

\* pN1(mi). Sólo micrometástasis ( mayores de 0,2 mm y menores de 0,2 cm).

\* pN1a. Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares, teniendo alguno de ellos un tamaño mayor de 2 mm.

\* pN1b. Afectación microscópica de la cadena mamaria interna, detectado por ganglio centinela, sin afectación clínica aparente.

\* pN1c. Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y afectación microscópica de la cadena mamaria interna, detectado por ganglio centinela, sin afectación clínica aparente.

pN2. Metástasis en 4-9 ganglios ipsilaterales o afectación clínica (detectado por exploración clínica o diagnóstico por imagen (excluido la linfografía) o detección histológica macroscópica) de la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de afectación axilar.

- pN2a - Metástasis en 4-9 ganglios ipsilaterales , teniendo alguno de ellos un tamaño mayor de 2 mm.
- pN2b - Metástasis en cadena mamaria interna clínicamente detectable, en ausencia de afectación axilar.

pN3. Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares o afectación clínica de la cadena mamaria interna ipsilateral en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; ó tres ganglios axilares clínicamente negativos y metástasis microscópica de la cadena mamaria interna; ó en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

- pN3a - Metástasis en 10 o más ganglios axilares (de más de 2 mm en uno de ellos) o en ganglios infraclaviculares ipsilaterales.
- pN3b – Afectación clínica de la cadena mamaria interna ipsilateral en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; ó más de tres ganglios axilares clínicamente negativos y metástasis microscópica de la cadena mamaria interna.
- pN3c - Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

#### METÁSTASIS A DISTANCIA (pM)

Las categorías pM corresponden a las categorías M.

#### GRADOS HISTOLÓGICOS (G)

Gx. Grado que no puede ser evaluado.

G I. Alto grado de diferenciación.

G II. Mediano grado de diferenciación.

G III. Bajo grado de diferenciación o indiferenciación.

## TUMOR RESIDUAL (R)

Rx. No valorada la presencia de tumor residual tras la cirugía.

R0. Sin tumor residual.

R1. Tumor residual microscópico.

R2. Tumor residual macroscópico.

### 3. ESTADIFICACIÓN

Una vez establecidas las categorías TNM, se estadifica el tumor, según la siguiente tabla (tabla 8):

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1*	N0	M0
Estadio IIa	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIa	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIb	T4	N0, N1, N2	M0
Estadio IIIc	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

T1\* incluye T1 mic (microinvasión: 0,1 cm).

**Tabla 8. Estadificación TNM (72)**



#### 4. PROTOCOLO TERAPÉUTICO:

El protocolo terapéutico depende de la estadificación del tumor:

##### 4.1- ESTADIO 0:

El manejo del carcinoma ductal in situ (CDIs) y del carcinoma lobulillar in situ (CLIs) es diferente.

Para el CDIs, se puede realizar un tratamiento conservador o mastectomía simple.

La opción de un tratamiento u otro dependerá de unos factores pronósticos (Van Nuys) (180):

- tamaño (T)
- márgenes libres de resección
- características histológicas: necrosis y grado diferenciación.

El sistema de puntuación de Van Nuys, va a clasificar a los tumores en una de las siguientes opciones terapéuticas (180).

El factor pronóstico de mayor peso es el de la distancia del foco tumoral al margen de resección (181):

<1mm	Mastectomía simple
1-9 mm	Tratamiento conservador con radioterapia local
>10mm	Tratamiento conservador.

La adyuvancia radioterápica en la opción conservadora, parece reducir las recidivas locales invasivas e in situ (182).

En los casos de tratamiento conservador y radioterapia, se puede valorar la opción de tratamiento hormonal sistémico: TAMOXIFENO. El cual parece

disminuir el riesgo de recidivas invasoras ipsilaterales y contralaterales en el CDis (183).

En el CLIs, tras realizar la biopsia tumoral y confirmar el diagnóstico del mismo, se podría optar por un seguimiento clínico y mamográfico anual, porque el riesgo de desarrollar un carcinoma infiltrante es del 20 % pero a los 15-20 años. En el caso de que la paciente no desee esta alternativa, se le propondrá practicar mastectomía, pero hay que advertir que la mama contralateral tiene un riesgo de desarrollar carcinoma lobulillar insitu de un 10-17% (34)

#### 4.2- **ESTADIO I y II:**

Este estadio abarca varios subgrupos tumorales como antes se ha expuesto en la tabla.

Las opciones terapéuticas son tres:

1. Cirugía
2. Radioterapia
3. Tratamiento sistémico.

#### 1. **CIRUGÍA:**

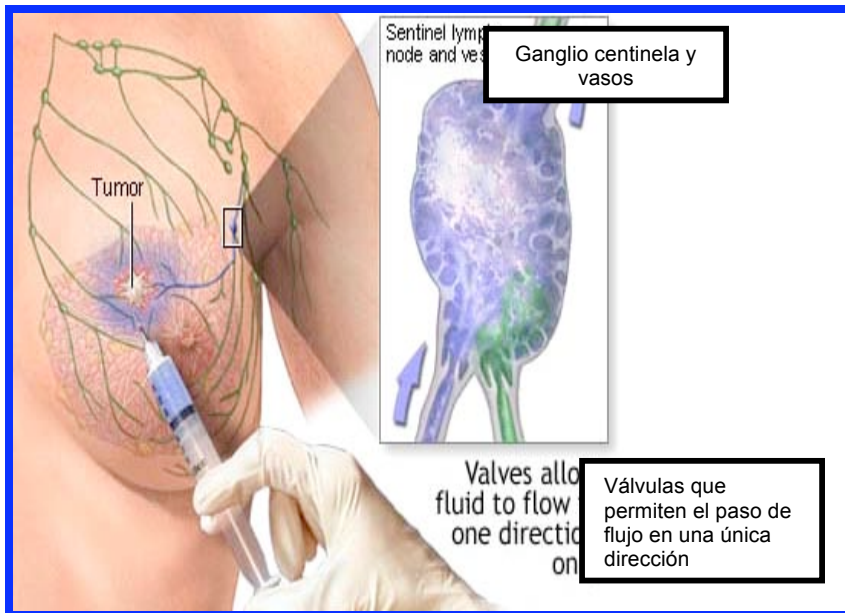
Inicialmente todos los tumores de este estadio son susceptibles de cirugía, excepto los que son indicación de quimioterapia adyuvante directa (T3).

Los tipos de cirugía que se pueden ofrecer son:

1. Cirugía conservadora: **Tumorectomía, segmentectomía, cuadrantectomía.** Ha de ser una cirugía con intencionalidad radical, con lo que los bordes de resección han de estar libres o en caso de carcinoma intraductal extenso con un margen libre de 10 mm. Han de ser tumores

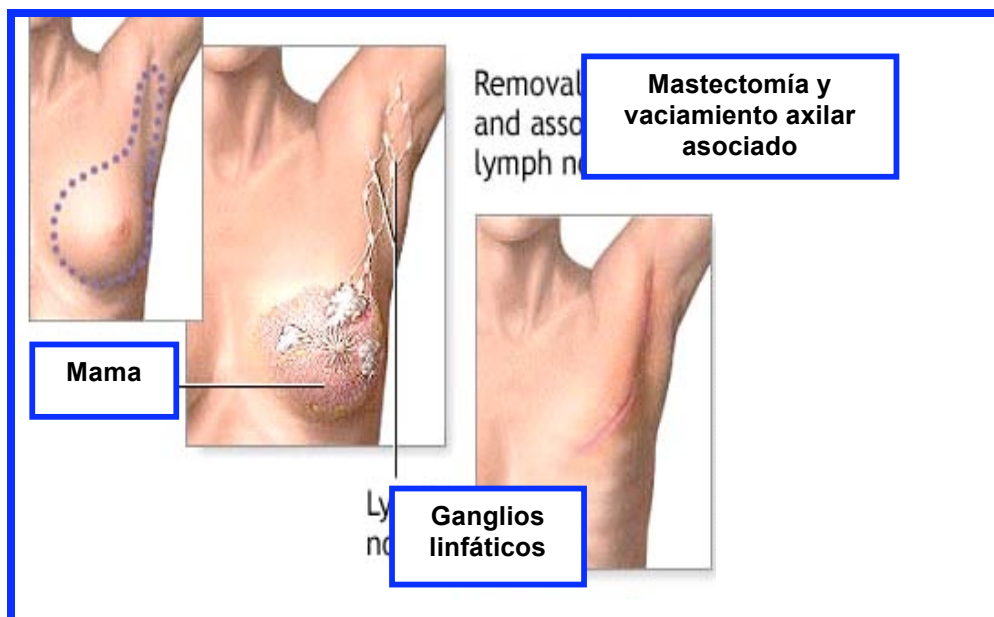
localizados. Y ha de tener opción de realizar radioterapia adyuvante a posteriori, en caso de ganglios axilares metastásicos.

Frente a la **linfadenectomía axilar** convencional, en los últimos años se ha desarrollado la técnica del **ganglio centinela**, el cual es la primera/s estación/es donde drena la linfa procedente del tumor, siendo el ganglio linfático que con mayor probabilidad puede contener células tumorales (184). El procedimiento para el marcaje del GC, debe iniciarse un día antes de la cirugía, donde se inyecta un radioisótopo (Tc 99) más un coloide. Posteriormente se realiza la gammagrafía de la axila con una gammacámara y se procede a la señalización dérmica del ganglio (axilar o mamaria interna). El mismo día de la cirugía se inyectan 4 cc de azul vital peritumoral, aplicando un suave masaje digital durante 5 minutos sobre la zona. A continuación se procede a la localización del ganglio con la sonda de gammagrafía manual y se extrae. Se realizan cortes histológicos alternos (más ó menos 15 para cada estudio) para someterlos a un análisis con hematoxilina-eosina y otro con inmunohistoquímica, y determinar la afectación ganglionar. Para dicha técnica se han de excluir aquellos grupos que tienen cirugía, radioterapia o quimioterapia previa, afectación multicéntrica, con axila positiva, diagnosticada previamente por PAAF ECO guiado ó por un diagnóstico por imagen, T > 3 cm ó pacientes gestantes. (Fig.31 y 32).



**Fig. 31. Técnica del ganglio centinela.**

2. Cirugía radical: **Mastectomía y lifadenectomía axilar**. La técnica más utilizada es la mastectomía radical modificada de Patey, en la que se conservan ambos pectorales (Fig.30). También se puede optar por la mastectomía con conservación de piel (skin sparing mastectomy), donde se realiza una incisión circular periareolar a 5 mm, resecao complejo areola-pezón, junto con la glándula mamaria. Esta última técnica podría aplicarse a aquellos casos en los que existe tumores pequeños múltiples, extenso componente de carcinoma intraductal o en mujeres que son candidatas de tratamiento conservador y no son previsiblemente candidatas a radioterapia.



**Fig. 32. Técnica de mastectomía radical modificada de Patey.**

## **2. RADIOTERAPIA**

La radioterapia (RT) se puede aplicar sobre el lecho de una mastectomía, de una tumorectomía o sobre la región axilar, supraclavicular o mamaria interna homolateral.

Cuando se realiza un tratamiento conservador hemos de aplicar RT en caso de afectación ganglionar.

Sobre el lecho de una mastectomía en caso de un T3, cuando existe afectación ganglionar  $N > 3$  y en caso de rotura capsular ganglionar.

Sobre la axila cuando la afectación ganglionar conlleva una rotura capsular o el estudio de la axila es insuficiente.

Y aplicaremos RT sobre la mamaria interna y supraclaviculares en caso de afectación ganglionar  $N > \text{ó} = 4$ .

La RT ha de aplicarse entre los 14 y 28 días postcirugía, cuando las incisiones hayan cicatrizado. Hay que tener cuidado en los casos en los que se ha de

aplicar quimioterapia adyuvante, porque al solaparse ambos tratamientos, se puede desarrollar una toxicidad aguda (cutánea y hematológica) y toxicidad r dica crónica (fibrosis e hiperpigmentación).

### **3. TRATAMIENTO SISTÉMICO:**

El tratamiento sistémico comprende la quimioterapia (QT), el tamoxif no (TMX), inhibidores de la aromatasa y la herceptina.

La QT PRIMARIA, se aplica en casos de mujeres de menos de 65 años y con dimensiones tumorales grandes (>2,5 cm), cuya finalidad es reducir el tumor y poder aplicar un tratamiento conservador. Inicialmente se administran 3 ciclos, y se reevalúa el caso:

a/ si el tumor ha remitido, se realiza biopsia de la zona donde asentaba el tumor; la cual si es negativa, no precisa de mayor cirugía y si es positiva se completa la cirugía. Además de linfadenectomía axilar.

b/ si el tumor se ha reducido y es menor de 4 cm, se realiza tratamiento conservador y linfadenectomía axilar.

c/ si el tumor mantiene las mismas dimensiones, mayores   multifocalidad, se realiza mastectomía y linfadenectomía axilar.

En caso de que los resultados de la linfadenectomía sean N=0-3, se aplicarán 6 ciclos más de CMF; en caso de N >   = a 4 ganglios se aplicaran 6 ciclos de adriamicina y taxol.

Previo a la aplicación de toda QT primaria se debe tener histología del tumor, receptores hormonales y otros factores pronóstico.

La QT ADYUVANTE: se aplicará en todos los casos de afectación ganglionar y en caso de negatividad ganglionar, su aplicación se ve influenciada por otros

factores como la edad (< 35 años), tamaño (> 1 cm), grado histológico (G-II y III), receptores hormonales (negativos), p53, her2/neu....

#### TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO (TMX).

El compuesto antiestrógeno más usado es el TAMOXIFENO (Nolvadex<sup>®</sup>, Tamoxifeno farmitalia<sup>®</sup> [Pharmacia-Upjohn], Tamoxifeno Funk<sup>®</sup> [Prasfarma], Tamoxifeno Wassermann<sup>®</sup> [Wassermann], Oxeprex<sup>®</sup>. Existen análogos al Tamoxifeno, como el TOREMIFENO (Fareston<sup>®</sup>, Schering-Plough) RALOXIFENO (Optruma<sup>®</sup>, Pensa y Evista<sup>®</sup>, Lilly), IDOXIFENO, DROLOXIFENO.

La presencia de receptores hormonales en el tumor, indica que las células neoplásicas han mantenido ciertas características de las células originales, por lo que su crecimiento puede estar controlado por niveles hormonales, es lo que se denomina tumores hormonodependientes (185).

Los compuestos antiestrogénicos establecen un bloqueo competitivo específico entre los estrógenos y sus receptores.

Las pacientes susceptibles de recibir TMX (20 mg/día) son aquellas que tienen receptores hormonales positivos. El tratamiento puede iniciarse inmediatamente después de la cirugía. Su duración es de 5 años, aunque ahora puede verse modificado con la introducción de los inhibidores de la aromatasa.

#### TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA AROMATASA(186-191)

Existen diversos estudios con inhibidores de la aromatasa: Letrozol, Anastrozol, Exemestrano, Acido zoledric.

El efecto de los inhibidores de la aromatasa provoca una disminución en la concentración tisular de dicho enzima, el cual se encuentra en mayor concentración en el tejido graso

La indicación de tratamiento con inhibidores de la aromatasa es básicamente para pacientes menopáusicas con ganglios positivos.

Existen determinadas asociaciones de los diferentes inhibidores de la aromatasa, que están aprobadas por los distintos estamentos (FDA y EMEA) y otros todavía pendientes de estudio, como se muestran en la tabla 9.

	INICIO	Cambio a 2-3 años	Cambio a 5 años
ANASTRAZOL	FDA EMEA	-----	-----
LETROZOL	FDA	-----	FDA EMEA
EXEMESTRANO	-----	FDA EMEA	-----

**Tabla 9. Tratamientos adyuvantes aprobados por los estamentos: FDA (Food and Drugs Administration) y EMEA (Agencia del Medicamento Europea).**

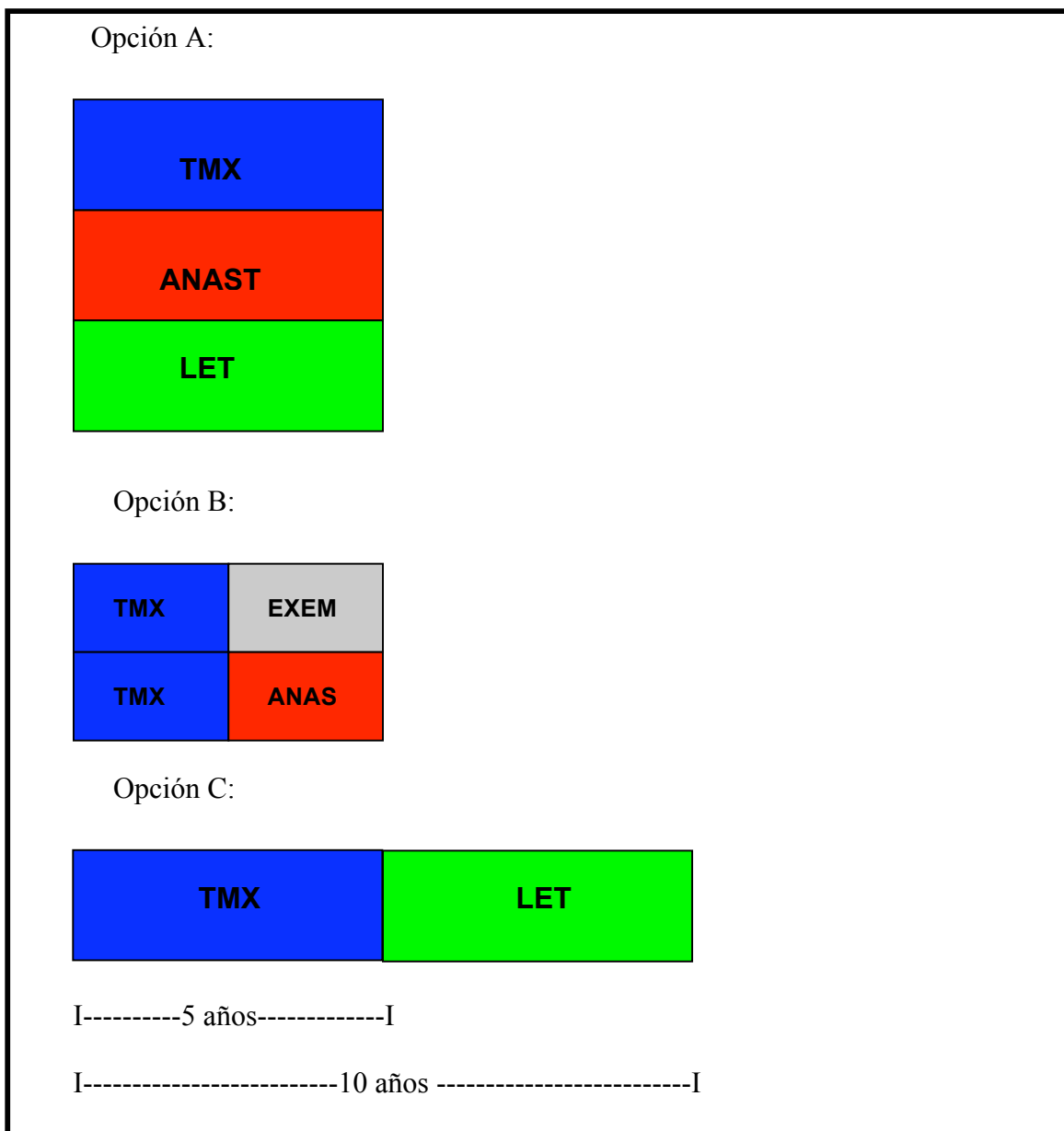
La opción estudiada es la asociación al tamoxifeno, introduciéndolos en distintos momentos (Fig. 33):

1. Desde el inicio, asociar Tamoxifeno con Letrozol o Anastrozol.
2. Tras 2,5 años de tratamiento con Tamoxifeno, sustituirlo por Exemestano o Anastrozol.
3. Tras 5 años con Tamoxifeno, continuar con Letrozol.

Ningún estudio ha demostrado beneficio en la supervivencia global, pero sí en la supervivencia libre de enfermedad.



Los inhibidores de la aromatasa no provocan riesgo de tromboembolismo, ni de desarrollar carcinoma de endometrio; a diferencia del Tamoxifeno; pero provoca osteopenia, por lo que antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una densitometría, para determinar el estatus óseo, con la finalidad de valorar la asociación de un tratamiento con bifosfonatos y calcio.



**Fig. 33. Las tres opciones terapéuticas con inhibidores de aromatasa (ANAST: anastrozol, EXE: exemestrano, LET: letrozol) asociado al tamoxifen (TMX) en diferentes momentos.**

## TRATAMIENTO CON HERCEPTINA

Herceptina pertenece al grupo de drogas neoplásicas llamadas anticuerpos monoclonales. Diseñada para bloquear específicamente la función HER2, una proteína (p. 185) producida por un gen potencialmente cancerígeno (erb B-2).

La FDA (Food and Drugs Administration) aprobó el uso de la Herceptina en septiembre de 1998, sola o en combinación con otros quimioterápicos.

Fue aprobado por la UE en el año 2000 para el cáncer de mama metastático con sobreexpresión HER-2/neu (192).

Herceptina interfiere una de las vías de división y crecimiento de las células tumorales mamarias. Algunas células tumorales se dividen y crecen cuando el factor de crecimiento epidérmico ataca por sí mismo a otra proteína, denominada p 185 (HER-2/neu), situada en la superficie de algunas células tumorales.

Herceptina actúa eficazmente en las pacientes que tienen altos niveles de la proteína. Y tiene menor efecto en pacientes con niveles menores. El cáncer de mama HER-2/neu positivo afecta aproximadamente al 20-30 % de las mujeres con cáncer de mama (193). Los tumores HER-2/neu positivos presentan un patrón de crecimiento rápido, presentando una forma de enfermedad especialmente agresiva y una respuesta mala a la quimioterapia.

La herceptina bloquea este proceso, atacando por si misma la proteína p.185 (HER-2/neu), de esta manera el factor de crecimiento no puede estimular la proliferación de células tumorales.

La Herceptina actúa de tres maneras:

1. Bloqueando el crecimiento de células tumorales.
2. Actúa junto a los quimioterápicos.

3. Ayuda a dirigir a las células hacia la destrucción por el sistema inmunitario.

Existen dos tipos de test de detección de HER-2/neu:

1. Inmunohistoquímica. Los resultados pueden ser: 0, 1+, 2+, 3+. El resultado es positivo con 3+.

2. FISH (Hibridación In Situ Fluorescente). Detecta el número de copias de HER-2/neu en las células tumorales. Si el número de copias es mayor a 2, el resultado es positivo.

La vía de administración es endovenosa, en hospital de día. La primera dosis (4mg/kg) se administra lentamente a lo largo de hora y media; y las dosis posteriores (2mg/kg) durante 30 minutos. La pauta de administración puede ser una vez por semana o cada tres semanas a lo largo de un año. Se debe de monitorizar en todo momento la fracción de eyección ventricular izquierda cada 4 meses.

Estudios preliminares (192-197) demuestran que la Herceptina, en estadios precoces, asociada a quimioterapia o en los siguientes 6 meses de acabada la misma, puede ayudar a disminuir la incidencia de recidivas (en un 46 %)(198).

La Herceptina también presenta una mejora en la supervivencia en estadios avanzados (metastáticos). Añadida a quimioterápicos, como el Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) y Docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>), permite incrementar los efectos de los mismos y la supervivencia de las pacientes (196).

Los efectos secundarios son variables de unas pacientes a otras, pero son escasos porque la Herceptina trabaja específicamente sobre las células mamarias neoplásicas: síntomas gripales, dolores tumorales, diarrea, cefalea, reacciones alérgicas y cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad se ve acentuada si se asocia a otros quimioterápicos, como la Doxorubicina. Por ello, se recomienda

realizar un estudio cardiaco (ecocardiograma) previo al inicio del tratamiento con Herceptina, para determinar la función cardiaca (199).

Está indicado en combinación con Docetaxel como tratamiento de primera línea de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que no hayan recibido quimioterapia antimetastásica previamente. También está indicado como tratamiento de primera línea en asociación con paclitaxel cuando no convenga utilizar antraciclinas y en monoterapia como tratamiento de tercera línea.

Los criterios de inclusión para tratamiento con herceptina:

1. HER2 +++ ó FISH +.
2. > ó = T1c ó N+.
3. Tributaria de tratamiento con quimioterapia adyuvante.
4. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVi) mayor al 55%.

El protocolo de tratamiento actualmente es de uso compasivo hasta la aprobación. Se ha de iniciar después de la quimioterapia y radioterapia. Se ha de monitorizar la FEVi cada 4 meses.

#### 4.3- **ESTADIO III:**

Este estadio abarca un grupo de tumores muy variado (T3 N1, T4, N2-3), por ello habrá que hacer alguna diferencia aislada.

En los T3 se puede optar, como en los estadios anteriormente expuestos, por una mastectomía de inicio ó por una QT primaria, para poder tener opción, a posteriori, de un tratamiento conservador.

En el resto, tras una biopsia tumoral para estudio histológico, receptores hormonales y factores pronóstico, se opta por una QT primaria de inicio de 3-4 ciclos. Hay que destacar que en los estadios iniciales, la QT a utilizar no incluye

la Adriamicina (Ciclofosfamida-Metotrexate-5/Fluor/Uracilo: CMF); y en es estos casos que se consideran localmente avanzados ésta se incluye (Ciclofosfamida-Adriamicina-5/Fluor/Uracilo: CAF).

Se analiza la respuesta tumoral a la QT y si el tumor ha remitido totalmente o disminuido en más del 50 %, se opta por cirugía y se completa con una RT complementaria y QT a dosis plenas o totales de Adriamicina; pero si el tumor ha crecido o disminuido menos del 50%, se opta por RT radical y posteriormente cirugía.

En todos los casos se administra TMX si los receptores hormonales son positivos.

En los T4, aunque el tumor haya desaparecido tras las QT primaria, se debe realizar mastectomía.

#### 4.4- **ESTADIO IV:**

Este grupo tienen metástasis a distancia, por lo que el manejo de ellos depende de la localización y el número de ellas, así como del estado general de la paciente.

La cirugía de la mama, en estos casos, es paliativa.

Precisan de QT, hormonoterapia y RT sobre las metástasis.

### 5. **SEGUIMIENTO DE PACIENTES TRAS CIRUGÍA DE CANCER DE MAMA**

El seguimiento de las pacientes operadas de cáncer de mama, se recoge en el esquema siguiente (Tabla 10) (34), aunque lo ideal es individualizar cada caso.

Meses	3	6	9	12	18	24	36**
Expl. clínica	+	+	+	+	+	+	+
Analítica***		+		+	+	+	+
Mamografía				+		+	+
Eco mama*				+		+	+
PAAF selectiva*				+		+	+

**Tabla 10. Seguimiento de pacientes tras cirugía neoplásica mamaria. (34)**

\*\*\*Analítica: Hemograma, VSG, Fosfatasa alcalina, GGT, sideremia, Creatinina, Glucemia.

\*\* A partir de los 3 años se actuará anualmente según criterio clínico.

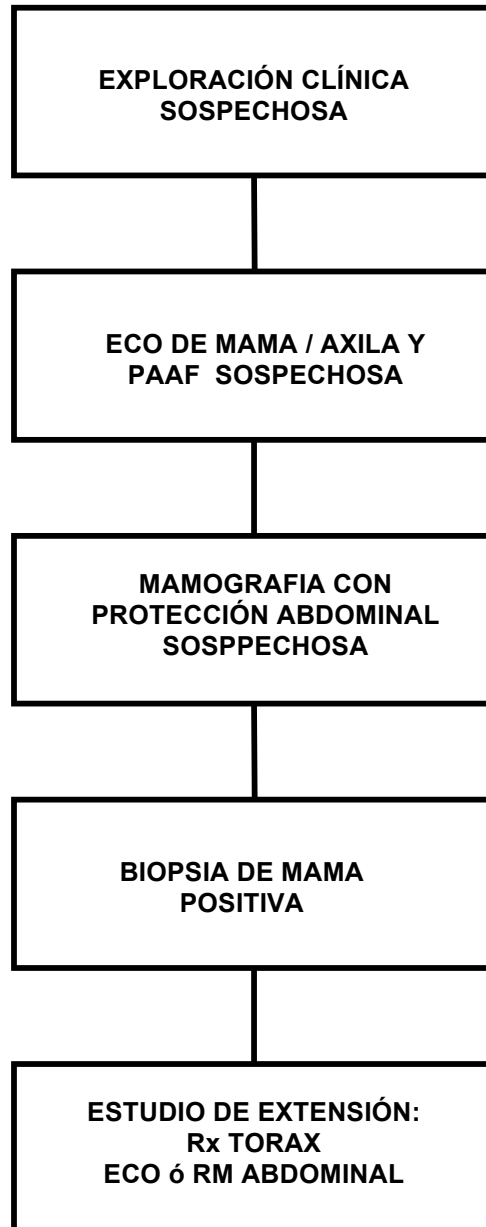
\* En casos de tratamiento conservador.

En las pacientes susceptibles de tratamiento con tamoxifeno (antiandrógeno), previo a su inicio es indicado un estudio ecográfico e histeroscópico (biopsia endometrial, si precisa), para controlar el endometrio y los anejos. Y posteriormente, controles ginecológicos anuales de rutina.

## 6. CÁNCER DE MAMA Y GESTACIÓN

Una situación especial es la que se da en la mujer gestante y durante el primer año tras el parto.

El diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo se suele demorar por los cambios fisiológicos que experimenta la mama durante este periodo, lo cual la hace de difícil exploración y valoración. El algoritmo diagnóstico que seguimos es el siguiente (Fig. 34):



**Fig. 34. Protocolo de cáncer de mama y gestación.**

Es importante la exploración mamaria previa a toda gestación o en su defecto durante el primer trimestre. Ante la sospecha de un nódulo mamario, la prueba princeps durante la gestación es la ecografía, la cual nos diferenciará lesiones líquidas (quistes) ó sólidas, que precisarán de punción aspiración con aguja fina (PAAF). Si la imagen ecográfica y/o citología son sospechosas, se

realizará una mamografía con protección abdominal. Y ante una sospecha fundada y certera, se propondrá la biopsia, con el fin de obtener el diagnóstico de certeza e información de los factores pronósticos. Hay que asegurarse bien de la sospecha mamaria, por el riesgo de fístulas lácteas durante la gestación tras una cirugía mamaria. Y finalmente, en caso de positividad en el diagnóstico, se realizará el estudio de extensión con radiografía de torax y protección abdominal y ecografía ó resonancia magnética abdominal.

Los protocolos de actuación son similares a los de una mujer no gestante, pero con alguna variación por los riesgos que conllevan las distintas medidas terapéuticas. La conducta terapéutica debe considerar, no sólo los aspectos médicos, sino también los psicológicos, religiosos y morales de la paciente. Las opciones varían en función del estadio del cáncer y del momento de gestación al diagnóstico:

1. Estadios avanzados:

- Primera mitad de gestación: Se puede optar por una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) y proseguir con el tratamiento estándar; u optar por seguir con la gestación y esperar viabilidad fetal y tratamiento estándar quirúrgico.
- Segunda mitad de gestación: Esperar viabilidad fetal y tratamiento estándar quirúrgico y QT si precisara.

2. Estadios precoces.

- Primera mitad de gestación: Se puede optar por un IVE o proseguir con el embarazo, y optar por tratamiento quirúrgico (mastectomía radical o tratamiento conservador) y esperar viabilidad fetal para tratamiento complementario si precisa.



- Segunda mitad de gestación: Esperar viabilidad fetal ó madurez y tratamiento estándar a continuación.

### **III. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Una vez seleccionadas las pacientes, se recogieron una serie de datos de filiación y otros parámetros que pudieran ser de interés a la hora del análisis de las mismas.

Inicialmente realizamos un estudio comparativo entre las poblaciones con patrón micropapilar puro y mixto; y en una segunda parte se analizó el grupo en global del carcinoma micropapilar infiltrante frente al G III y G I del carcinoma ductal infiltrante. Elegimos para el estudio comparativo el subgrupo G III de los CDI, porque son los que teóricamente tienen un peor comportamiento; y los G I por lo contrario. Los G II tienen un criterio de definición algo más conflictivo, puesto que recogen a todos los casos de GI que se alejan del criterio diagnóstico del mismo y a los GIII, que no cumplen todos los requisitos para pertenecer a este grupo. Por ello es difícil unificar criterios a la hora de valorar la clase GII.

La **edad** media de las pacientes que presentaban un patrón micropapilar era de 50,38 años.

Durante la entrevista a las pacientes se les preguntó por el **motivo de la visita**:

- \* Nódulo en el pecho
- \* Aumento de la mama
- \* Mastalgia
- \* Asimetría mamaria

- \* Screening anual
- \* 2ª consulta de patología mamaria
- \* Eritema mamario
- \* Ulceración cutánea de mama

Pensamos que era de interés el **estatus hormonal** en el que se encontraba la paciente, por la hormonodependencia de algunos tipos de tumores mamarios:

- \* Premenopáusica con/sin tratamiento hormonal.
- \* Menopáusica con/sin tratamiento hormonal sustitutivo.
- \* Embarazo y cáncer de mama.
- \* Perimenopáusica con tratamiento hormonal.

Los **antecedentes familiares** de neoplasias: mama, ovario y otros

Los **antecedentes personales** de neoplasia, tratamiento recibido e histología del mismo: mama, colon.

En lo referente al diagnóstico por la imagen, se recogieron los hallazgos más representativos de cada técnica, con la idea de identificar algún patrón, si no patognomónico, sí característico u orientativo del CMI.

Las características técnicas de los ecógrafos con los que se llevó a cabo el diagnóstico son las siguientes: Transductor de 7,5 MHz de un SSA-270 A, Toshiba, Tokio, Japon y de un Logia 500MD, GE Medical systems, Milwaukee, Wis.

Los **diagnósticos ecográficos** recogidos fueron:

- \* Nódulo benigno o atípico.

Los nódulos ecográficos con sospecha de malignidad ó atípicos, se caracterizan en general por una superficie irregular, con unos límites no precisos, difuminados, con una transición de escala de grises lenta. El área de la imagen lacunar es heterogénea en su estructura interna, tosca e irregular. En sus bordes pueden presentar imágenes microespiculadas o festoneadas. Generalmente las imágenes presentan sombras posteriores tuneliformes por atenuación de la energía sónica.

\* Adenopatías axilares y supraclaviculares con signos de sospecha de malignidad (relación entre el eje mayor y el menor de 1,5 o menor, ausencia de hilio ó alteraciones de la cortical).

\* Patrón bifocal o multifocal.

\* Patrón de normalidad.

\* Edema subcutáneo.

\* Afectación difusa o bilateral.

El mamógrafo utilizado durante los años de realización del presente estudio fue un T 600 CGR Instrumentarium Alpha RT, GE, DMR.

Las **imágenes radiológicas** más características fueron:

\* Normalidad.

\* Imagen desestructurada o sospechosa.

\* Microcalcificaciones sospechosas.

\* Microcalcificaciones benignas.

\* Nódulo benigno.

\* Retracción del pezón.

\* Aumento de densidad radiológica.

\* Adenopatías axilares.

En aquellas pacientes en las que ecográficamente se observó una imagen mamaria sospechosa o adenopatía axilar con signos de sospecha de malignidad, se procedió a la realización de una PAAF (punción aspiración con aguja fina), para el **estudio citológico**. Y se clasificaron los resultados según los códigos del servicio de Citología del Instituto. Todos los diagnósticos, en el momento del análisis de los resultados, se agruparon en 4 grupos, para un manejo más práctico y sin interferir en la interpretación final de los mismos:

1. Diagnóstico de benignidad. En dicho grupo se incluyeron todas las extensiones compatibles con presencia de tejido conectivo-adiposo, hiperplasia epitelial, proceso benigno, quiste benigno, células apocrinas, abundantes hemosiderófagos, granuloma, papiloma, probable ganglio involutivo, linfadenitis reactiva, linfocele, ausencia de material celular y glandular, extensión con fondo hemático.
2. Diagnóstico de sospecha de proceso maligno.
3. Diagnóstico de malignidad. En este grupo se incluyeron las extensiones compatibles con adenocarcinoma con sus diferentes grados citológicos: G1, G2, G3, del tipo lobulillar ó medular; y los carcinomas, bien fueran G1, G2 ó G3, de sospecha tipo papilar, mucinoso, medular.
4. Diagnostico de metástasis de carcinoma o adenocarcinoma de probable origen mamario.

Los tumores se clasificaron según el sistema **TNM**.

Una vez diagnosticados los casos se pasaron por el Comité de Patología Mamaria, para decidir la opción **terapéutica** más apropiada según los protocolos. Las opciones eran las siguientes:

- \* Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante
- \* Radioterapia
- \* Tratamiento hormonal, en aquellos casos en los que presentaban receptores hormonales positivos.
- \* Braquiterapia o Curiterapia. Se entiende por braquiterapia, el tratamiento radioterápico con radiación ionizante aplicada sobre la superficie de la mama o a corta distancia de la misma. Originalmente, se hablaba de curiterapia, cuando se utilizaba radio o radón, como terapia ionizante, pero hoy en día se aplica a todo tratamiento proporcionado por emanación de cualquier fuente radioactiva.
- \* Cirugía. Las opciones quirúrgicas pueden ser conservadoras o radicales:

I./ La opción conservadora de la mama. **TRATAMIENTO CONSERVADOR**

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 con márgenes de resección libres, disección axilar y la administración de radioterapia postoperatoria.

La cirugía conservadora tiene como finalidad :

- \* Máximo control local de la enfermedad
- \* Máxima información oncológica
- \* Mínima mutilación con buen resultado estético.

Las indicaciones de la cirugía conservadora en nuestro centro:

- \* Tamaños menores de 3 cm.
- \* Carcinoma in situ, no difuso.
- \* T1, estadios I o IIa.
- \* T2 (con T menor de 3 cm), estadios IIa o IIb.

\* En protocolo de quimioterapia neoadyuvante. Si disminuye el tamaño tumoral inicial clínico y/o radiológico, si T no es superior a 3 cm.

Los requisitos mínimos o básicos para la realización de una cirugía conservadora:

\* Información y aceptación por parte de la paciente.

\* Posibilidad de resección del tumor y linfadenectomía axilar con intencionalidad radical sin deformaciones estéticas importantes

\* Posibilidad de realizar radioterapia complementaria.

Las contraindicaciones de la cirugía conservadora:

\* Cualquier T superior a 3 cm

\* Multifocalidad

\* Rápido crecimiento clínico

\* Relación de tamaño tumor/mama inadecuada

\* Microcalcificaciones agrupadas o difusas en un área extensa de la mama

\* Carcinoma de Paget con tumoración primaria

\* Enfermedades generales que contraindiquen la radioterapia posterior

\* Conectivopatías que comprometan la estética

Técnicas quirúrgicas conservadoras: Las pacientes que optan por un tratamiento conservador deben completar el mismo con radioterapia local y/o quimioterapia en función de otros factores pronóstico.

Para la exéresis de la patología mamaria existen distintas opciones.

\* *Tumorectomía*: Extirpación del a tumoración o zona de microcalcificaciones con un margen de seguridad de 2 cm.

\* *Segmentectomía*: Extirpación de un cuadrante mamario.

\* *Cuadrantectomía*: Extirpación de un cuadrante mamario con la piel adyacente.

Es aconsejable la extirpación de la fascia del pectoral adyacente a la lesión, sobre todo en lesiones posteriores.

Para la extirpación de los ganglios axilares, podemos realizar la linfadenectomía clásica o la técnica del ganglio centinela.

\* *Linfadenectomía axilar clásica*: Se realiza la exéresis de los 3 niveles de Berg. En caso de tratamiento conservador es aconsejable practicar la linfadenectomía por una incisión distinta a la de la cirugía de la mama.

\* *Ganglio centinela*: A las pacientes que reunían los criterios de inclusión para la realización del ganglio centinela, se les ofreció la posibilidad del mismo, desde octubre de 1998, que fue incluido en el Instituto.

Los primeros 100 casos de realización del ganglio centinela fueron para validación de la técnica, por lo que se practicaba simultáneamente la linfadenectomía axilar. Posteriormente, sólo se realizaba vaciamiento axilar en aquellos casos en los que existía metástasis o micrometástasis en el estudio del ganglio centinela.

**II./ TRATAMIENTO RADICAL**. Se trata de la extirpación total de la mama.

Las indicaciones del tratamiento radical en el Institut Universitari Dexeus:

- \* Contraindicación absoluta de tratamiento conservador,
- \* Siempre que no se cumplan algunos de los requisitos básicos para realizar tratamiento conservador,
- \* T mayor de 3 cm,
- \* En los casos en los que la quimioterapia primaria no ha conseguido una regresión clínica o radiológica de la enfermedad,

\* En T4, tras quimioterapia adyuvante, si técnicamente es factible y es M0 ó

\* Tras la realización de tratamiento conservador, debe valorarse mastectomía, si el resultado histológico de la pieza informa :

- Afectación de márgenes,
- Componente intraductal extenso,
- Infiltración linfática, perineural o vascular,
- Presencia de extensas áreas de necrosis.

La técnica quirúrgica radical es la mastectomía: La exéresis de la glándula mamaria se realizó según la técnica modificada de Patey, que incluye la fascial retromamaria, respetando la musculatura subyacente. También se optó en algún caso por la técnica de conservación de piel (skin mastectomy).

En las piezas de resección quirúrgica axilar se examinaron las metástasis ganglionares y en el caso del ganglio centinela, el análisis inmuno-histoquímico y el de hematoxilina eosina.

El exámen histológico fue realizado sólo por dos anatomopatólogos del Servicio; y uno sólo fue quien revisó todos los casos para confirmar el diagnóstico y la clasificación del subtipo.

El estudio histológico valoró el porcentaje de **afectación de micropapilar** existente en el contexto del carcinoma ductal infiltrante, la invasión linfovascular y el grado histológico.

En dichas piezas se examinaron los principales **factores pronóstico** :

\* Receptores hormonales— estrogénicos y de progesterona (RE y RP),

\* p53,



- \* her2-neu,
- \* la ploidía y
- \* la fase S.

Durante el seguimiento se analizó la posibilidad de recidiva local, de metástasis a distancia o desarrollo de alguna neoplasia sincrónica.

En los casos de **recidiva**, se evaluó el lugar (misma mama o contralateral), el intervalo de tiempo desde la aparición del tumor primario y el tipo histológico de la misma (micropapilar infiltrante, ductal infiltrante o ductal in situ).

En el seguimiento se detectaron las **metástasis**, básicamente en el ganglio supraclavicular, a nivel hepática, mediastínico, óseo, axilar, cervical y pulmonar.

Finalmente, se han calculado los índices de mortalidad y los parámetros de supervivencia global (periodo hasta la muerte) y supervivencia libre de enfermedad (periodo hasta la recidiva).

Se definen las siguientes variables de cara al análisis de **supervivencia**:

*Tiempo hasta la progresión*: determinado desde la fecha del diagnóstico hasta que se objetiva la progresión o recidiva. Las pacientes que hayan permanecido vivas sin haber progresado o muerto durante el estudio, han sido censadas a su última fecha de evaluación. Las pacientes perdidas durante el estudio, antes de haber alcanzado la progresión, han sido censadas a su última fecha de evaluación o a su fecha de diagnóstico, la que sea posterior.

*Supervivencia global*: se medirá desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Las pacientes que no hayan muerto

durante el periodo de estudio, serán censados a su última fecha de evaluación.

Las pacientes que se pierdan serán censadas a la fecha de última evaluación.

## **IV. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS**

### **DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BIOPSIA DE MAMA**

Nº Historia: .....

DOÑA: ..... de

..... años de edad

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en ..... y DNI

Nº .....

Don/Doña: ..... de

..... años de edad

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en ..... y DNI

Nº .....

En calidad de ..... de Doña:

.....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO, si procede) (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

### **DECLARO**

Que el

DOCTOR/A.....

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

**Me ha explicado** que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a una BIOPSIA DE MAMA.

1. **Debido a la situación clínica** del proceso, localización y tamaño tumoral se me practicará una biopsia con la técnica:

- Incisional con extracción parcial de tejidos
- Excisional con extracción del tejido palpable
- Previo marcaje radiológico y posterior comprobación radiológica de la pieza
- Previo marcaje ecográfico y posterior comprobación ecográfica de la pieza

2. **La biopsia de mama** requiere anestesia local, sedación o anestesia general que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

3. **Toda la pieza operatoria** o material extirpado será enviado para completar el estudio anatomopatológico.

4. **Toda intervención quirúrgica**, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad, ...) lleva implícita una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

**5. Las complicaciones de la intervención quirúrgica pueden ser:**

- Hemorragias intraoperatorias.
- Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).
- Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en lecho quirúrgico, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).
- Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).
- Endurecimientos postoperatorios
- Contracturas cicatriciales.

6. **El objetivo de la intervención** es principalmente diagnóstico y puede requerir un tratamiento quirúrgico, sistémico o radioterápico posterior, según el resultado del análisis del tejido extraído.

7. **En ocasiones** se hace necesaria repetir la intervención, ya sea por no poder extraer la zona problema en su totalidad o bien por dificultades en la extracción de la zona marcada mediante ecografía o radiología

8. **Por mi situación actual**, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones

.....

9. **Si en el momento del acto quirúrgico** surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

**He comprendido**, las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.  
Y en tales condiciones:

**CONSIENTO**

En que se me realice una BIOPSIA DE MAMA.

En.....  
(LUGAR Y FECHA).

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

**REVOCACIÓN**

DOÑA: .....de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

Don/Doña: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

en calidad de .....  
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

de Doña.....  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

**REVOCO** el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento  
propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....  
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CIRUGIA CONSERVADORA DE AXILA

Nº Historia: .....

DOÑA: .....de .....años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en .....y DNI Nº.....

Don/Doña: ..... de .....años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en ..... y DNI Nº.....

En calidad de ..... de Doña: .....  
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO, si procede) (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

### DECLARO

Que el DOCTOR/A.....  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

**Me ha explicado** que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a una CIRUGIA CONSERVADORA DE

AXILA

1. **Debido a la situación clínica** del proceso, localización y tamaño tumoral puedo ser sometida a una cirugía conservadora de axila mediante detección del Ganglio Centinela, con unos resultados similares a los obtenidos con terapéuticas quirúrgicas más agresivas. En mi caso se me practicará:

a) Localización previa del ganglio centinela tras inyección de un isótopo radiactivo en el tumor o en la zona adyacente y posterior localización del mismo en quirófano con la ayuda o sin ella de un colorante inyectado debajo de la piel suprayacente al tumor

b) Localización del ganglio centinela mediante un colorante inyectado debajo de la piel suprayacente al tumor

2. **En ocasiones** (aproximadamente un 20%) se localiza un drenaje hacia la cadena mamaria interna que puede requerir la extirpación adicional del ganglio de ésta zona.

3. **La cirugía conservadora** de axila requiere anestesia local, sedación o anestesia general que será valorada previamente a la intervención por el Cirujano y el Servicio de Anestesia.

4. **Toda la pieza operatoria** o material extirpado será enviado para completar el estudio anatomopatológico.

5. **Toda intervención quirúrgica**, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

**6. Las complicaciones de la intervención quirúrgica pueden ser:**

a) Hemorragias intraoperatorias, pudiendo ser necesario la realización de transfusión «intra o postoperatoria». En casos muy raros pueden producirse «lesiones mayores de la vena axilar», siendo necesario realizar trasplantes venosos a cargo de un cirujano vascular.

b) Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).

c) Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).

d) Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).

e) Edema de brazo (es una complicación más infrecuente que en la linfadenectomía completa). Consiste en la formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción de drenaje linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.

f) Contracturas cicatriciales.

g) Limitación de la movilidad del hombro.

h) Tatuaje de la piel por efecto del colorante.

i) Lesión pleural que requiera colocación de drenaje pulmonar en los casos de extirpación de ganglios de la cadena mamaria interna.

7. **El objetivo de la intervención** es principalmente diagnóstico y puede requerir un tratamiento quirúrgico (linfadenectomía axilar completa), sistémico o radioterápico posterior, según el resultado del análisis del tejido extraído.

8. **Por mi situación actual**, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como:

9. **Si en el momento del acto quirúrgico** surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

**He comprendido** las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.  
Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.  
Y en tales condiciones:

### CONSENTO

En que se me realice una *CIRUGÍA CONSERVADORA DE AXILA*.

En.....  
(LUGAR Y FECHA).

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

### REVOCACIÓN

DOÑA: .....de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

Don/Doña: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

en calidad de .....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

de Doña.....

(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

**REVOCO** el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....

(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CIRUGIA CONSERVADORA DE MAMA

Nº Historia: .....

DOÑA: .....de .....años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)  
Con domicilio en ..... y DNI Nº.....  
Don/Doña: ..... de .....años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)  
Con domicilio en ..... y DNI Nº.....  
En calidad de ..... de Doña: .....  
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO, si procede) (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

### DECLARO

Que el  
DOCTOR/A.....  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

**Me ha explicado** que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a una **CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA**.

1. Debido a la situación clínica del proceso, localización y tamaño tumoral puedo ser sometida a una cirugía conservadora de mama, con unos resultados similares a los obtenidos con terapéuticas quirúrgicas más agresivas.

En mi caso se me practicará:

- 1.1. Tumorectomía (resección ampliada de la tumoración, conservando la piel por encima del tumor).
- 1.2. Resección segmentaria (resección de un segmento de tejido mamario, con la piel que lo cubre y la fascia pectoral (subyacente).
- 1.3. Cuadrantectomía o mastectomía parcial (extirpación de un cuadrante de toda la mama, con la piel que lo cubre y la fascia pectoral subyacente)
- 1.4. Mastectomía subcutánea o glandulectomía (exéresis de la glándula mamaria y de los conductos galactóforos, dejando la piel, el tejido graso subcutáneo y el pezón).
- 1.5. Linfadenectomía axilar (extirpación de los ganglios linfáticos axilares).

He sido informada, y estoy de acuerdo, de que generalmente es necesario realizar un tratamiento complementario con radioterapia sobre la mama restante.

2. **La cirugía conservadora** de mama precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

3. **Toda la pieza operatoria** o material extirpado será enviado para completar el estudio anatomopatológico.

4. **Toda intervención quirúrgica**, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

5. **Las complicaciones de la intervención quirúrgica pueden ser:**

- a) Hemorragias intraoperatorias (sobre todo si se realiza limpieza axilar, pudiendo ser necesario la realización de transfusión «intra o postoperatoria». En casos muy raros pueden producirse «lesiones mayores de la vena axilar», siendo necesario realizar trasplantes venosos a cargo de un cirujano vascular.
- b) Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).
- c) Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).
- d) Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).
- e) Edema de brazo (es la complicación más frecuente). Consiste en la formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción de drenaje linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.
- f) Contracturas cicatriciales.
- g) Limitación de la movilidad del hombro.

Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como:

6. **Si en el momento del acto quirúrgico** surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

**He comprendido** las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.  
Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.  
Y en tales condiciones:

**CONSIENTO**

En que se me realice una *CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA*.

En.....  
(LUGAR Y FECHA).

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

**REVOCACIÓN**

DOÑA: .....de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

Don/Doña: .....de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

en calidad de .....  
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

de Doña.....  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

**REVOCO** el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....  
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)



## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CIRUGIA RADICAL DE MAMA

Nº Historia: .....

DOÑA: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)  
Con domicilio en ..... y DNI Nº.....  
Don/Doña: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)  
Con domicilio en ..... y DNI Nº.....  
En calidad de ..... de Doña: .....  
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO, si procede) (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

### DECLARO

Que el

DOCTOR/A.....  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

Me ha explicado que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a una **CIRUGÍA RADICAL DE MAMA**.

1. Debido a la situación clínica del proceso, localización y tamaño tumoral puedo ser sometida a una cirugía radical de mama. En mi caso se me practicará:

1.1. Mastectomía con conservación de piel (exéresis de la glándula mamaria, la areola y el pezón, dejando la piel y el tejido graso subcutáneo).

1.2. Mastectomía subcutánea o glandulectomía (exéresis de la glándula mamaria y de los conductos galactóforos, dejando la piel, el tejido graso subcutáneo y el pezón).

1.3. Mastectomía simple (extirpación completa de la glándula mamaria que incluya la piel, tejido graso subcutáneo y pezón). Opcionalmente se extirparán los ganglios más externos de la axila.

1.4. Mastectomía radical (exéresis de la glándula mamaria, la areola, el pezón, los ganglios linfáticos axilares y opcionalmente el músculo pectoral).

He sido informada, y estoy de acuerdo, de que generalmente es necesario realizar un tratamiento complementario con radioterapia sobre la mama restante.

2. **La cirugía radical** de mama precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

3. **Toda la pieza** operatoria o material extirpado será enviado para completar el estudio anatomopatológico.

4. **Toda intervención quirúrgica**, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

5. **Las complicaciones de la intervención quirúrgica pueden ser:**

a) Hemorragias intraoperatorias (sobre todo si se realiza limpieza axilar, pudiendo ser necesario la realización de transfusión «intra o postoperatoria». En casos muy raros pueden producirse «lesiones mayores de la vena axilar», siendo necesario realizar trasplantes venosos a cargo de un cirujano vascular.

b) Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).

c) Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).

d) Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).

e) Edema de brazo (es la complicación más frecuente). Consiste en la formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción de drenaje linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.

f) Contracturas cicatriciales.

g) Limitación de la movilidad del hombro.

Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como:

.....

6. **Si en el momento del acto** quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

**He comprendido** las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.  
Y en tales condiciones:

**CONSENTO:**

En que se me realice una *CIRUGÍA RADICAL DE MAMA*.

En .....  
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

**REVOCACIÓN**

DOÑA: .....de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

Don/Doña: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

en calidad de .....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

de Doña.....

(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

**REVOCO** el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....  
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MASTECTOMIA RADICAL

Nº Historia: .....

DOÑA: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en ..... y DNI Nº .....

Don/Doña: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en ..... y DNI Nº .....

En calidad de ..... de Doña: .....  
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO, si procede) (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

### DECLARO

Que el

DOCTOR/A.....  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

Me ha explicado que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a una **MASTECTOMÍA RADICAL**.

1. **En la actualidad** existen fundamentalmente cuatro medidas terapéuticas utilizadas en cáncer de mama: cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. En mi caso se me practicará una mastectomía radical modificada.

2. **La mastectomía radical** precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

3. **La intervención** consiste en la extirpación total de la glándula mamaria, la piel que la recubre y la fascia pectoral subyacente, así como la extirpación de los ganglios linfáticos axilares. En ocasiones debe extirparse el músculo pectoral.

4. **Toda la pieza operatoria** o material extirpado será enviado para completar el estudio anatomopatológico.

5. **Toda intervención quirúrgica**, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

6. **Las complicaciones de la intervención quirúrgica pueden ser:**

a) Hemorragias intraoperatorias (sobre todo si se realiza limpieza axilar, pudiendo ser necesaria la realización de transfusión «intra o postoperatoria». En casos muy raros pueden producirse «lesiones mayores de la vena axilar», siendo necesario realizar trasplantes venosos a cargo de un cirujano vascular.

b) Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).

c) Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).

d) Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).

e) Edema de brazo (es la complicación más frecuente). Consiste en formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción del drenaje linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.

f) Contracturas cicatriciales.

g) Limitación de la movilidad del hombro.

Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como:

7. **Si en el momento** del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

**He comprendido** las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones:

### CONSIENTO

en que se me realice una **MASTECTOMÍA RADICAL**.

En.....  
(LUGAR Y FECHA).

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

**REVOCACIÓN**

DOÑA: .....de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

Don/Doña: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

en calidad de .....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

de Doña.....

(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

**REVOCO** el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento  
propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....

(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TUMORECTOMIA NEOPLASICA

Nº Historia: .....

DOÑA: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en ..... y DNI Nº.....

Don/Doña: ..... de ..... años de edad  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en ..... y DNI Nº.....

En calidad de ..... de Doña: .....  
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO, si procede) (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

### DECLARO

Que el

DOCTOR/A.....  
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

**Me ha explicado** que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a una **TUMORECTOMIA NEOPLASICA**.

1. **Debido a la situación clínica** del proceso, localización y tamaño tumoral puedo ser sometida a una cirugía conservadora de mama, con unos resultados similares a los obtenidos con terapéuticas quirúrgicas más agresivas.

En mi caso se me practicará:

a) Tumorectomía (resección ampliada de la tumoración, conservando la piel por encima del tumor).

b) Resección segmentaria (resección de un segmento de tejido mamario, con la piel que lo cubre y la fascia pectoral (subyacente).

c) Cuadrantectomía o mastectomía parcial (extirpación de un cuadrante de toda la mama, con la piel que lo cubre y la fascia pectoral subyacente)

2. **He sido informada**, y estoy de acuerdo, de que generalmente es necesario realizar un tratamiento complementario con radioterapia sobre la mama restante.

3. **La tumorectomía** neoplásica requiere anestesia local, sedación o anestesia general que será valorada previamente a la intervención por el Cirujano y el Servicio de Anestesia.

4. **Toda la pieza operatoria** o material extirpado será enviado para completar el estudio anatomopatológico.

5. **Toda intervención quirúrgica**, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

**6. Las complicaciones de la intervención quirúrgica pueden ser:**

1. Hemorragias intraoperatorias, pudiendo ser necesario la realización de transfusión «intra o postoperatoria». En casos muy raros pueden producirse «lesiones mayores de la vena axilar», siendo necesario realizar trasplantes venosos a cargo de un cirujano vascular.

2. Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).

3. Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).

4. Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).

5. Contracturas cicatriciales.

6. Cicatrices hipertrofiadas denominadas queloides

7. **Por mi situación actual**, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones

como:

8. **El objetivo de la intervención** es principalmente diagnóstico y puede requerir un tratamiento quirúrgico, sistémico o radioterápico posterior, según el resultado del análisis del tejido extraído.

9. **En ocasiones** se hace necesaria repetir la intervención, ya sea por no poder extraer la zona problema en su totalidad o bien por dificultades en la extracción de la zona marcada mediante ecografía o radiología

10. **Si en el momento del acto quirúrgico** surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

**He comprendido** las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones:

**CONSENTIO**

En que se me realice una *TUMORECTOMIA NEOPLASICA*.

En.....

(LUGAR Y FECHA).

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

**REVOCACIÓN**

DOÑA: .....de ..... años de edad

(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

Don/Doña: ..... de ..... años de edad

(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

con domicilio en .....y DNI N°.....

en calidad de .....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

de Doña.....

(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

**REVOCO** el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....

(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA Representante legal, familiar o allegado (si procede)

## **V. MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

Previo al cierre de la base de datos clínica y a la realización del análisis de los datos, se ha elaborado un plan estadístico, en el que se describen los métodos estadísticos utilizados y el estudio de cada una de las variables incluidas.

Las variables categóricas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables continuas se ha utilizado la media, la desviación típica, la mediana, la moda, el mínimo y el máximo, incluyendo el número total de valores válidos.

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizaron pruebas paramétricas, la t de Student o ANOVA, o pruebas no paramétricas U-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según cumplimiento de las asunciones requeridas de cada una de las pruebas, y para la comparación de dos o más grupos independientes.

Para la comparación de variables categóricas se ha realizado la prueba CHI-Cuadrado o el Test exacto de Fisher.

La prueba estratificada de Log-rank bilateral se ha utilizado para comparar el tiempo hasta la progresión (TTP) o la supervivencia global (OS) al comparar las distintas entidades anatomopatológicas. Además, el modelo de Cox estratificado (Cox y Oakes 1984) se ha utilizado para estimar el hazard ratio del efecto de cada entidad con respecto a TTP o OS, y sus intervalos de confianza al 95%. Para cada tipo histológico se representó la curva de Kaplan-Meier y las medianas (en caso de ser estimables) se reportarán junto con sus intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis de supervivencia y para la comparación entre diferentes factores se utilizaron modelos de regresión de Cox.

Para alcanzar el objetivo principal del estudio, el análisis estadístico se ha basado en determinar el valor pronóstico de la entidad CMI mediante la utilización de la regresión logística.

Los datos han sido correspondientemente recogidos y organizados en hojas de cálculo Excel de Microsoft y analizados estadísticamente mediante el programa SPSS versión 12.0. Se ha aplicado el uso de test bilaterales con un nivel de significación inferior a 0.05

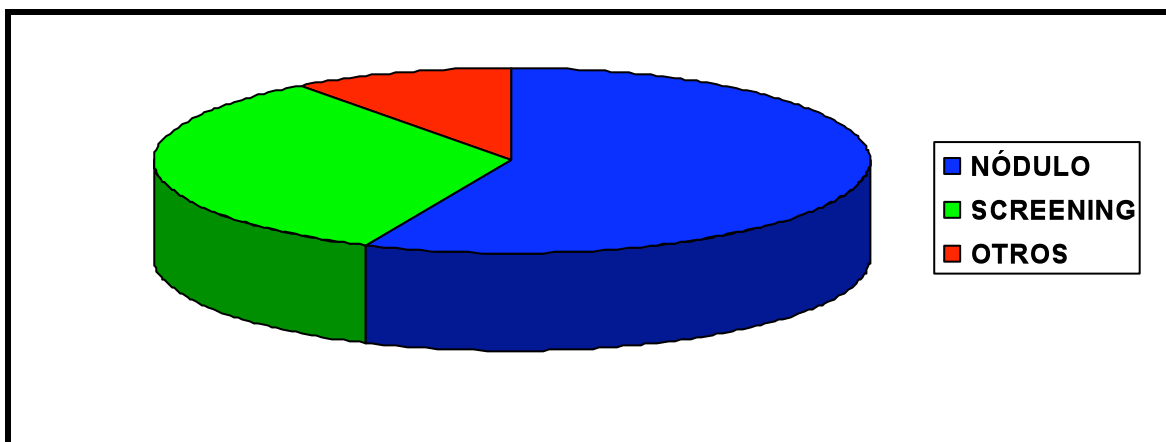


## **5. RESULTADOS**

## 5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL CMI : PURO Y MIXTO

### 5.1.1. CARACTERISTICAS POBLACIONALES

La incidencia del CMI en nuestra serie ha sido del 6,32 % (81 de 1281 casos de cáncer de mama diagnosticados en el periodo de estudio en el Instituto Universitario Dexeus); de los que el 43,20 % fueron puros y el 57,80% mixtos. Durante la entrevista a las pacientes se les preguntó por el **motivo de la consulta** y, el 56,8 % (46/81) de los casos se habían palpado un nódulo en la mama, el 33,3 % (27/81) venían para screening y el 9,9 % (8/81) por diferentes motivos. Al analizar si existían diferencias en función del patrón micropapilar hallado, éstas no eran significativas. (Fig.35)

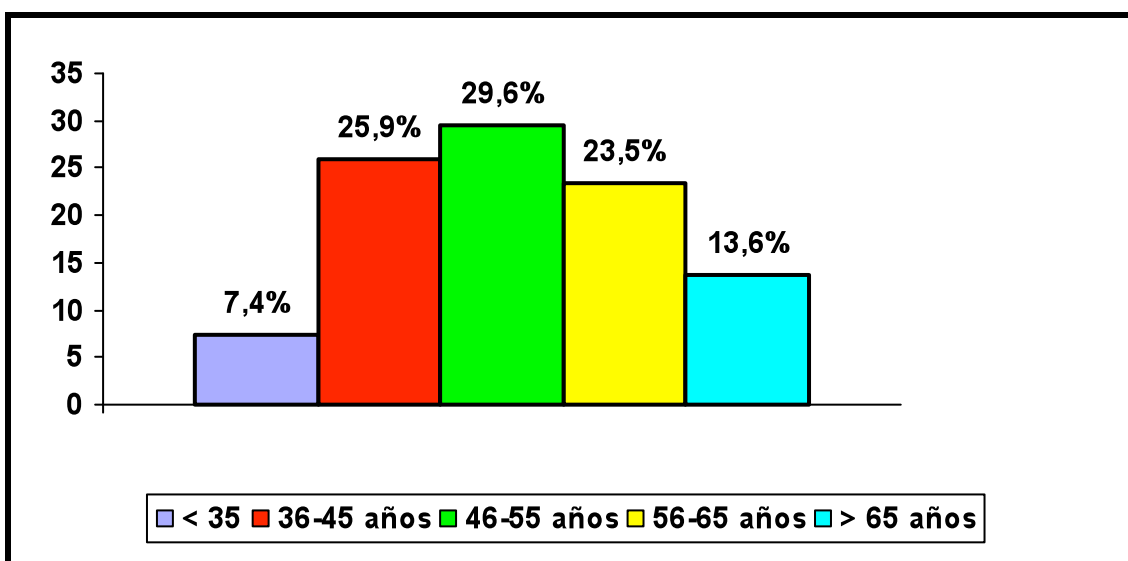


**Fig. 35. Motivo de consulta**

En nuestro estudio todos los casos registrados fueron mujeres.

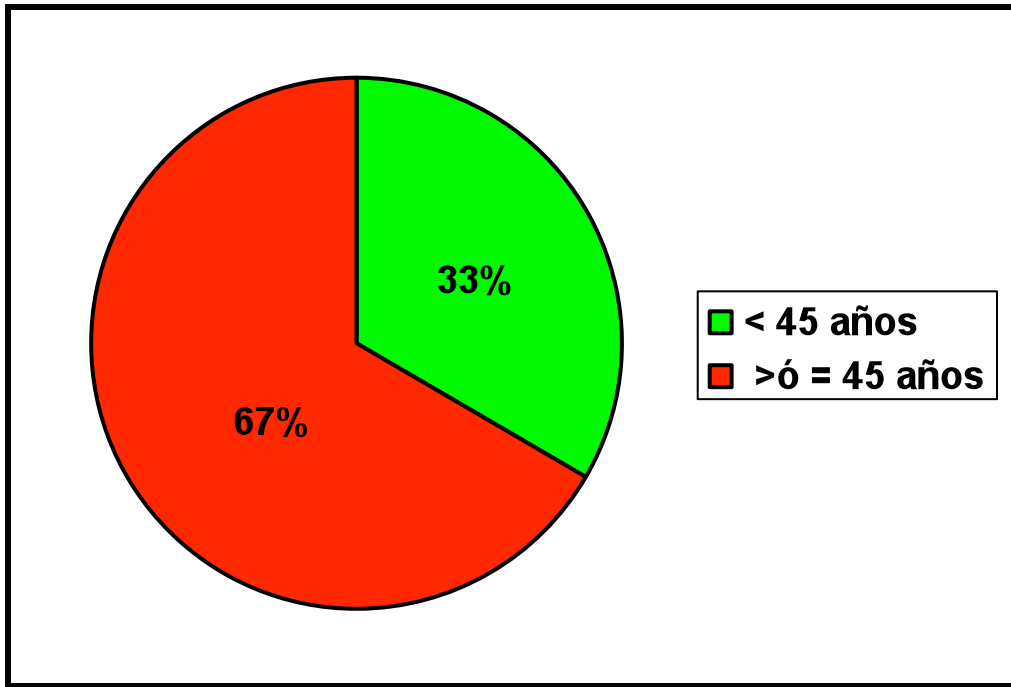
La **edad media** de las pacientes era de 50,38 años, siendo para el patrón micropapilar puro de 49,38 años y de 51,24 años para los mixtos. (Fig. 2).

Se observa que el grupo de edad donde se centraliza el mayor número de pacientes es el de 45 a 54 años (Fig. 36); por ello nos interesó agrupar a las mujeres en dos grupos: menores de 45 años (33,3 %) y mayores o iguales a 45 años (66,7 %) (Fig. 37). Observándose que la incidencia aumenta a partir de los 45 años. Dichos resultados se perpetúan tanto en el patrón puro como en el mixto.



**Fig. 36. Histograma de incidencia por grupos de edad**

El análisis de **antecedentes familiares de neoplasia** fue otro de los parámetros analizados, observando que 26 (32,09%) pacientes con patrón micropapilar presentaban antecedentes familiares de neoplasia, de las que 11 tenían un patrón puro y 15 mixto; sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



**Fig. 37. Diagrama sectorial de franjas de edad.**

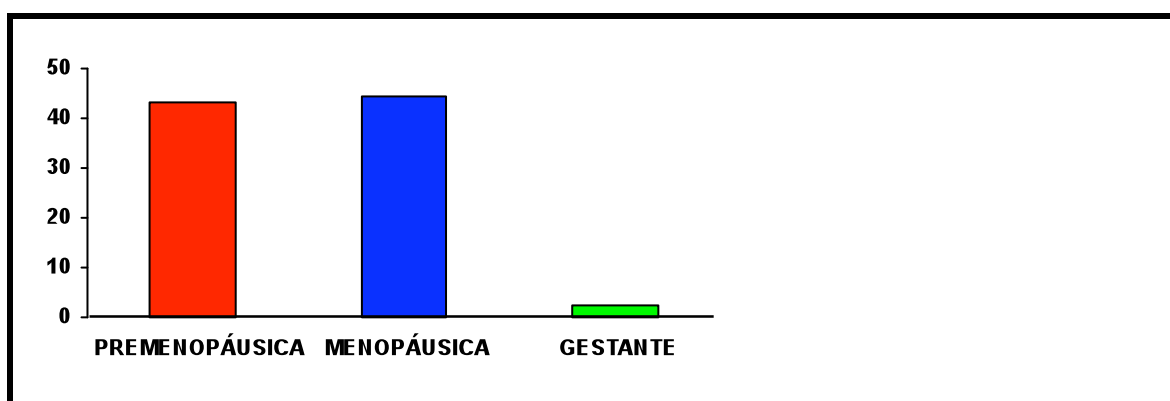
En el estudio de los **antecedentes personales de neoplasias** (8,6 %), 4 pacientes presentaban un patrón puro y 3 un patrón mixto. Dentro de los tipos de neoplasia, el 57,69 % eran ginecológicas: mama, ovario u otros.

Del análisis de los **antecedentes quirúrgicos de mama** por patología neoplásica, se obtuvieron unos resultados no significativos. Observando que, 2 mujeres con patrón puro, habían sido sometidas a tratamiento quirúrgico conservador de mama (tumorectomía y linfadenectomía axilar) y otras 2, cada una con un patrón distinto, a tratamiento radical (mastectomía y linfadenectomía). En 3 de estos 4 casos, el informe histológico había sido de carcinoma ductal infiltrante; y en 1, de carcinoma tubular de la mama.

Para 42 pacientes (51,9 %) era una **mamografía** de cribado. Al observar el tiempo medio de la última mamografía de estas pacientes (28,8 meses) se observa que mujeres con una edad media de +/- 50 años, no realizan el cribado anual, sino cada 2,5 años de media.

Para el 23,5 % de las pacientes, con edad media de 50 años, esta era su primera mamografía.

El **estatus hormonal** de las pacientes mostrado en la figura 38, refleja que el 43,2 % eran premenopáusicas, el 44,4 % menopáusicas y; registramos un 2,3 % de mujeres con cáncer de mama y gestación. Este último parámetro de cáncer de mama y gestación, a priori, no consideramos que sea representativo por el escaso número de casos analizados.



**Fig. 38. Estatus hormonal**

Analizando los resultados en función de la **mama afectada**, 38 (46,9 %) lesiones asentaban en la derecha, de las cuales el 47,4 % eran puros y el 52,6 % eran mixtos. Y de las 43 (53,1 %) que afectaban la izquierda, el 39,5 % eran puros y el 60,5 % eran mixtos. Sin diferencias significativas entre ambos patrones.

### 5.1.2. CARACTERISTICAS DEL TUMOR

Las lesiones presentaban un **tamaño tumoral** medio de 2,74 cm, oscilando entre 2,36 cm de media para el patrón puro y 3,02 para el patrón mixto. Se podría decir, sin apoyo de significación estadística, que las lesiones con patrón micropapilar puro presentan una tendencia hacia tamaños tumorales más pequeños que las mixtas. Y al subclasificar por grupos de tamaño, el más cuantioso es el de más de 2 cm, con más de la mitad de los casos (55,7 %), donde el patrón mixto se observa en el 59,1%. En el grupo de lesiones < 1 cm se registraron 6 pacientes y menores a 0,5 cm sólo hallamos una paciente, con patrón puro. Existen dos mujeres de las que no tenemos tamaño tumoral, debido a una afectación extensa de la mama y a una biopsia incisional con múltiples fragmentos previa a la cirugía, en la que no se pudo determinar finalmente el tamaño. (Tabla 11).

<b>TAMAÑO</b>	<b>PUROS</b>	<b>MIXTOS</b>	<b>TOTAL</b>
< 1 cm	2	4	6
1-2 cm	14	15	29
> 2 cm	18	26	44
<b>TOTAL</b>	34	45	79

**Tabla 11. Tamaños tumorales de los patrones del CMI**

Pacientes con un tamaño tumoral entre 1 y 2 cm presentaban ganglios afectados en el 58,6 % de los casos y con tamaños mayores a 2 cm, el 84,1 % de las

mismas; y ninguna de las pacientes con tamaños menores a 1 cm (6 casos) presentaba afectación ganglionar.

Al realizar el estudio anatomopatológico se analizó la presencia de **carcinoma ductal in situ asociado**. El cual estaba presente en el 53,1 % (43/81) de las pacientes, de las cuales 20 (46,5 %) tenían un patrón puro y 23 (53,5 %) mixto.

### 5.1.3. DIAGNÓSTICO

En el **diagnóstico por imagen** se recogieron las **características radiológicas** de 78 de las pacientes con este tipo de carcinoma.

En el 4 % se informó de imagen pseudonodular, en el 26 % se dio un diagnóstico de sospecha de neoplasia o desestructuración del tejido mamario; se detectaron microcalcificaciones sospechosas en el 7 % de los casos, se informó de normalidad en el 34 %, y el resto se caracterizaban por engrosamiento cutáneo, retracción del pezón, mastopatía fibroquística o aumento de densidad del tejido mamario. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las imágenes del patrón puro y el mixto, siendo la imagen más frecuente la de sospecha o desestructuración del tejido con un 70,6 % y 72,7 % respectivamente. El patrón mixto presenta mayor número de falsos negativos en la imagen radiológica que los puros; por lo que la detección radiológica de lesiones con patrón puro parece ser más sensibles que las de los mixtos.

Si observamos los resultados en función del patrón, en el grupo con patrón mixto el diagnóstico clínico (nódulo palpable) era predominante sobre el screening radiológico (28,3 %); ello podría ser debido a que presentan mayor

tamaño tumoral, por lo que se palpan con más facilidad las lesiones con patrón mixto que los puros.

Se podría afirmar que la imagen es poco tranquilizadora en la mayoría de los casos, salvo en 7 pacientes (8,86 %). (Fig. 39).

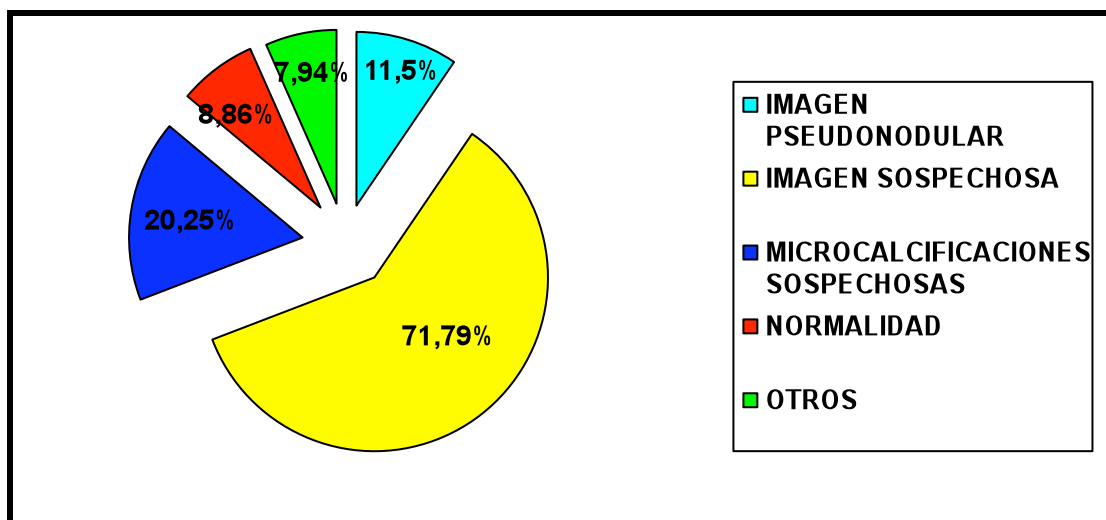


Fig. 39. Sector circular de distribución de las imágenes radiológicas.

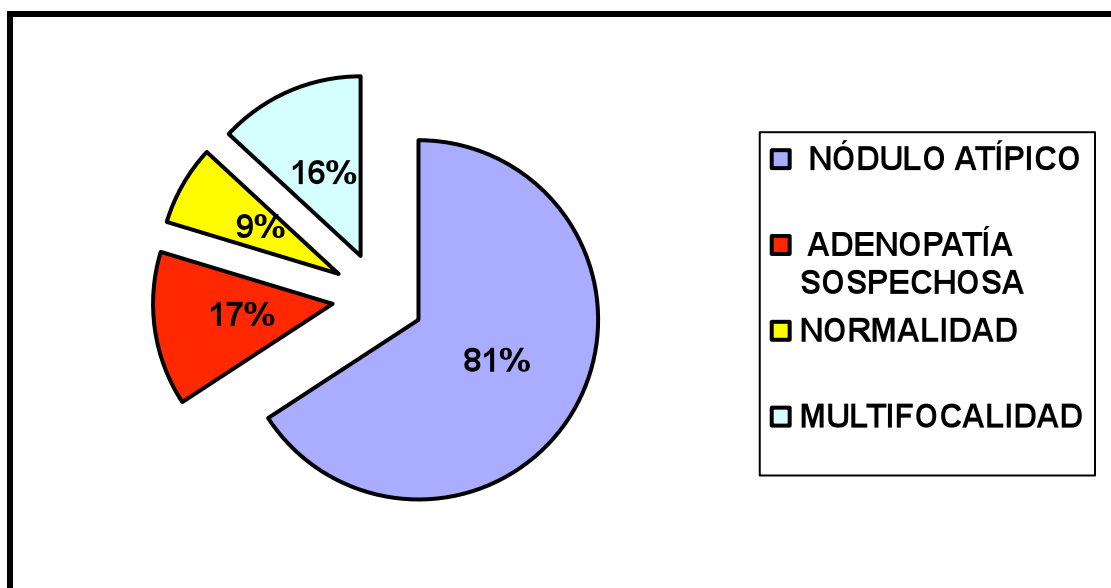
De las 10 imágenes radiológicas informadas como normalidad, en la ecografía el diagnóstico era de nódulo sospechoso en 6 casos y de adenopatía sospechosa en otros 4.

Recogimos un **diagnóstico ecográfico** en 79 pacientes. Observando un nódulo atípico o sospechoso en 64 de ellas (81,01 %); adenopatía axilar sospechosa en el 17 % de las pacientes, mayoritariamente con patrón mixto (13); e imagen de multicentricidad, multifocalidad o de aspecto difuso en el 17%, sin diferenciación entre ambos patrones. La imagen de normalidad se manifestaba en el 9 % (10 pacientes), 4 con un patrón puro y 6 con un patrón mixto. Estas imágenes ecográficas se correspondían con diagnósticos radiológicos de imagen sospechosa en 6 casos, imagen pseudonodular en 2,



microcalcificaciones sospechosas en otras 2 pacientes y en 1 caso otros diagnósticos ecográficos. (Fig.40). En definitiva, ya sea por una imagen ecográfica o radiológica, las lesiones eran sospechosas.

Respecto al diagnóstico ecográfico, lo único a destacar, que difieren ambos patrones, es que las lesiones multifocales son mayoritariamente de patrón mixto (58%), al igual que los nódulos atípicos (56%).

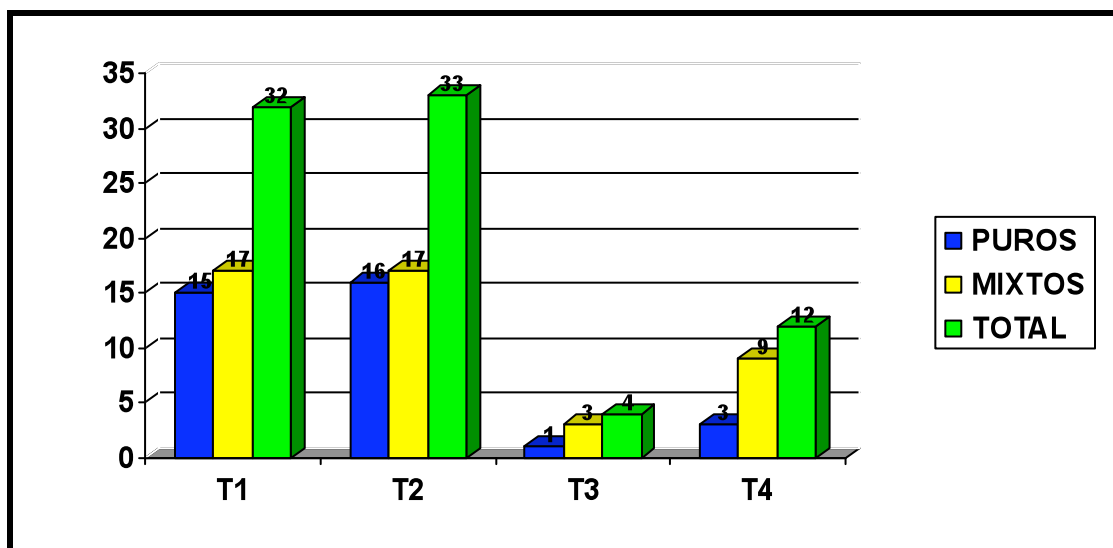


**Fig. 40. Distribución circular de las imágenes ecográficas.**

A las imágenes ecográficas de sospecha, bien sea mamaria o axilar se les practicó una **PAAF** (punción con aguja fina). En 23 de las 81 pacientes (28,4 %) no se dispone de diagnóstico citológico, bien sea por imagen ecográfica normal, porque no se pudo realizar, por ausencia de material o por aportar ecografía realizada fuera del INTO sin citología. Del resto, el diagnóstico citológico más frecuente (79,1 %) fue “compatible con proceso maligno”, el 12,1 % informaba de “metástasis axilar de origen mamario”, y sólo el 8,6 %

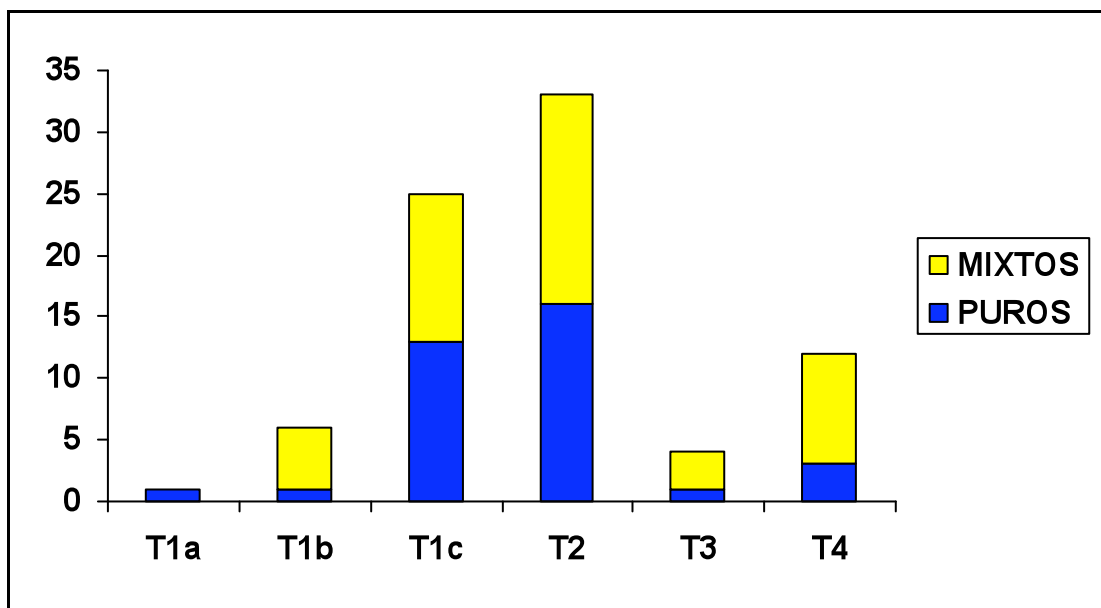
informaba de benignidad citológica, resultando ser un falso negativo. Las citologías informadas como benignidad correspondieron a imágenes radiológicas de microcalcificaciones sospechosas e imágenes radiológicas sospechosas; y ecográficamente a nódulos atípicos.

Las pacientes fueron estadificadas por la **clasificación TNM**, según el **tamaño (T)**, el 39,5 % (32) eran T1, el 40,7 % eran T2, el 4,9 % eran T3 y el 14,8 % eran T4. En el análisis comparativo de los patrones, puro y mixto, según el T, no se encontró ninguna diferencia significativa (Fig. 41).



**Fig. 41. Distribución según el T.**

Hay que destacar que, el subgrupo más frecuente fue el T2 (33 pacientes) con el 40,7 % de las pacientes, seguido del T1c con el 30,9 % (25 casos), sólo un caso era T1a (<0,5 cm) y 6 casos T1b (entre 0,5 y 1 cm). (Fig. 42)).



**Fig. 42. Distribución comparativa de la incidencia por subcategorías T.**

El **estado ganglionar (N)** se pudo realizar en 77/81 pacientes, obteniendo afectación metastásica ganglionar en el 71,4 % (55/77), con estadificación N1 en el 56,8 % (46 pacientes), N2 y N3 en el 2,5 % (2 pacientes en cada grupo), N4 en el 1,4 % (1 paciente) y micrometástasis en el 6,2 % de los casos (5 pacientes); y N0 en el 25,9 % (21 pacientes). El motivo por el cual no se realizó vaciamiento axilar a cuatro pacientes fue porque, dos de ellas tenían antecedente de neoplasia mamaria en la misma mama, con linfadenectomía previa; y a las otras dos, se les realizó la técnica del ganglio centinela y no precisaron de vaciamiento ganglionar, por no presentar metástasis en dicho ganglio.

En sólo dos pacientes el **estudio de extensión (M)** fue positivo: M1.

#### 5.1.4. TRATAMIENTO

Una vez diagnosticados los casos se propuso la **conducta terapéutica**, las 81 pacientes fueron sometidas a cirugía, en 86 situaciones las pacientes

recibieron quimioterapia neo y/ó adyuvante, de las que 16 recibieron quimioterapia primaria y adyuvante (13 de ellas con patrón micropapilar mixto) y 55 se sometieron a radioterapia. Fueron candidatas a tratamiento sistémico con Tamoxifeno (TMX) 63 mujeres y en 12 casos recibieron curi ó braquiterapia. (Tabla 12).

	CIRUGÍA	QT ADYUVANTE	QT PRIMARIA	RT	TMX
<b>PUROS</b>	100%	80%	8,6 %	80%	80%
<b>MIXTOS</b>	100%	56,5%	28,3%	58,7%	76%
<b>TOTAL</b>	81/81 (100%)	54/81 (66,7%)	16/81 (19,8 %)	55/81 (67,9%)	63/81 (77,7%)

**Tabla 12. Distribución de las opciones terapéuticas.**

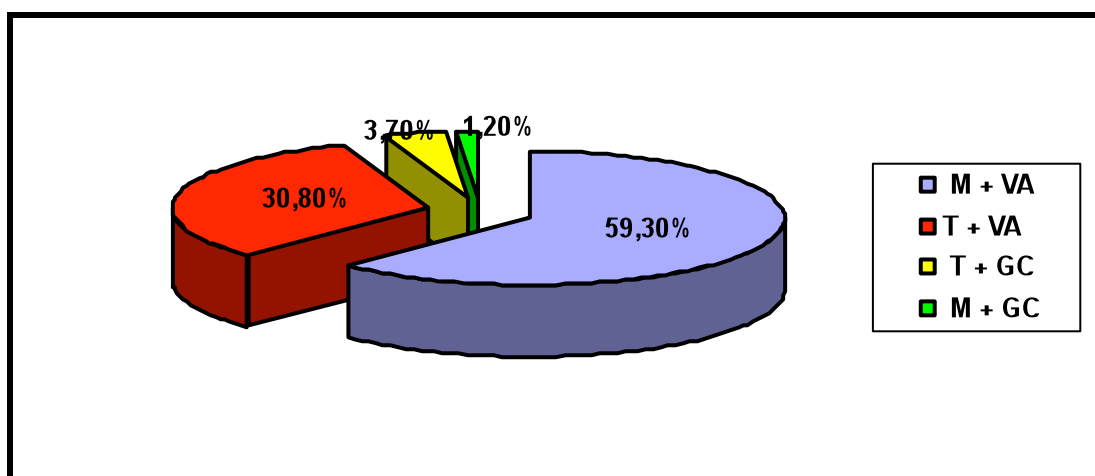
De las pacientes con *patrón puro*, el 80 % recibió RT, de las pacientes que fueron sometidas a QT, el 80 % recibió QT adyuvante y el 8,6 % QT primaria; y el 80 % estuvo con tratamiento sistémico con TMX.

De las pacientes con el *patrón mixto*, el 58,7 % recibió RT, de las pacientes que fueron sometidas a QT, el 28,3 % a QT primaria, el 56,5 % recibió QT adyuvante; y al 76 % se le administró TMX.

El **procedimiento quirúrgico** más practicado fue la mastectomía y linfadenectomía axilar en 48 pacientes (59,3 %), seguido de la tumorectomía con vaciamiento axilar en 25 mujeres (30,8 %), en tres casos se practicó tumorectomía y técnica del ganglio centinela (3,7 %) y en uno mastectomía y ganglio centinela (1,2 %). (Fig.43)

En dos pacientes sólo se realizó biopsia para el estudio histológico y en otras dos mastectomía simple por antecedente de vaciamiento axilar. En resumen,

se realizó cirugía radical al 63 % y conservadora al 37 %. Sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos patrones.



**Fig. 43. Distribución de las técnicas quirúrgicas.** ( M+VA: mastectomía y vaciamiento axilar; T+VA: tumorectomía y vaciamiento axilar; T+GC: tumorectomía y ganglio centinela; M+GC: mastectomía y ganglio centinela)

#### 5.1.5. FACTORES PRONÓSTICO

En el **estudio ganglionar** observamos que la afectación metastásica era de 71,4 %. Al comparar los resultados de afectación ganglionar entre el patrón puro y mixto, observamos que éstos índices son similares, el 45 % para los puros y el 54% para los mixtos.

La media de los ganglios extirpados en las linfadenectomías axilares era de 17,22. Presentando 4,56 ganglios positivos de media, que variaba de 5,9 para el patrón puro a 3,36 para el patrón mixto. A priori, existe una tendencia a presentar mayor número de ganglios positivos el patrón puro que el mixto, pero el cálculo estadístico no llegar a tener validez, aunque se aproxima, con una  $p$ : 0,057. Sólo una cuarta parte de las pacientes con patrón mixto y un tercio de las de patrón puro no presentaban afectación ganglionar.

De las pacientes con afectación ganglionar, el 31,5 % tenían tamaños tumorales entre 1 y 2 cm y el 68,5 % eran mayores a 2 cm. Sin grandes diferencias entre ambos patrones en los dos grupos de tamaño.

En 8 casos se realizó la exéresis del ganglio centinela axilar; durante los cuatro primeros casos del estudio, la técnica estaba en periodo de validación, por lo que a pesar de ser negativo el ganglio, se realizó la linfadenectomía axilar. En 5 casos se observaron micrometástasis.

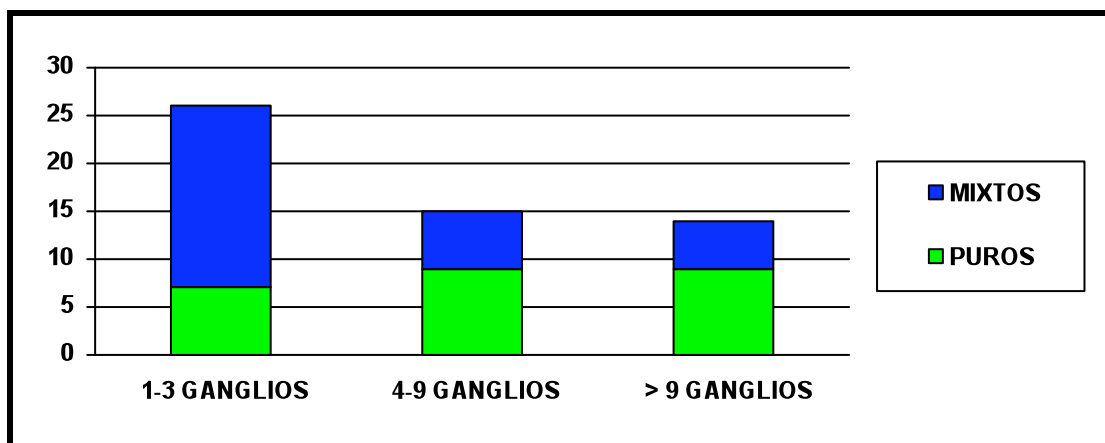
Las 4 pacientes a las que se realizó la técnica del ganglio centinela, tras la validación de la misma, tres de ellas tenían un patrón mixto. De las cuales, en tres casos no existió afectación ganglionar y en el caso restante había micrometástasis.

Al analizar los ganglios positivos en grupos de afectación, nos encontramos que de 1 a 3 ganglios eran positivos en el 34,2 % (26 pacientes), de 4 a 9 ganglios en el 19,7 % (15 pacientes) y más de 9 ganglios en el 18,4 % (14 pacientes).

Al observar el grupo de ganglios afectos de 1 a 3, el 73,1 % eran de patrón mixto; en el grupo de 4 a 9 ganglios positivos, el 60 % eran puros y en el grupo de más de 9 ganglios metastásicos, el 64,3 % eran puros ( $p:0,06$ ). El 72 % de las pacientes con CMI puro tenían más de 4 ganglios positivos frente al 36,6 % de los mixtos ( $p: 0,036$ ).

Con lo que se podría afirmar, al hablar de ganglios afectos, que el patrón puro presenta una tendencia de mayor número de ganglios positivos que el mixto.

(Fig. 44).



**Fig. 44. Distribución por grupos de ganglios positivos.**

Durante el análisis de los **factores pronóstico** de los casos, observamos que del total de pacientes pudimos realizar *receptores hormonales* en 77 de ellas, con una positividad para los receptores de estrógeno (RE) del 83,1 % y del 66,2 % para los de progesterona (RP). Sin observar diferencias entre los dos patrones. (Tabla 13).

FACTORES PRONÓSTICOS	POSITIVOS	REALIZACIÓN
RE	64 (83,1 %)	95,1 %
RP	51 (66,2 %)	95,1 %
P53	19 (44,2 %)	72,8%
HER-2/NEU	30 (50,8 %)	53,1%
ANEUPLOIDE	3 (33,33%)	11,2%

**Tabla 13. Factores pronóstico.**

El protooncogén *HER-2/neu* pudo ser estudiado en 59 pacientes, resultando ser positivo en el 50,8 % de los casos (30 mujeres), sin existir resultados diferenciales entre ambos grupos.

El *p53* se realizó en 43 casos, siendo negativo en el 55,8 % (24), de los que 17 presentaban un patrón mixto y 7 puros.

La *ploidía* se estudió en 9 pacientes, resultando se aneuploides el 66 % de las mismas.

La *fase S* se estudió en 10 pacientes, con una media de 6,4 y un intervalo entre 1,00 y 16,50.

En el **análisis del seguimiento** de las pacientes hubo participación del 100 % de las mismas (81 casos), observando recidiva en 10 mujeres, lo que representa el 12,3 %; metástasis en otras 10 (12,3 %) y 7 mujeres del estudio murieron (8,6 %).

#### 5.1.6. RECIDIVAS

Analizando en números absolutos las **recidivas** (10 pacientes), 6 de ellas presentaban un patrón micropapilar puro. El tiempo medio de aparición de la recidiva era de 39,90 meses, con un intervalo entre 24 y 96 meses. En los casos de patrón puro las recidivas fueron más precoces, con una media de 34,5 meses (24-87) frente a los mixtos, que tenían un mayor intervalo libre de enfermedad: 48 meses (24-96). (Tabla 14)

La *edad media* de las pacientes con recidiva era de 50,9 años.

El *tamaño tumoral* medio de las pacientes que recidivan (2,94 cm.) es algo mayor que el de las que no presentan recidivas (2,71 cm.).

Los *antecedentes familiares de neoplasias* estaban presentes en el 50 % y antecedentes personales de neoplasias en el 30 %. Mayoritariamente estaban



en periodo de menopausia. La recidiva es un factor pronóstico por si mismo, independientemente de los antecedentes familiares.

Las pacientes que presentaron antecedentes personales de neoplasias se expusieron a tasas de recidivas mayores ( $p:0,037$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidiva, entre ambos patrones, en función del motivo de consulta.

CASO N°	EDAD	GRADO HISTOLÓGICO	TIPO MICROPAPILAR	TAMAÑO (cm)	STATUS HORMONAL
2	35	3	PURO	3,4	EDAD FERTIL
11	67		MIXTO	6,8	MENOPAUSIA
13	37	1	PURO	EXTENSO	EDAD FERTIL
18	81	2	PURO	3,1	MENOPAUSIA
28	58	3	PURO	1,2	MENOPAUSIA
47	49		MIXTO	0,6	MENOPAUSIA
52	42	3	PURO	1,5	EDAD FERTIL
56	58		MIXTO	8	MENOPAUSIA
57	40		MIXTO	2	EDAD FERTIL
64	46	2	PURO	1,5	MENOPAUSIA

**Tabla 14. Aspectos generales de las recidivas.**

Se observó una tendencia de recidiva mayor en aquellas neoplasias con tamaños > a 1 cm.; registrando un solo caso con tamaño entre 0,5 y 1 cm. (T1b, con patrón mixto); y los otros 9 restantes, tenían un tamaño > a 1 cm., siendo mayoritariamente de patrón puro (66,7 %) frente al 33,3 % de patrón mixto. El tamaño es un factor independiente frente a la recidiva.

Para el 30 % de estas pacientes que recidivaron, éste era su primer *control mamográfico*, y el 40 % se había realizado una mamografía hacía +/- 2,5 años de media.

A 1 de las pacientes que recidivó, se le había practicado mastectomía simple y tenía un patrón mixto; a otras 5, tumorectomía con vaciamiento axilar (cuatro de ellas con patrón puro); y a 4, mastectomía y linfadenectomía (dos puros y dos mixtos).

Las recidivas no estaban asociadas al *tipo de cirugía*, conservadora o radical, pues recidivaban por igual ambos grupos. Dentro del grupo de pacientes con recidiva y cirugía conservadora, el 80 % tenía un patrón puro; mientras que respecto a la cirugía radical, se mantenían ambos patrones más homogéneos; sin ser dichos hallazgos estadísticamente significativos. Así pues, el patrón puro presenta una tendencia a la recidiva de más del doble que el patrón mixto, tras cirugía conservadora.

Del grupo de pacientes con recidiva, el 50 % (5 pacientes) no tenía *afectación ganglionar* al diagnóstico del tumor primario, y sólo 4 habían tenido ganglios positivos, de los cuales 3 tenían un patrón micropapilar puro y 1 mixto.

Al observar el comportamiento según la afectación ganglionar, se observa contradictoriamente que, pacientes con ganglios positivos recidivaron con menor frecuencia que las que no presentaban metástasis ganglionar (6,7 % frente al 28,3 %). Ello podría explicarse porque el grupo de pacientes sin ganglios afectados no son candidatas a quimioterapia, la cual frena la proliferación tumoral. Así se objetiva que en el grupo de pacientes sin QT, recidivan el 45 % (p: 0,005).

Pero al analizar, este resultado paradójico, dependiente del tiempo y corregido por la edad, con una regresión de Cox, tienden a igualarse ambos grupos (ganglios positivos y negativos).

Analizamos también si las recidivas estaban vinculadas al número de ganglios afectados y observamos que de las 4 pacientes, 3 de ellas tenían de 1 a 3 ganglios positivos (con una media de 2,66 ganglios) y la otra paciente, más de 3 ganglios positivos (n=7); sin diferenciación entre ambos patrones. (Tabla 15).

CASO N°	TIPO MICROPAPILAR	% AFECTACIÓN GANGLIONAR	GANGLIOS POSITIVOS
2	PURO	14,29%	3/21
11	MIXTO	23,08%	3/13
13	PURO	0,00%	0/14
18	PURO	63,64%	7/11
28	PURO	0,00%	0/23
47	MIXTO	0,00%	0/15
52	PURO	0,00%	0/15
56	MIXTO	NO REALIZADOS	X
57	MIXTO	0,00%	0/17
64	PURO	8,69%	2/23

**Tabla 15. Resultados del estudio ganglionar de las pacientes con recidivas.**

Al ajustar las pacientes por edad y ganglios afectados, recidivan igualmente ambos patrones, puro y mixto. Al introducir otro factor de corrección, como es el tipo de cirugía, se observaba que recidivaban más las pacientes con ganglios positivos.

Se realizaron *receptores hormonales* a todas las pacientes que recidivaron y se objetivó que el 70 % eran RE positivos, por lo que habían recibido tratamiento con Tamoxifeno. (Tabla 16). La tendencia del comportamiento con RP negativos es a recidivar con mayor frecuencia.

CASO N°	RE	RP	Ploidía	FaseS	HER-2/neu	p53
2	-	-	ANEUPLOI DE	5,5		
11	+	+			-	+
13	+	-				
18	+	+				
28	+	-	DIPLOIDE	5,3		
47	+	+			+	
52	+	+	ANEUPLOI DE	6,3		
56	+	+	ANEUPLOI DE	4,5		
57	-	-	ANEUPLOI DE	4,6		
64	-	-	MULTIPLOI DE	11		

**Tabla 16. Factores pronóstico de las recidivas.**

El 66 % de las pacientes que recidivaron eran *aneuploides* y el 50 % *HER-2/neu* positivo, sin observar diferencias entre los puros y los mixtos.

Al realizar el seguimiento de las pacientes con recidiva, dos de ellas presentaron *metástasis* (ambas con patrón puro) a los 36 y 30 meses de la cirugía. Esta última paciente murió a los 10 meses de esta metástasis.

Observamos dos éxitos, uno descrito anteriormente y otro a los 132 meses de la cirugía, con un patrón mixto. (Tabla 17).

CASO Nº	TIEMPO RECIDIVA (meses)	METASTASIS	TIEMPO METÁSTASIS (meses)	ÉXITUS	TIEMPO ÉXITUS (meses)
2	24	NO		NO	
11	24	NO		NO	
13	24	NO		NO	
18	24	SI	30	SI	40
28	24	SI	36	NO	
47	24	NO		NO	
52	87	NO		NO	
56	96	NO		SI	132
57	48	NO		NO	
64	24	NO		NO	

**Tabla 17. Evolución de las pacientes con recidivas.**

Sólo registramos una paciente que presentó una 2ª recidiva en la misma mama a los 36 meses del diagnóstico del tumor primario (patrón puro). Tenía 36 años, con un tamaño tumoral de 3,4 cm. Se le practicó tumorectomía y vaciamiento axilar con QT primaria y adyuvante. Afectación linfática en el 14,24 % de los ganglios axilares, receptores hormonales negativos y aneuploide. Presentó la primera recidiva a los 24 meses y se le practicó mastectomía simple y a los 12 meses de la primera recidiva, presentó la segunda en el lecho de la mastectomía. Actualmente se encuentra libre de enfermedad, tras 10 años de la primera cirugía.

Al analizar las recidivas con tablas de mortalidad y regresión de Cox, observamos que la recidiva es independiente de los factores pronóstico conocidos como el tamaño tumoral, receptores hormonales,... Ello puede ser debido a que tengamos pocos casos y no encontramos diferencias ó porque realmente es independiente.

#### 5.1.6. METÁSTASIS

El 12,3 % de las pacientes con CMI (30 % puro y 70 % mixto), con una edad media de 51,30 años, en un intervalo de tiempo medio de 29 meses presentaron **metástasis** de localización variable: adenopáticas (50 %), pulmonares (20 %), hepáticas, óseas, mediastínicas. En 3 casos las metástasis fueron sincrónicas en dos órganos. (Tabla 18).

CASO N°	EDAD (años)	GRADO HISTOLÓGICO	TIPO MICROPAPILAR	TAMAÑO (cm)	STATUS HORMONAL
3	44		MIXTO	6,3	EDAD FÉRTIL
4	53	2	PURO	2,4	MENOPAUSIA
18	81	2	PURO	3,1	MENOPAUSIA
21	57		MIXTO	3,6	MENOPAUSIA
22	31		MIXTO	1,5	EDAD FÉRTIL
28	58	3	PURO	1,2	MENOPAUSIA
49	66		MIXTO	2,6	MENOPAUSIA
62	39		MIXTO	1,9	EDAD FÉRTIL
63	35		MIXTO	5	EDAD FÉRTIL
65	49		MIXTO	3,5	MENOPAUSIA

**Tabla 18. Características generales de las pacientes con metástasis.**

El 60 % de las pacientes estaba en periodo de menopausia.

De las pacientes que presentan un patrón puro, metastatizan el 8,6 % y las del patrón mixto el 15,2 %.

Los *RE* eran positivos en el 80 % de los casos y los *RP* en el 50 %. El *HER-2/neu* resultó ser positivo en 3 de las 5 pacientes en las que se analizó; y el *p53* positivo en 4 de las 6 pacientes estudiadas. (Tabla 19).

CASO N°	RE	RP	Ploidía	FaseS	HER-2/neu	p53
3	+	+			-	+
4	+	-			-	-
18	+	+				
21	-	-			+	+
22	+	+			-	+
28	+	-	DIPLOIDE	5,3		
49	+	+			+	-
62	-	-			+	-
63	+	-				
65	+	+			-	+

**Tabla 19. Factores pronóstico de las pacientes con metástasis.**

Las pacientes con metástasis presentaban *afectación ganglionar* en el 80 % de los casos. Cuatro de las 10 pacientes con metástasis fallecieron, dos de ellas al

poco del diagnóstico de la metástasis (+/- 2 meses) y las otras dos, a los 10 y 16 meses de las mismas. (Tabla 20).

CASO N°	TIEMPO METÁSTASIS (meses)	LUGAR de METÁSTASIS	EXITUS	TIEMPO ÉXITUS (meses)	AFECTACIÓN GANGLIONAR
3		GANGLIO SUPRACLAVICULAR	SI	18	88,00%
4	15	OSEAS			00,00%
18	30	GANGLIO CERVICAL	SI	40	63,64%
21	30	PULMÓN			50,00%
22	36	HIGADO	SI	52	9,09%
28	36	PULMÓN			0,00%
49	24	GANGLIO CERVICAL	SI	24	4,55%
62	48	GANGLIO SUPRACLAVICULAR			9,52%
63	15	MEDIASTINO			9,52%
65	27	GANGLIO CERVICAL			80,00%

**Tabla 20. Evolución de las pacientes con metástasis.**

#### 5.1.7. MORTALIDAD

La tasa de mortalidad del CMI registrada en el presente estudio es del 8,6 %.

Los **éxitus** registrados tenía un patrón mixto en el 62,50 % (5 pacientes) y sólo 2 pacientes tenían CMI puro. Del grupo de pacientes con patrón mixto mueren el 10,86 % (5/46) en un periodo de tiempo medio de 46,83 meses (18-132 meses); frente al 5,71 % (2/35) de las mujeres con patrón puro.

La *edad media* de estas pacientes era de 56,42 años frente a los 49,78 años de las pacientes que sobreviven tras un periodo de seguimiento máximo de 48



meses. Presentaban de media un *tamaño tumoral* de 2,97 cm. frente al 2,66 de las pacientes que sobreviven. Mayoritariamente eran pacientes menopáusicas (71,42 %). (Tabla 21).

CASO Nº	PATRÓN	EDAD	TAMAÑO (cm)	STATUS HORMONAL	GANGLIOS POSITIVOS
4	PURO	53	2,4	MENOPAUSIA	50,00%
18	PURO	81	3,1	MENOPAUSIA	63,64%
22	MIXTO	31	1,5	PRE MENOPAUSIA	9,09%
49	MIXTO	66	2,6	MENOPAUSIA	4,55%
55	MIXTO	60	1,5	MENOPAUSIA	20,00%
56	MIXTO	58	8	MENOPAUSIA	NO REALIZADO
80	MIXTO	46	1,7	PRE MENOPAUSIA	00,00%

**Tabla 21. Características generales de las pacientes que fallecieron.**

Más de la mitad de las pacientes (57,1 %) tenían *antecedentes familiares de neoplasia* y un tercio (28,6 %) *antecedentes personales de neoplasia*.

De las 7 pacientes que murieron, a 6 se les había realizado *estudio ganglionar axilar*, con afectación en todas ellas; resultando tener el 66 % entre 1 y 4 ganglios afectados y el 33 % más de 4 ganglios positivos.

Las pacientes morían igualmente, con independencia del *tipo de cirugía* realizada conservadora o radical.

El 57,14 % eran *RE* y *RP* positivos y el 25 % *HER-2/neu* positivo. (Tabla 22).

CASO N°	RE	RP	Ploidía	FaseS	HER-2/Neu	P53
4	-	-			-	-
18	+	+				
22	+	+			-	-
49	+	+			+	-
55	-	-			-	
56	+	+	Aneuploide	4,5		
80	-	-				

**Tabla 22. Factores pronóstico de las pacientes que fallecieron.**

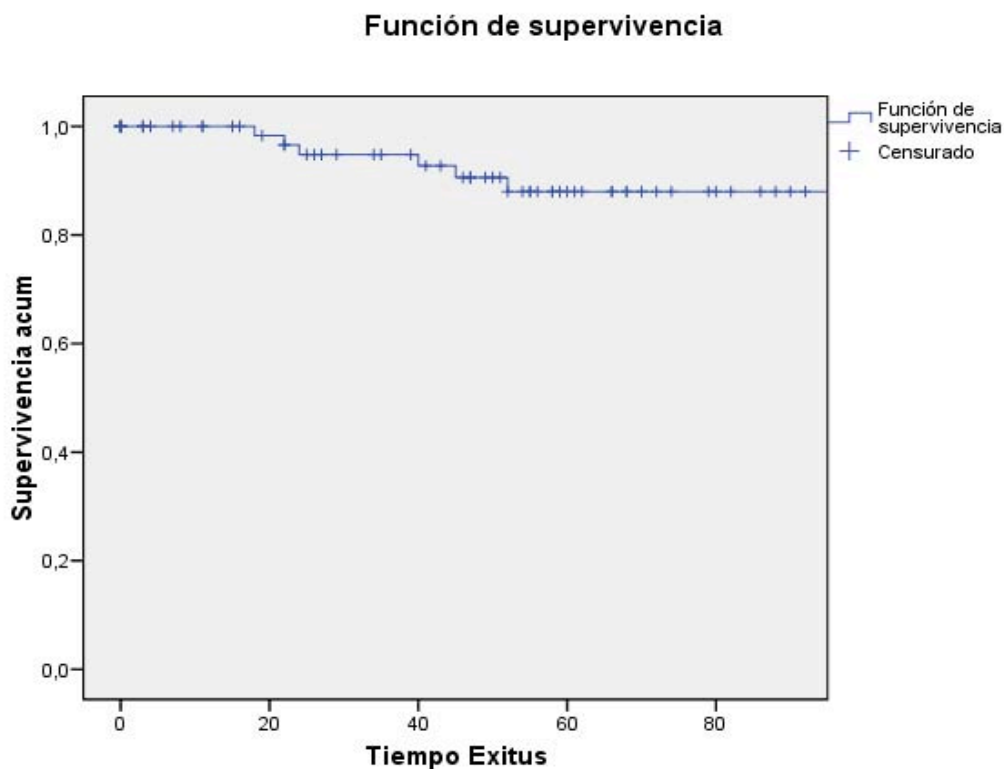
Al analizar los resultados de las tasas de mortalidad, en ambos patrones, según la edad, tamaño, antecedentes familiares y antecedentes personales, se observan que los resultados no son significativos.

En el seguimiento de las pacientes que murieron (Tabla 23), 2 habían tenido recidiva tumoral a los 24 y 96 meses. Y en 4 pacientes se presentaron metástasis al cabo de 26,25 meses de media de la cirugía. Los lugares más frecuentes de metástasis en estas pacientes fueron las hepáticas. El tiempo medio de supervivencia de estas pacientes fue de 46,83 meses (48-132 meses).

CASO N°	RECIDIVA	TIEMPO RECIDIVA (meses)	METASTASIS	TIEMPO METASTASIS (meses)	LUGAR METÁSTASIS	TIEMPO SUPERVIVENCIA (meses)
4	NO		SI	15	OSEAS	45
18	SI	24	SI	30	GANGLIO CERVICAL	40
22			SI	36	HIGADO	52
49			SI	24	HIGADO	24
55						
56	SI	96				132
80						18

**Tabla 23. Evolución de las pacientes que fallecieron.**

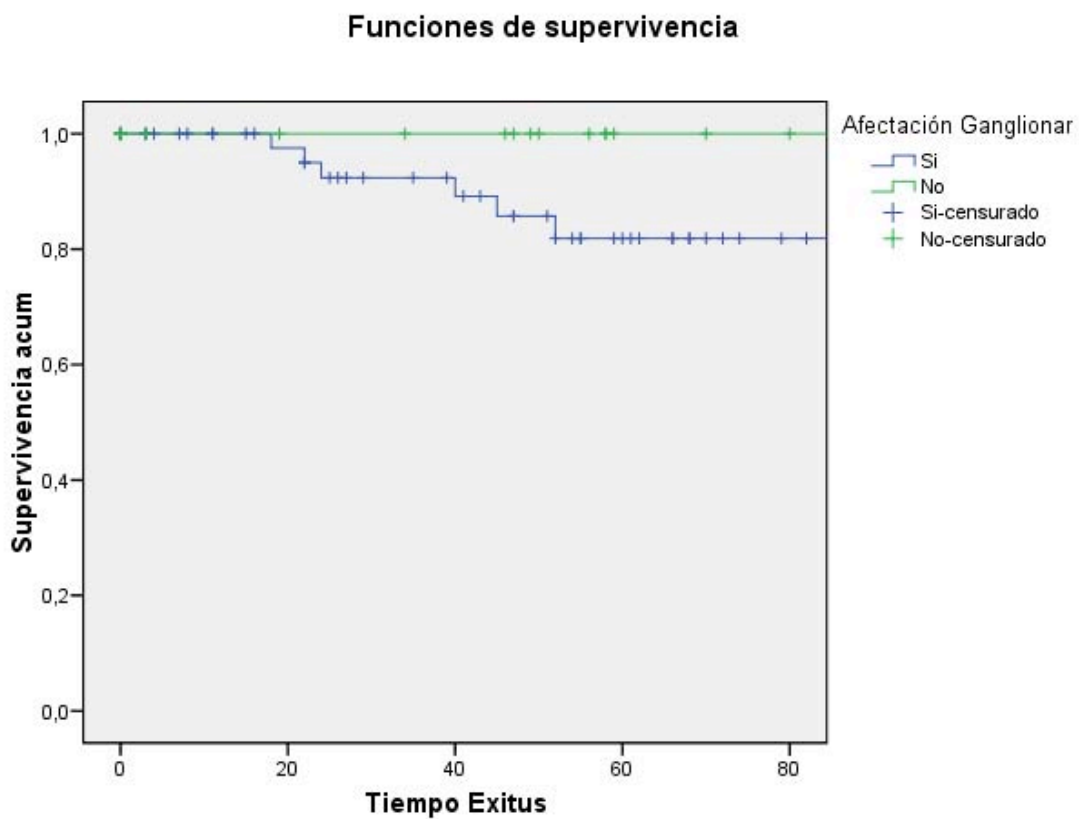
Según el análisis de Kaplan-Meier , la supervivencia global a los 60 meses era de un 88,0%, como se muestra en la figura 45.



**Fig. 45. Gráfica de supervivencia global del CMI:**

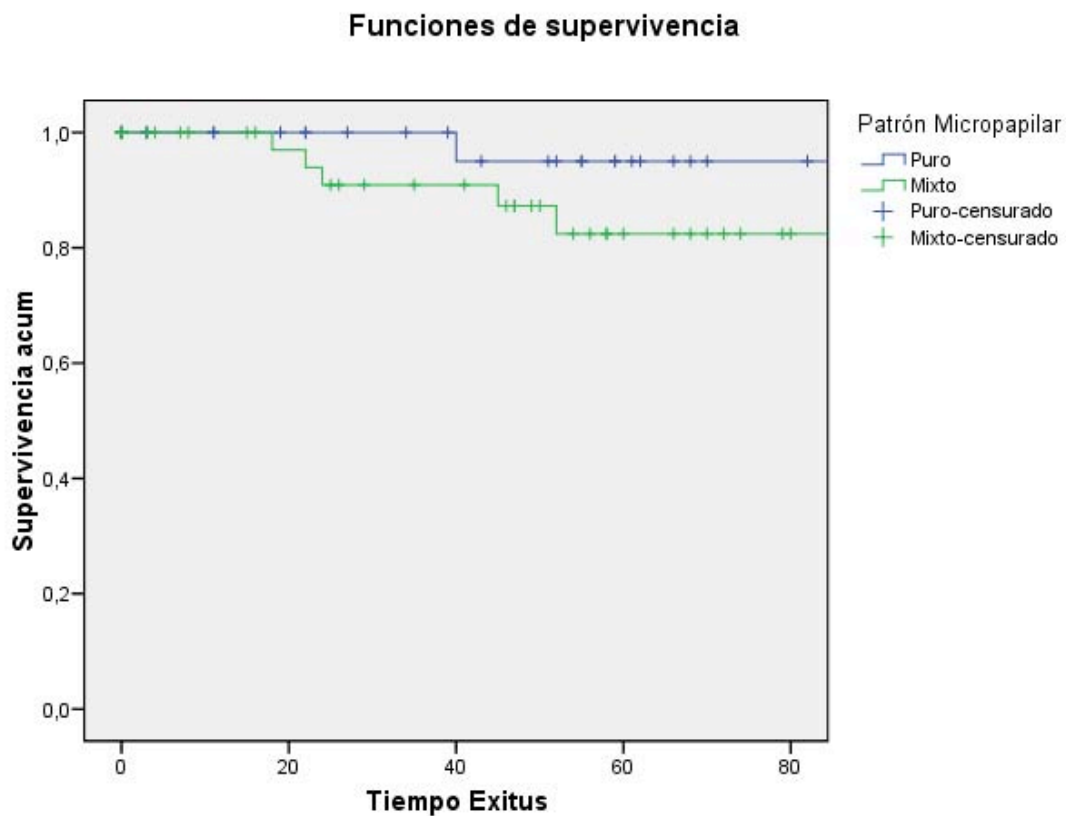
Se realizaron análisis de supervivencia en función de diversos factores pronóstico.

Según la afectación ganglionar, para aquellas pacientes con ganglios afectados la supervivencia a los 5 años fue del 81.8%, mientras para las que no la presentaban se alcanzó una supervivencia del 100% (Log Rank (Mantel-Cox),  $p=0.071$ ) (Fig 46)



**Fig. 46. Supervivencia en función de los ganglios afectados del CMI.**

El análisis de supervivencia en función del patrón micropapilar no evidenció diferencias significativas entre el tipo puro (95% de supervivencia a los 60 meses) y el tipo mixto (82% supervivencia a los 60 meses), (Log Rank (Mantel-Cox),  $p=0.176$ ) (Fig. 47)



**Fig. 47. Gráfica de supervivencia en función del patrón puro o mixto.**

Debido al bajo número de exitus y al desbalance de los grupos, no se pudieron ajustar modelos de Cox multivariable para analizar de manera conjunta los factores pronóstico

#### 5.1.8. SEGUIMIENTO

Hemos realizado un análisis comparativo entre las pacientes que sobreviven (74 casos) tras un periodo de seguimiento de 48 meses, las que recidivan (10 casos) al cabo de una media de 39,9 meses y las que fallecen tras un periodo medio de 46,83 meses.

Observamos que la *edad media* de las pacientes que sobreviven (49,78 años), es menor que la de las que recidivan (51,30 años), y ésta, menor que la de las que fallecen (56,42 años); sin diferencias significativas.

En cuanto al *tamaño tumoral*, las lesiones mayores, de 2,97 cm de media, se dan en las pacientes que fallecen; frente al de las que sobreviven, cuyos tamaños son de 2,71 cm. de media.

Lo que se observa respecto a la *afectación ganglionar* es que en las pacientes que fallecen, los ganglios estaban afectados en el 83,33 % de las mismas frente al 66,2 % (49/74) de las que sobreviven.

## 5.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO DEL CMI vs CDI G-III y G-I.

La *edad* de presentación registrada para el CMI es a los 50,38 años frente a los 50,6 años para el CDI GIII y 51,30 años para el G-I. (Tabla 24).

TIPO DE CARCINOMA	EDAD (años)	TAMAÑO (cm.)	AFECCIÓN GANGLIONAR (%)
CMI	50,38	2,74	71,4
CDI G-III	50,6	2,09	52,8
CDI G-I	51,30	1,80	32,9

**Tabla 24. Estudio comparativo de las pacientes con CMI (Carcinoma Micropapilar Infiltrante), CDI (Carcinoma Ductal Infiltrante) GIII y CDI GI.**

Las pacientes con CMI presentan una edad ligeramente más joven que los G-I (p:0,03) y que los G-III (n.s).

En lo referente al *tamaño* de las lesiones, el micropapilar tiene mayores dimensiones tumorales, 2,74 cm. frente a 2,09 cm. del CDI G-III y 1,80 cm. del G-I. (p: 0,002).

El grupo de tamaño tumoral más numeroso fue el de dimensiones > a 2 cm. (55,7% y 46,8%) en ambos grupos (CMI y CDI GIII).

Se observa una mayor semejanza de *factores pronóstico* entre los CMI y los CDI GI, salvo el estado ganglionar, pero se comportan como los CDI GIII.(Tabla 25).

Los RE eran positivos en el 83% para el CMI frente al 61,2% para el CDI G-III (p: 0,001) y el 76 % para G-I (n.s.). Los RP eran positivos en el 66,2% para el CMI frente al 54,2% del CDI G-III (n.s.) y el 72,6 % para G-I (n.s.).

Para el factor pronóstico HER-2/neu (positivo) los tres grupos presentaban valores similares (48,1 %, 50,8 % y 45,6 %, respectivamente) (n.s.).

El CDI G-III y G-I tienen mayor porcentaje de positividad (78,6% y 63,3 %) para el p53 que el CMI (44,2 %), lo que implicaría peor pronóstico, independientemente del estado ganglionar, del carcinoma ductal infiltrante (p: 0,02).

TIPO HISTOLÓGICO	RE + (%)	RP + (%)	HER-2/neu + (%)	P 53 + (%)
CMI	83,1	66,2	50,8	44,2
CDI G-III	61,2 (p:0,001)	54,2 (n.s.)	48,1 (n.s.)	78,6 (p:0,002)
CDI G-I	76 (n.s.)	72,6 (n.s.)	45,6 (n.s.)	63,3 (n.s.)

**Tabla 25. Factores pronóstico de cada tipo histológico.**

De las pacientes a las que se realizó el *análisis ganglionar*, el grupo CDI G-III y G-I presentaban un 46,2% y 57,7 % sin metástasis ganglionar, frente al 27,6% del CMI; lo que implicaría una tendencia de afectación ganglionar mayor para el CMI (Tabla 24).

El porcentaje de afectación ganglionar es mayor para el CMI (71,4 %) que para el CDI G-III (52,8 %) y G-I (32,9 %); sin ser estadísticamente significativo ( $p:0,058$ ). Pero existe un mayor porcentaje de pacientes, de más de 4 ganglios afectados, para el CMI que para el CDI G-III y G-I (casi el doble, 32,9 % frente al 17,3 % y 10,3 %, respectivamente) ( $p: 0,016$ ). Lo que refleja que el CMI presenta una tendencia a tener mayor metástasis ganglionar y mayor número de ganglios afectados.

En el grupo G-III del CDI las lesiones mayores a 2 cm, tienen un riesgo de afectación ganglionar del 56,5 % frente al 34,8% en lesiones de 1 a 2 cm. (n.s.). En el grupo del CMI, con lesiones mayores a 2 cm, presentan un riesgo de metástasis ganglionar del 84,1 % y del 58,6 % para las de 1 a 2 cm. Luego para un mismo tamaño tumoral, la presencia de CMI presenta un mayor tendencia de afectación ganglionar (n.s.).

El G-III y G-I del CDI presentan una media de 2,75 y 1,78 ganglios afectados frente a 4,56 del CMI.

El grupo de pacientes afectados de GIII del CDI presenta un índice de recidivas similar al CMI, entre un 12 y un 15 % (n.s.).

En el grupo G-III, el tamaño tumoral de las pacientes que recidivó fue de 1,38 cm. frente a 2,22 cm. de los que no recidivan (n.s.). Es decir que los que recidivaron tenían tamaños menores ( $p: 0,051$ ).



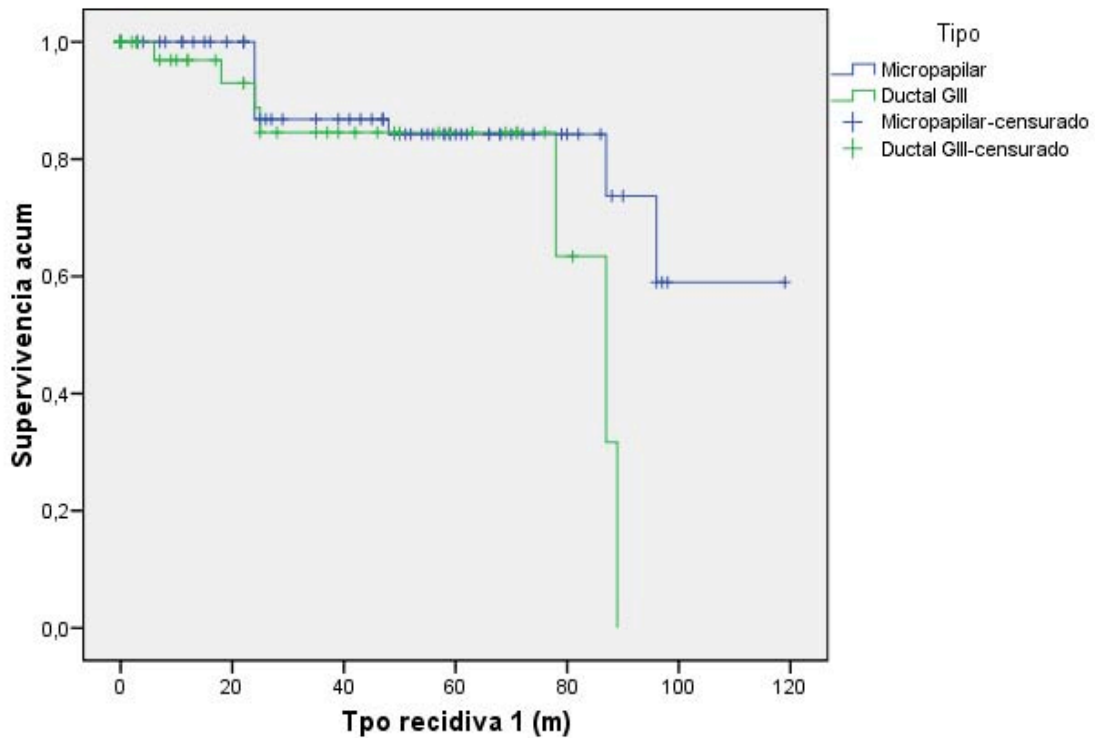
Al cruzar resultados de tasas de recidivas y afectación ganglionar, se obtienen datos similares para ambos grupos, CMI y CDI.

Las pacientes con CMI presentaban metástasis en el 12,3% de las ocasiones, frente al 5,7% observado en el CDI GIII, lo que refleja que el CMI tiene una tendencia a metastatizar más del doble que el CDI GIII.

Las pacientes con CMI presentan una tasa de *mortalidad* del 8,6%; mientras que en el grupo del CDI GIII no se observó ningún caso de éxitus, para el mismo intervalo de seguimiento ( $p=0,042$ ). Luego la presencia de CMI presenta un incremento en el riesgo de mortalidad.

En las siguientes tablas se han analizado la supervivencia libre de enfermedad (recidivas) con distintos análisis estadísticos.

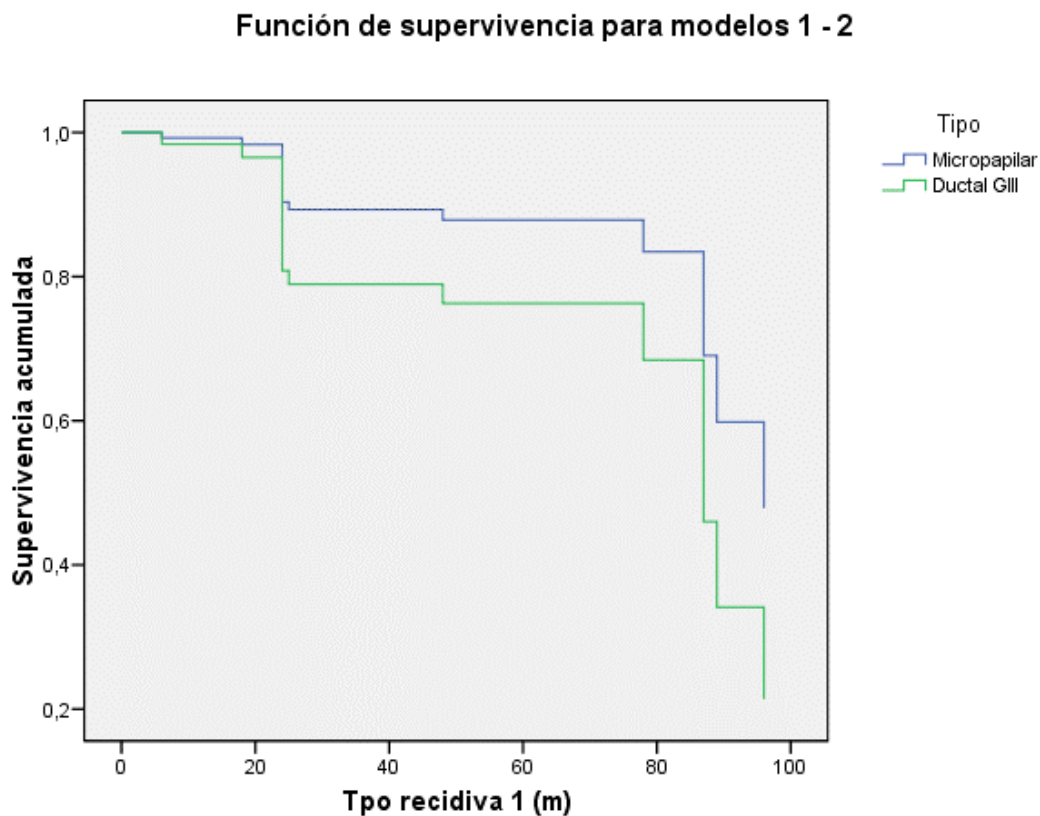
### Funciones de supervivencia



**Fig.48. Curva de supervivencia libre de enfermedad (Kaplan-Meier) para el CMI (carcinoma micropapilar infiltrante) y para el CDI G III (carcinoma ductal infiltrante). p : 0.125 (Longrank test).**

Según el análisis de Kaplan-Meier para recidivas (Fig. 48), se observa una estimación media para el CMI de 97,88 m, con un intervalo de confianza del 95 % (86,351-109,419). Y para el CDI GIII una media de 75,243 con un intervalo (64,446-86,039).

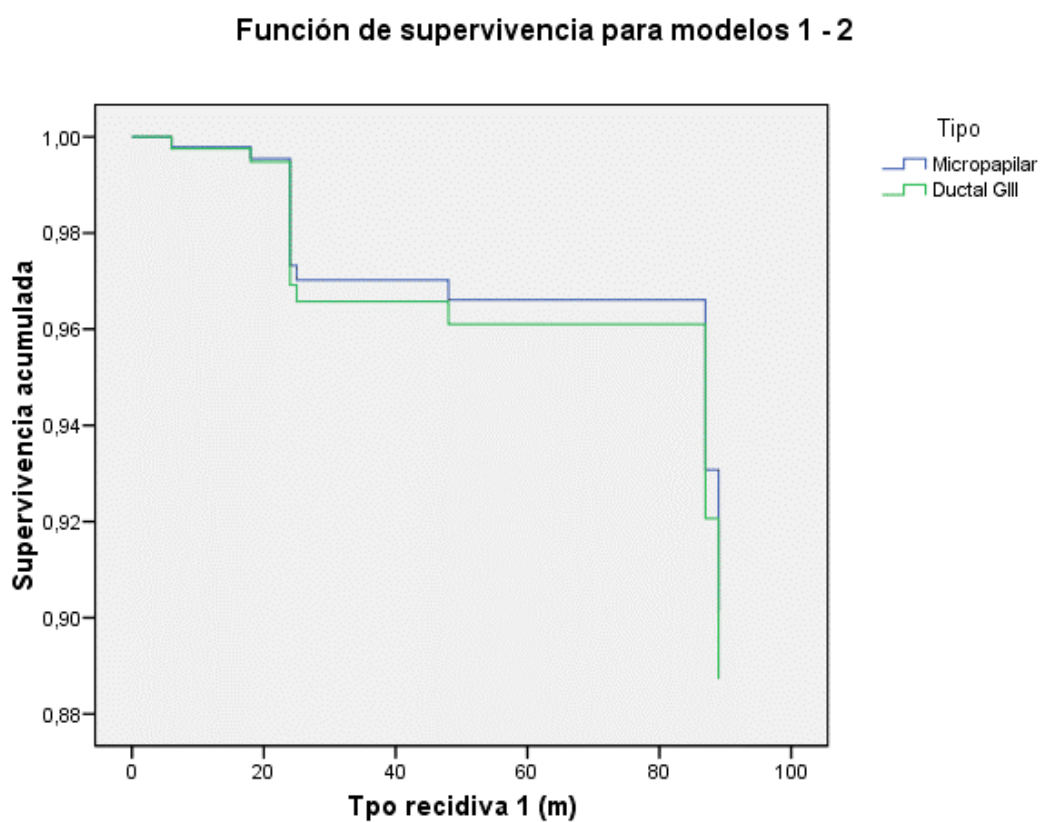
Con estos resultados se interpreta que comparando ambos grupos, sin ajustar por ningún parámetro, no existen diferencias en cuanto al comportamiento entre ambos grupos frente a la supervivencia libre de enfermedad o recidiva.



**Fig. 49. Curva de supervivencia (modelo Cox) libre de enfermedad para ambos patrones histológicos.**

El análisis de la supervivencia libre de enfermedad, según el modelo de Cox (Fig. 49), sin ajustar los dos patrones por ninguna variable, nos demuestra que no hay diferencias en el comportamiento entre el CMI y el CDI GIII, frente a las recidivas.

Si analizamos los resultados según el modelo de Cox ajustado por afectación ganglionar y tamaño tumoral (Fig.50), al igual que en los modelos anteriores no existen diferencias respecto al intervalo de tiempo hasta la recidiva entre los dos patrones.



**Fig. 50. Gráfica de supervivencia libre de enfermedad según modelo de Cox ajustado por afectación ganglionar y tamaño tumoral.**

En conclusión no hemos encontrado evidencia de comportamiento diferente respecto a tasas de peligro (HR) para la recidiva entre ambos patrones; por lo que no se puede demostrar que el patrón micropapilar sea más o menos agresivo que el CDI GIII, en lo que respecta a la supervivencia libre de enfermedad.

	B	ET	Wald	gl	Sig	HR	IC HR 95%	
<b>Afectación ganglionar</b>								
No	1,230	0,647	3,619	1	,057	3,422	,963	12,157
Si	1	-	-	-	-	-	-	-
<b>Tamaño tumoral</b>								
<= 2cm	-,362	,639	,321	1	,571	1,436	,410	5,024
> 2 cm	1	-	-	-	-	-	-	-
<b>Tipo histológico</b>								
Micropapilar	-,215	,545	,156	1	,693	,807	,277	2,346
Ductal GIII	1	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 26. Resultados estadísticos de las gráficas anteriores.

Finalmente se comparó la supervivencia entre el grupo de pacientes con CMI y el grupo CDI G III. (Fig. 51), no observándose evidencias significativas en el análisis de supervivencia (Log Rank (Mantel-Cox),  $p=0.060$ ). Dado que no se evidenció ningún éxito en el grupo CDI G III, no se realizaron análisis más avanzados.

### Funciones de supervivencia

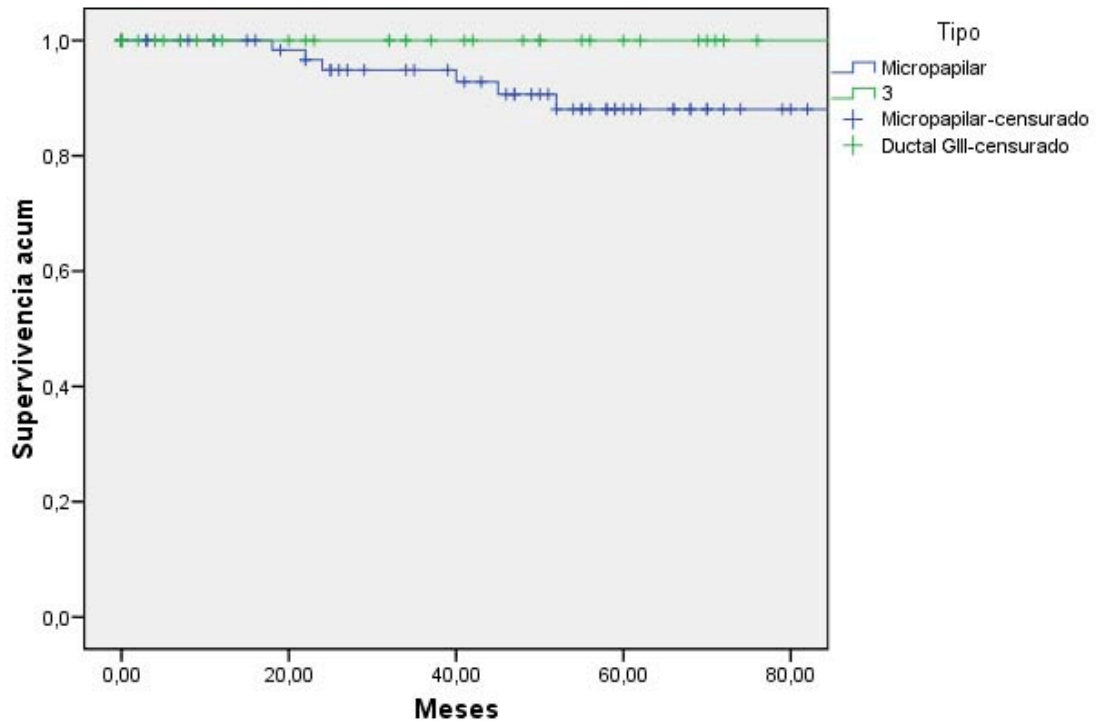


Fig. 51 Gráfico comparativo de supervivencia global.

## **6. DISCUSIÓN**

## 6.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea sobre la que se han realizados grandes esfuerzos para conocer su biología. El objetivo es poder identificar subtipos de tumores agresivos y pacientes con alto riesgo de recidivas y metástasis; los cuales se verían beneficiados de nuevos regímenes terapéuticos más apropiados.

El aumento en la clasificación de variantes histológicas del cáncer de mama, ha hecho que disminuya la prevalencia del subgrupo clásico “carcinoma ductal infiltrante convencional”.

Muchos estudios han demostrado la correlación de determinadas estirpes histológicas con su desarrollo biológico; así, algunos fenotipos se han identificado como más agresivos y relacionados con mayor porcentaje de recidivas (116,117).

La evaluación de los datos recogidos en nuestro estudio pretende demostrar los objetivos expuestos al principio:

1. Determinar las características epidemiológicas de las mujeres que presentan una neoplasia mamaria con este patrón: micropapilar infiltrante.
2. Estudiar el comportamiento del Carcinoma Micropapilar Infiltrante puro y mixto, respecto a una serie de variables pronósticas, con el fin de redefinir criterios diagnósticos del mismo.
3. Definir los aspectos clínicos, el patrón de diagnóstico por imagen más característico y la actitud terapéutica del carcinoma micropapilar infiltrante.
4. Comparar el comportamiento de este grupo con los subgrupos de carcinoma ductal infiltrante (G-I y G-III).



5. Analizar el intervalo de supervivencia libre de enfermedad y tasa de mortalidad, para valorar alguna modificación en la conducta terapéutica a seguir en estas pacientes.

Para ello, hemos comparado los resultados obtenidos en nuestro estudio con los publicados en la literatura hasta ahora (118,121,129,135,140,141, 142,143,146,156,157,200,202,203,205). Y observaremos si las conclusiones van en la misma línea o modificaremos parámetros diagnósticos y terapéuticos. Los casos publicados no son muy numerosos y se necesitaría mayor número de pacientes y estudios no sesgados para poder obtener conclusiones definitivas.

El carcinoma micropapilar infiltrante (CMI) fue inicialmente descrito, en 1980, por un grupo de anatomopatólogos de Washington, como parte de un proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante para Cáncer de Mama e Intestino; y fue incluido dentro de los tipos de carcinoma papilar infiltrante (123).

Una de las características de este tipo de tumor es su frecuente asociación con metástasis ganglionar, especialmente a un elevado número de ganglios (119,144). También se describen frecuente y masiva afectación de vasos linfáticos (119,142). La metástasis ganglionar no parece estar asociada con la proporción de CMI en ese tipo de tumor (119,129,141) y, frecuentemente, se observa en tumores de pequeño tamaño (118), sobre todo porque el efecto de invasión linfática ocurre en estadios precoces.

Según nuestros resultados, no podemos demostrar esta última afirmación del tamaño. Nosotros observamos que tumores mayores a 2 cm., tienen mayor incidencia de afectación ganglionar metastásica. Sin embargo, si que podemos

corroborar con nuestros datos, que la metástasis ganglionar no está asociada a la proporción de CMI.

Desde que inicialmente Siriaunkgul (129), en 1993 publicó los primeros hallazgos histológicos de una variedad denominada carcinoma micropapilar infiltrante, la cual parecía presentar un comportamiento más agresivo; se han presentado en esta última década algunas series, aunque limitadas, descubriendo nuevos comportamientos de este tipo de patrón histológico.

Bien es cierto, que es una variedad o estirpe muy reciente en lo que a términos histológicos se refiere.

En las siguientes tablas (Tabla 27, 28 y 29) se han recogido las series publicadas hasta la fecha. Muestran el sumario de los hallazgos clínicos y patológicos recogidos de un total de 632 casos, incluidos los del presente estudio.

## **6.2 DESARROLLO DE LOS OBJETIVOS**

A continuación desarrollaremos cada uno de los objetivos planteados inicialmente:

### **6.2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE.**

#### **A. GENERALIDADES**

El primer objetivo a demostrar era: **Determinar las características epidemiológicas de las mujeres que presentan una neoplasia mamaria con este patrón: micropapilar infiltrante.**

La incidencia de este tipo de carcinoma se encuentra entre el 1,2 y el 2,7 %; siendo para el patrón puro del 0,6 % de los cánceres de mama (142,146).

Aunque existen series con incidencias mayores como la de Pettinato con 3,8% y Nassar (2001) con un 6,21%. Según nuestros resultados, hemos observado una incidencia del 6,32%; con un 2,73% para los puros y un 3,58% para los mixtos del total de los cánceres de mama (Tabla 27).

AUTORES (a)	AÑO	CASOS	EDAD (años)(b)	TAM (cm) (c)	G-III (d)	ILV (e)	Cdis (f)
SIRIAUNKGUL (129)	1993	9	62	1,5	33	33	67
LUNA-MORE (157)	1996	33	56,7	4,9		72,7	37
KHURANA (202)	1997	2	50	1,85			
WALSH (205)	1998	31	55	1,6	61	61	
MIDDLETON (138)	1999	14	50		36	71	65
TRESSERRA (156)	1999	15	52	2,3	60		53
PATTERAKOS (121)	1999	21	55	3,6	67		
LUNA-MORE (140)	2000	68	54	4,1	43	59	37
WALSH (118)	2001	80	59	2	61	61	80
NASSAR (141)/(178)	2001/04	83	61	4	58	15	
ZEKIOGLÜ (143)	2002	16	57	2,1			
BAYRAMOGLU (203)	2002	5	40	2,1	60		
DE LA CRUZ (142)	2003	16	51	3,1	69		62
AMENDOREIRA (201)	2003	8	58	3,4	37,5	87,5	
PETTINATO (135)	2004	62	57	2,8	87	63	69
ZEKIOGLÜ (146)	2004	53	52,5	2,7	82	75,5	
GERCOVICH (200)	2005	35	54	3			
LÓPEZ-MENÉNDEZ	2006	81	50	2,74			53

(a): Referencias bibliográficas de las series.

(b): Edad media de las pacientes, expresada en años.

(c): Tamaño medio de las lesiones, expresado en centímetros.

(d): Porcentaje con Grado de diferenciación histológico III.

(e): Porcentaje con Invasión Linfo-Vascular.

(f): Porcentaje de Presencia de carcinoma ductal in situ asociado.

**Tabla 27. Características generales de las pacientes de las diferentes series publicadas**

**Siriaungkul y Tavassoli** (129) estudiaron nueve casos de carcinoma micropapilar infiltrante (con una edad media de 62 años) y establecieron unas bases sólidas histológicas de este patrón. En su limitado seguimiento, estos autores concluyen que esta estirpe no tiene un comportamiento muy diferente al “carcinoma papilar infiltrante convencional”. Y usaron el término de *carcinoma micropapilar infiltrante*. El 33 % de los casos presentaba un grado de indiferenciación histológica (G-III) y el 33 % invasión linfocelular (ILV). El tamaño medio de las lesiones era de 1,5 cm., y en el 67 % de las preparaciones se encontró carcinoma ductal in situ (CDiS) asociado.

**Petinato** en el 1991 (155), publicaba una variante de carcinoma ductal infiltrante con un comportamiento agresivo, y lo denominaba “carcinoma pseudopapilar de la mama”, mostrando un patrón arquitecturalmente similar al carcinoma seroso papilar del ovario. En el año 2004 (135) aumentaba su serie con 62 pacientes estudiadas (edad media de 57 años), con unas dimensiones tumorales que variaban entre 0,7 y 10 cm, con una media de 2,8 cm. El 87 % de los casos eran G-III. En el 63% se observó ILV. Y el 69 % presentaba CDiS asociado.

Posteriormente, **Luna-More** (1994) et al. (157) publicaban una serie de 33 casos de carcinoma papilar infiltrante a lo largo de 986 carcinomas consecutivos de mama, que posteriormente han ampliado a 68 casos en el año 2000 (140). En sus resultados la ILV fue observada en dos tercios de las pacientes y todas ellas tenían afectación linfática ganglionar. Dos casos fueron estudiados por microscopía electrónica, y observaron inversión de la polaridad de su membrana citoplásmica. Estos hallazgos corroboran la apariencia

histológica de células flotando en espacios libres, simulando invasión linfática. La población presentaba una edad media de 54 años y un tamaño tumoral medio de 4,1 cm. El 43 % de las preparaciones histológicas tenían un G-III y el 37% presentaba CDis asociado mayoritariamente a un componente extenso.

**Petersen** (136) en 1993, publicaba 13 casos de cáncer de mama con estructuras *túbulo-like*, que se asemejaban a los casos de Pettinato et al (155), pero no realiza un seguimiento de los mismos.

**Middleton** et al.(138,156) publicó junto con Tresserra una serie de 15 casos con una edad media de 52 años y tamaño tumoral entre 0,6 y 4,7 cm. (media de 2,3 cm.). El 60 % de los casos tenían indiferenciación celular (G-III) y existía CDis en el 53 %.

**Walsh** (205), en 1998, presentó una serie de 31 casos, que amplió a 80 pacientes en el 2001 junto a Bleiweiss (118). La edad media era de 59 años y el tamaño tumoral medio de 2 cm. (0,1-10 cm.). El 61 % presentaba G-III y el 61 % ILV. El CDis estaba presente en el 80 % de los casos.

Posteriormente, autores como **Nassar** (178) y **Zekioglu** (146) en el 2004, y **Gercovich** en el 2005 (200), publican series con un número de casos importante: 83, 53 y 35, respectivamente, con unos resultados similares a los anteriormente descritos.

En nuestra serie recogimos un total de 81 casos, siendo la 2ª serie más numerosa de las recogidas, con dos pacientes menos que la del grupo de Nassar del 2004. La edad media de las mismas fue de 50,38 años, lo que refleja de las edades más jóvenes de las series publicadas. El tamaño tumoral medio observado fue de 2,74 cm, sólo cuatro series presentan tamaños

superiores a éste. Con una participación del componente ductal in situ en el 53,1 % de los casos.

Analizando todos estos resultados, se observó que la edad media de las pacientes afectas de CMI es de 55,33 años; similar a las pacientes con carcinoma ductal infiltrante convencional. Presentando un tamaño tumoral medio de 2,96 cm.

Es importante destacar en estos estudios analizados la prevalencia del 65,82 % del CDIs asociado; la afectación del espacio linfovascular en el 55,32 %, y el grado de indiferenciación celular (G-III): 63,44 %. La presencia de estos dos últimos parámetros es signo indirecto, a priori, de un peor pronóstico, con mayor agresividad tumoral.

Según los datos publicados en la literatura, la incidencia de invasión linfovascular se sitúa entre el 15 % y el 80% (129,135,140,141,146). Como publican Walsh y Bleiweiss (118), el 45 % de los tumores de menos de 1 cm tenían invasión linfovascular, lo cual predecía también metástasis ganglionar en el 81 % de los casos (118).

Los resultados de nuestro estudio difieren de lo publicado, observando que lesiones menores a 1 cm, no presentaban afectación ganglionar; entre 1 y 2 cm, presentaban una incidencia de afectación ganglionar del 58,6 %; y las lesiones mayores a 2 cm, el 68,4 % tenían ganglios afectados.

El cálculo de la tasa de afectación ganglionar de las series analizadas es del 89,98% , con una media de 5,53 ganglios positivos.

## B. CANCER DE MAMA EN EL VARÓN

La mayoría de los casos publicados de CMI son mujeres. El cáncer de mama en el hombre (varón) es una entidad poco frecuente, supone menos del 1 % de todos los cánceres del varón. El tipo de cáncer de mama más frecuente en ambos sexos es el carcinoma ductal infiltrante, siendo el responsable del 85 % de todos los tumores (206).

Es por ello que la inmensa mayoría de las pacientes recogidas en las series de carcinoma micropapilar infiltrante sean mujeres; existen escasísimos casos de varones afectados por el mismo y publicados en la literatura (206 (1 caso), 201 (1 caso), 141 (1 caso)).

El caso publicado más recientemente (206) trataba de un hombre de 66 años de edad con CMI puro, cuya presentación fue como un nódulo doloroso de unos 15 mm en mama izquierda. El diagnóstico radiológico era de una masa sospechosa sin microcalcificaciones y sin adenopatías axilares. La información citológica era de sospecha de proceso neofornativo. Los receptores hormonales y el p53 eran negativos y el erbB 2 positivo en el 20 % de las células. Presentaba metástasis pulmonar derecha y la tomografía axial computerizada informaba de metástasis en glándula suprarrenal. Se clasificó como un estadio IV, recibió un ciclo de quimioterapia y a los 3 meses falleció.

El único caso varón registrado en el Instituto Universitario Dexeus ha sido recientemente en el 2006; se trataba de un hombre de 75 años que presentaba un nódulo de +/- 2 cm. en la mama derecha. Se sometió a mastectomía y vaciamiento axilar, y posteriormente QT y hormonoterapia. Presentaba afectación ganglionar en uno de once ganglios extirpados. Los receptores hormonales fueron positivos y el HER-2/neu fue negativo. Se trataba de un

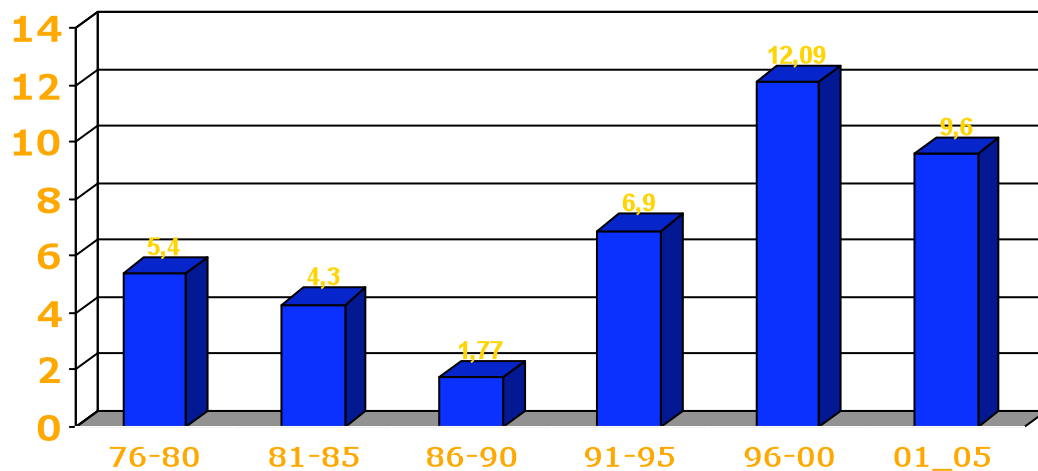
patrón puro. Y a los cinco meses de seguimiento el paciente estaba libre de enfermedad.

### C. CANCER DE MAMA Y EMBARAZO

En ninguno de los artículos analizados hacen mención a la incidencia del cáncer de mama micropapilar infiltrante y embarazo. Se entiende por cáncer de mama y embarazo, aquel que es diagnosticado durante el embarazo o hasta un año después del parto. El cáncer de mama es el segundo cáncer maligno más frecuente durante el embarazo y se considera que tiene peor pronóstico que cuando no se asocia al embarazo.

En nuestro estudio, para sorpresa nuestra, observamos una incidencia relativamente alta de esta situación, un 2,47 % de los CMI. Con referencia a lo publicado, el cáncer de mama en gestantes presenta una incidencia del 0,2 al 3,8 % de todos los cánceres de mama; con una incidencia general de 1-3 casos / 10000 embarazos (207). Datos recogidos en el Institut Universitari Dexeus (Fig 52), en el 2003, reflejan una incidencia de 1,1% (39 casos de cáncer de mama y gestación en 3.551 cánceres de mama registrados) y de 6,08 casos / 10.000 embarazos. Si observamos el gráfico de la figura 52, que muestra la incidencia del cáncer de mama asociado a gestantes en el Instituto, se percibe un incremento en los últimos 10 años; probablemente por aumento en la esperanza de vida de las mujeres, retraso en la edad del primer hijo, mayor capacidad de medios diagnósticos y cambio en el estilo de vida (dieta).





**Fig. 52. Diagrama de barras de la incidencia del *cáncer de mama y gestación* en el Instituto Universitario Dexeus entre 1976 y 2005.**

El pronóstico desfavorable de esta situación puede ser motivado por:

1. Afectar normalmente a mujeres menores de 40 años y premenopáusicas.
2. Existe un retraso en el diagnóstico, debido a que la densidad de la mama gestante dificulta la exploración y valoración de las imágenes mamográficas. Se suele diagnosticar en un estadio más avanzado.
3. El tratamiento quirúrgico también se demora, debido muchas veces a la incorrecta aplicación del protocolo por parte del médico.

La incidencia de receptores hormonales positivos en el cáncer de mama es más o menos un 80 %, y cuando se asocia al embarazo, la incidencia es menor o ausente. Estudios realizados hasta ahora, sugieren que la angiogénesis juega un papel esencial en el desarrollo del cáncer de mama y en el proceso de invasión y metástasis. Uno de los factores estimuladores más potente [Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)] funciona tanto en la vía autocrina

como en la paracrina. Hallazgos histológicos recientes, han validado que el pobre pronóstico y la precocidad de recidivas, están asociadas con un incremento en la angiogénesis, la cual está vinculada a la expresión del VEGF en las células tumorales. Durante el embarazo, la gonadotropina coriónica humana (hCG) induce neovascularización en diferentes tejidos, entre ellos la placenta. Sus receptores (hCG) han sido detectados en las células epiteliales tumorales de la mama y en las líneas celulares del cáncer de mama. En base a esto, la hCG normalmente producida durante el embarazo, podría inducir la síntesis de VEGF, con lo que se estimularía el desarrollo neoplásico y potencial metastático de las células tumorales del cáncer de mama en el periodo de embarazo. Así la asociación de hCG y VEGF podría ayudarnos a entender la fisiopatología del cáncer de mama durante el embarazo, y nos serviría para disponer de nuevas herramientas pronósticas (208).

La evolución del cáncer de mama durante la gestación no es diferente al de una mujer no gestante de edad similar. Analizando estadio por estadio, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de mujeres gestantes y no gestantes tratadas por cáncer de mama. La supervivencia no se relaciona con la edad de gestación al diagnóstico.

Se han descrito metástasis placentarias pero no fetales.

El tratamiento quirúrgico debe realizarse sin demora y siguiendo el mismo protocolo que en una mujer no gestante. Se puede optar por mastectomía radical o si está indicado, tratamiento conservador, posponiendo la RT al finalizar la gestación. La provocación del aborto no es en ningún caso terapéutico (209).

La RT no está totalmente contraindicada, aunque es preferible no realizarla durante la gestación. El riesgo es diferente en función de la edad gestacional. Una de las recomendaciones de un grupo de expertos sobre cáncer de mama durante la gestación, era que la RT debería ser retrasada hasta después del parto. Los riesgos de la irradiación han sido revisados por la Comisión Internacional en Protección Radiológica. En general, los efectos esperados son malformaciones, retraso mental, baja coeficiente intelectual e inducción neoplásica. Pero se han realizado estudios sobre la repercusión de la RT durante el embarazo y concretamente en el 3º trimestre, y no hay consenso sobre ésta (210).

La QT no está totalmente contraindicada, aunque se deben conocer los riesgos. En el primer trimestre puede llegar a presentar hasta en un 17 % malformaciones fetales, y se incrementa a un 25 % si se asocian dos quimioterápicos. En el 2º y 3º trimestre, se deben aplicar quimioterápicos de baja toxicidad, aunque existen riesgos de depresión medular transitoria en el neonato. Se pueden utilizar 5-Fluor-Uracilo+Doxorrubicina+Ciclofosfamida (FAC), nunca Metotrexate (209).

El protocolo terapéutico de cáncer de mama durante la gestación, está más o menos estandarizado. A continuación se cita el algoritmo de Keleher, que publicó en el 2002 (211). En el Instituto seguimos los protocolos expuestos en el apartado de material y método del presente trabajo.

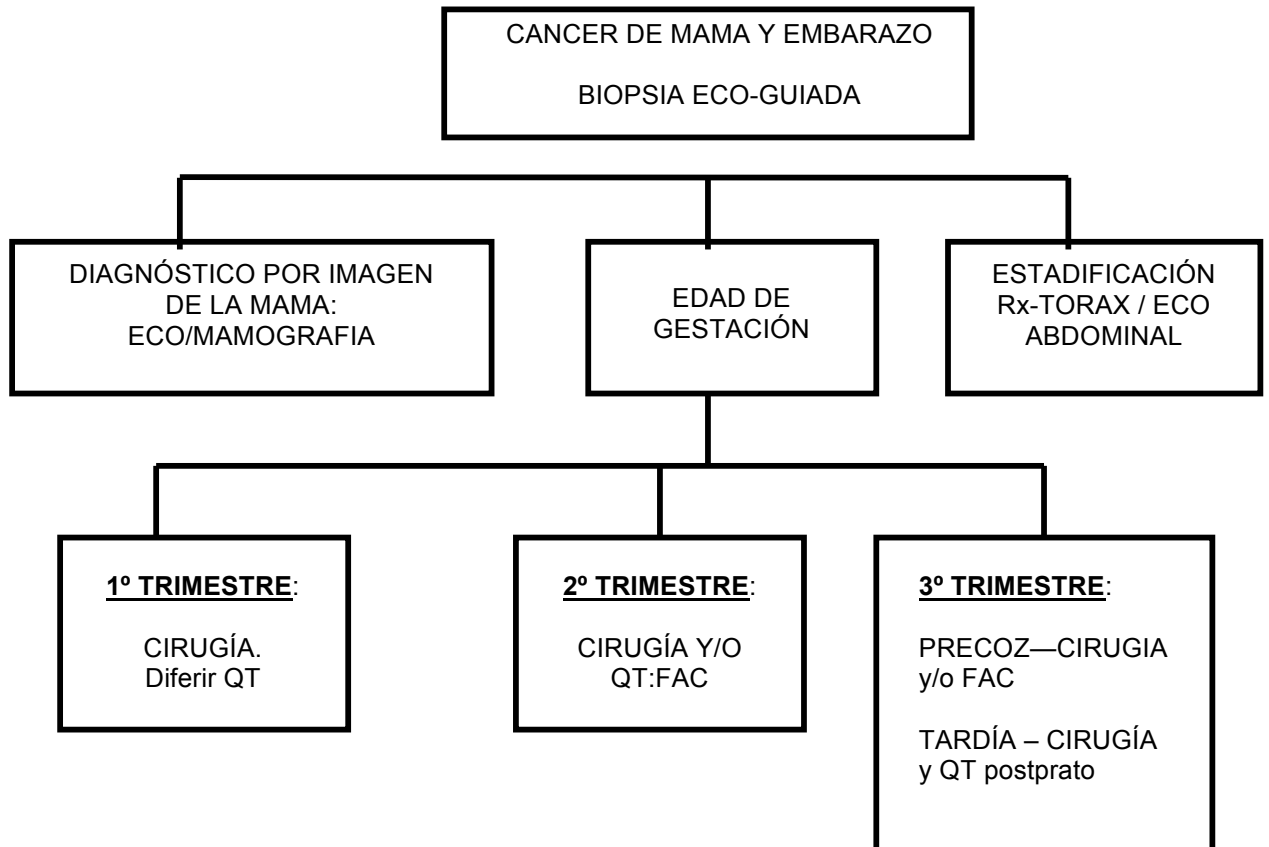


Fig. 53. Manejo de cáncer de mama y embarazo (211).

En conclusión, no se administrará QT en el 1º trimestre. Y los fármacos de elección son al Ciclofosfamida+Doxorrubicina+5-Fluor-Uracilo. En principio la RT se retrasará tras el parto. Y para la cirugía no existe contraindicación.

#### 6.2.2. COMPORTAMIENTO DEL CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE PURO Y MIXTO: VARIABLES PRONÓSTICAS

El segundo objetivo a desarrollar era: **Estudiar el comportamiento del Carcinoma Micropapilar Infiltrante puro y mixto, respecto a una serie de variables pronósticas, con el fin de redefinir criterios diagnósticos del mismo.**

## A. PROPORCION DE CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE

Algunos de los estudios sólo seleccionaron casos puros de CMI, como el de **Middleton** (138); para otros, el grupo de los puros era el mayoritario de su estudio (135); pero la mayoría tenían ambos grupos más homogéneos. Hemos observado que existe cierta diversidad de resultados, debido a que no existe unificación de criterios para determinar a partir de qué proporción de CMI se entiende como patrón puro. Así para algunos, como el grupo de **Amendoreira** (201), considera patrón puro cuando existe el 90 % de CMI; otros autores no hablan de puros y mixtos, sino que hablan de distintos grupos con diferente proporción de CMI (141, 135). Y para otros cuando se observa más del 50 % en la pieza, consideran patrón puro (139, 142, 146).

**Nassar** en su estudio del 2001 (141), observaba el 53 % de los casos con un patrón micropapilar en menos del 20 % de la extensión tumoral, el 26 % con un 21-50 % de patrón micropapilar, el 9 % con 51-80% y el 12 % con más del 81 % (carcinoma micropapilar difuso). El componente dominante asociado de la mayoría de los tumores era el carcinoma ductal infiltrante o carcinomas infiltrantes. No observó correlación entre el grado del tumor y la proporción de CMI. Los hallazgos citológicos nucleares del componente CMI eran similares a los del componente ductal infiltrante. Tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de proporción de componente CMI respecto a la edad, tamaño tumoral, grado histológico, receptores estrogénicos o afectación ganglionar.

Pero la mayoría de los autores, llegaba a la conclusión de que, el CMI independientemente del patrón que presente puro o mixto, debe ser

considerado como una neoplasia maligna con tendencia a metastatizar; y no encuentran diferencias en el comportamiento entre ambos patrones (201).

En el estudio realizado por **Nassar** en el 2004 (178), se observaba que la proporción del componente micropapilar infiltrante no predecía la presencia de metástasis o el número de ganglios afectados. Tumores invasivos multifocales tenían mayor afectación metastásica que los que los tumores unifocales (90 % vs 60 %), pero esta diferencia no era estadísticamente significativa (118). Hay varias posibilidades para la explicación biológica de las diferencias en cuanto a la proporción de CMI (dentro del tumor). Una es que, el comportamiento agresivo está asociado al volumen total del tumor, no a la proporción de CMI. Otra explicación es, que las áreas no afectas por CMI de los tumores mixtos, tienen la misma agresividad que las áreas de presencia de CMI, y sólo la presencia de CMI en cualquier área es un signo de pronóstico desfavorable (118).

En los resultados de nuestro análisis comparativo entre el patrón puro y mixto, observamos que la edad de las pacientes de ambos era similar, con una diferencia de dos años menos para las que presentaban patrón puro. En cuanto a la localización de las lesiones, los puros afectaban con más frecuencia la mama izquierda, sin grandes diferencias. El tronco principal de incidencia, sobre el tamaño tumoral, se situaba en los T1c y T2, para ambas lesiones puros (80%) y mixtos (61%).

B. FACTORES DE PRONÓSTICO: RE, RP, p53, HER-2/neu, ANEUPLOIDIA, FASE S, MIB-1...

Los receptores de estrógeno y progesterona están directamente relacionados con el grado de diferenciación celular en el cáncer de mama. En nuestra serie

eran positivos el 83,1% para los receptores de estrógeno (RE) y el 66,2% para los de progesterona (RP). (Tabla 28).

AUTORES (a)	RE + (b)	RP +(c)	p53 +(d)	Her 2 neu(e)	ANEUPLOIDÍA(f)	MIB-1 +
SIRIAUNGUL (129)						
LUNA-MORE (157)	72,7	45,4	12,1	36,3		
KHURANA (202)						
WALSH (205)						
MIDDLETON (138)	25	13	75	100		100
TRESSERRA (156)	92	92			78	
PATTERAKOS (121)	62	50		81		81
LUNA-MORE (140)	75	45	12	36		70
WALSH (118)	91	70		59		
NASSAR (141)	71					
ZEKIOGLÜ (143)						
BAYRAMOGLU (203)	80	40				
DE LA CRUZ (142)	50	31		50		
AMENDOREIRA (201)	87,5	87,5	37,5	25		
PETTINATO (135)	32	20	70	95	100	100
ZEKIOGLÜ (146)	68	61	48	54		
GERCOVICH (200)	83	74				
LÓPEZ-MENÉNDEZ	83,1	66,2	44,2	58	33	

- (a): Referencias bibliográficas de las series  
(b): Porcentaje de receptores de estrógeno positivo  
(c): Porcentaje de recptores de progesterona positivo  
(d): Porcentaje de p53 positivo  
(e): Porcentaje de Her 2 neu positivo  
(f): Porcentaje de aneuploidías

**Tabla 28. Factores pronóstico de las pacientes de las series publicadas.**

**Middleton** (138) presentaba en su serie una positividad para los RE y los RP del 25 y 13 %, respectivamente.

Otras series publicadas, como la de **Tresserra** (156), **Walsh** (118), **Amendoreira** (201) y **Bayramoglu** (203), obtenían un porcentaje de receptores hormonales mayores que el grupo de Middleton, con cifras entre el 80-90 % de positividad para RE y entre el 40-90 % para los RP. Nuestros resultados se aproximan a las series de este grupo.

Entre ambos resultados se sitúan los obtenidos por **Patterakos** (121), **Luna-More** (140) y **Nassar** (141) con un porcentaje de positividad para RE entre el 62-75 % y entre el 45-50 % para los de progesterona.

Es conocido por todos, que la expresión del protooncogen c-erb B-2 es signo indirecto de peor pronóstico, debido a que en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos se asocia a recidivas precoces y disminución de la supervivencia (153). Al observar los resultados de las diferentes series, en casi todas, el HER-2/neu está sobreexpresado en más de la mitad de los casos (170), incluida la nuestra, donde en el 58 % es positivo.

La positividad para la proteína p53 (producto del gen de supresión tumoral) también es signo de peor pronóstico, por estar asociado a recidivas precoces y a disminución en la supervivencia en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (165). Los resultados de la misma, varía mucho de unas series a otras, observando resultados positivos entre el 70 % (135) y el 10 % (140,157). En nuestros datos el 44 % tenían el p53 positivo.

El MIB-1 estaba presente en más del 70 % de los casos de las series estudiadas (138,121,140,135).



La aneuploidía y fase S alta reflejan indirectamente un comportamiento más agresivo del tumor y con peor pronóstico. Son pocas las series que evalúan la ploidía, pero en ellas, más del 70% eran lesiones aneuploides. En nuestro estudio sólo tenemos datos de la ploidía en el 11,2 % de las pacientes, y de éstos sólo son aneuploides el 33 %. Recogimos una fase S de 6,4 de media (81,00-16,5) (212).

En el presente análisis, el porcentaje de RE positivos eran similares para ambos patrones puro (46,9%) y mixto (53,1%). En ambos patrones lo más frecuente era que presentaran RE y RP positivos. En los casos registrados con aneuploidía, la mayoría correspondían a un patrón puro. El HER-2/neu positivo se presentaba por igual en ambos patrones.

Dada la gran diversidad de los resultados publicados, no se puede afirmar taxativamente sobre la repercusión pronóstica de este tipo de patrón, respecto a los distintos factores pronóstico conocidos. Aunque algunos estudios han realizado observaciones sobre la asociación de las diferentes variables con el fin de valorar el comportamiento de esta estirpe histológica. Es en esta línea, donde se ha observado que, los casos en los que no existía afectación ganglionar (9,5 %), eran mayoritariamente T1, con RE y RP positivos, así como para bcl2; y negativos para la oncoproteína HER-2/neu y sin afectación linfovascular (140,141).

### C. FACTORES GENÉTICOS

**Middleton** (138), ya en 1999, publicaba resultados sobre la asociación entre el CMI y el gen p53 para alteraciones (pérdida de heterozigosidad) en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1).

Un estudio posterior de **Thor** et al. (166), ha registrado los cambios genéticos en el CMI: todos los casos (16/16) presentaban pérdida genética que afectaba al brazo corto del cromosoma 8. Thor et al, especulaban si esa región del cromosoma 8 contenía uno o más genes, de los que su pérdida era responsable del fenotipo del CMI o su comportamiento agresivo. Estos resultados sugieren que, esa zona es responsable de la inversión en la polaridad del tumor, de las características histológicas del mismo y del fenotipo linfotrófico asociado a esta estirpe histológica de cáncer de mama.

Todavía se necesitan muchos más estudios de biología molecular para el análisis de la agresividad de esta variante.

#### D. AFECTACION GANGLIONAR

La incidencia de afectación ganglionar axilar en casos con patrón micropapilar, publicada en la literatura, varía de un 44 % (129) hasta un 95% (119,121). (Tabla 29).

<b>AUTORES (a)</b>	<b>GANGLIOS AFECTOS (%)</b>	<b>MEDIA GANGLIOS AFECTOS</b>
SIRIAUNKGUL (129)	44	4
LUNA-MORE (157)		
KHURANA (202)	100	
WALSH (205)	75	
MIDDLETON (138)	100	
TRESSERRA (156)	60	8,1
PATTERAKOS (121)	95	8,5
LUNA-MORE (140)	91	9,5
WALSH (118)	72	
NASSAR (141)	77	
ZEKIOGLÜ (143)	43	
BAYRAMOGLU (203)	60	4,6
DE LA CRUZ (142)	92	
AMENDOREIRA (201)	85,7	
PETTINATO (135)	92	
ZEKIOGLÜ (146)	69	
GERCOVICH (200)	71	6,6
LÓPEZ-MENÉNDEZ	71,40%	4,56

(a): Referencias bibliográficas de las series

**Tabla 29: Afectación ganglionar de las pacientes de las distintas series.**

**Luna-Moré** et al. y **Paterakos** et al. publicaron un 91% y 95% de incidencia de metástasis ganglionar axilar, respectivamente (140,121). También es típica la afectación de múltiples ganglios. En otras series, se presentaron una media

de 6 ganglios linfáticos axilares afectos (200), frente a una media de 9,5 en el estudio de Luna-Moré (140) y 8,5 en el de Paterakos (121). Es posible que tumores focales con un patrón de crecimiento micropapilar infiltrante, sean una fuente de metástasis ganglionar, así fue demostrado en el estudio axilar que revelaba diferenciación de CMI en la mayoría de los casos. Esto hace pensar en la hipótesis de que, el CMI presenta la evolución de un subclón, que ha adquirido una especial morfología y alta afinidad por la expansión ganglionar regional. Esta interpretación está, además, apoyada por la observación de que el foco de CMI se desarrolla generalmente en la periferia del tumor primario.

**Siriaungkul** et al (129) publicaron una incidencia de afectación ganglionar del 44 %, con una media de 4 ganglios afectos.

**Pettinato** y su grupo (135) observaron hasta un 92 %, donde de 37 pacientes estudiadas, 34 presentaban metástasis ganglionar, porcentaje significativamente más alto que el CDI convencional.

**Middleton** (138) publicó una afectación ganglionar del 100 %, en 9 de los 9 casos de CMI seguidos.

El grupo de **Tresserra** (156) observaba en su serie que la afectación ganglionar era menor de lo publicado en la literatura (119,138,155,157,205) y no observaron diferencias estadísticamente significativas, al compararlo con el porcentaje de metástasis de los subgrupos de CDI convencional de grado II ó grado III. Sólo el CDI G-I y el CPI presentaban menor afectación ganglionar que el CMI.

**Walsh** et al. (205) en su serie de 31 pacientes de CMI encontraron metástasis ganglionar en el 75 % (18/24) de las mismas, y cuando estos resultados fueron estratificados por el tamaño tumoral, el 63 % de los tumores eran menores o

iguales a 1 cm; y el 75 % de los tumores menores de 0,5 cm tenían ganglios afectados.

En el presente estudio la incidencia de afectación ganglionar fue del 71,4 %. Y los resultados respecto al tamaño de las lesiones con metástasis ganglionares son dispares con los que existen publicados. En el 68,5 % de las pacientes con ganglios afectos el tamaño tumoral era mayor a 2 cm; es decir que sólo el 31,5 % tenían tamaños tumorales entre 1 y 2 cm.

Al comparar los resultados de afectación ganglionar entre el patrón puro y mixto, observamos que estos índices son similares, el 45 % para los puros y el 54% para los mixtos. Pero al analizar el número medio de ganglios afectos, en el patrón puro es casi el doble (5,97 ganglios de media positivos) que el del patrón mixto (3,3 ganglios de media positivos). ( $p:0,05$ ). En el grupo de pacientes con más de 10 ganglios afectos, el 64,3 % pertenecían al patrón puro ( $p:0,06$ ). El 72 % de las pacientes con CMI puro tenían más de 4 ganglios positivos frente al 36,6 % de los mixtos ( $p:0,036$ ).

El mecanismo por el cual el CMI presenta metástasis ganglionares con tanta facilidad, en este momento, es dudoso.

Es típica la afectación de un alto número de ganglios linfáticos (media  $n > 4$ ) (118,121,129,139,140,146,148). Esta tendencia de afectación linfática también se observa en los tumores pequeños. **Luna More** et al, publicaba una incidencia del 71 % de afectación ganglionar en T1, con una media de 7,6 ganglios afectos (140). Igualmente **Walsh y Bleiweiss**, presentaban metástasis axilar en el 65 % de los tumores menores de 1 centímetro y el 74 % menores de 0,5 cm (T1a) (118). En nuestro estudio, no observamos lesiones menores

de un centímetro con afectación ganglionar; y de más de 2 cm y afectación ganglionar el 68,5%.

En una publicación reciente del 2007 (161), concluye que la alta incidencia de afectación ganglionar es similar para el carcinoma micropapilar puro y mixto. Y que el número de ganglios afectados si que tiene una correlación directa con el porcentaje de carcinoma micropapilar infiltrante presente en el tumor.

Con todos estos hallazgos observados sobre la incidencia de afectación ganglionar entre el 44-100% y el porcentaje de afectación de más de 3 ganglios, se corrobora el linfotropismo y el fenotipo metastático de esta variante del cáncer de mama (135).

El grado histológico, la densidad de vasos linfáticos y la infiltración linfocitaria del CMI, son los factores determinantes que influyen en las metástasis de los ganglios linfáticos. Aunque hacen falta más estudios para dilucidar el mecanismo base del linfotropismo de esta variante (213).

#### E. GANGLIO CENTINELA

Un artículo publicado recientemente (214) revela la experiencia de un grupo de cirujanos y anatomopatólogos sobre el carcinoma micropapilar infiltrante y la técnica del ganglio centinela. En dicho estudio se reclutan 249 pacientes a las que se realizó la biopsia del ganglio centinela (BGC), de las cuales 37 presentaban carcinoma micropapilar infiltrante (CMI), y la técnica pudo practicarse en 8 de los mismos, obteniendo metástasis en 4 pacientes, micrometástasis en 1 y células tumorales aisladas (CTA) en otra paciente. Los autores concluían afirmando que, aquellos ganglios con metástasis y micrometástasis reproducían el patrón micropapilar del tumor primario. Lo cual

descarta las hipótesis, como se explicó antes, del artefacto tisular. En las pacientes con CMI, las metástasis ganglionares son más frecuentes y cuando éstas ocurren, el número de ganglios es mayor que en otros tipos histológicos de cáncer de mama. Se corrobora la naturaleza linfotrófica del mismo, lo cual es causa de los pocos beneficios que aporta la BGC en estas pacientes. En conclusión: La BGC está indicada en pocas ocasiones en pacientes con CMI y cuando ésta es factible, el porcentaje de ganglios positivos es alto, pero habitualmente el GC es el único afecto.

Amendoreira (201), ya en el 2003 publicaba sus resultados concluyendo que ambos patrones, puro y mixto, deberían ser considerados como neoplasias malignas con tendencia a metastatizar, lo cual excluiría la realización del ganglio centinela.

### 6.2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE.

El tercer objetivo a desarrollar era: **Definir los aspectos clínicos, el patrón de diagnóstico por imagen más característico y la actitud terapéutica del carcinoma micropapilar infiltrante.**

#### A. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

En ninguna de las series registradas, se realizó un análisis comparativo entre los CMI puro y mixto frente al comportamiento clínico de los mismos. Si que existen series donde comparan el porcentaje de patrón micropapilar, pero desde el punto de vista meramente histológico, sin observar la repercusión

clínica de cada patrón. De hecho, la mayoría de las publicaciones se han realizado en revistas de anatomía patológica.

En el presente estudio, hemos tratado de analizar las diferencias entre ambos patrones, respecto a todas las variables observadas, y pocas veces hemos encontrado resultados con diferencias estadísticamente significativas.

En la serie de **Siriaungkul** (129) 2 de las 9 lesiones fueron detectadas por cribado mamográfico como lesión sospechosa estrellada y como microcalcificaciones sospechosas, respectivamente. El resto (7/9) se presentó como un nódulo palpable.

En el estudio de **Tresserra** (139), el 53 % (8 casos) de las pacientes presentaron diagnóstico de sospecha de malignidad radiológica; y el 40 % sólo presentaba microcalcificaciones sospechosas. En el diagnóstico ecográfico el 95 % era sospechoso de malignidad y en todos los casos el estudio citológico fue informativo de malignidad, identificando en dos casos papilas.

El grupo de **Middleton** (138) en 9 de los 14 casos el diagnóstico fue la detección de una masa palpable en la mama, en un caso la exploración axilar era patológica y en 3 casos la alarma saltó con masas ó microcalcificaciones sospechosas en la mamografía.

**Pettinato** (135) afirmaba que en la mayoría de las pacientes, el síntoma inicial fue de palpación de nódulo mamario y en 5 de los 62 casos el diagnóstico fue de un nódulo radiológico sospechoso. Los aspectos clínicos y radiológicos no diferían del CDI convencional. Realizó citología en 11 de los 62 casos obteniendo un diagnóstico de malignidad en todos ellos.

Los resultados del estudio de **Nassar** (178) fueron que los tumores se presentan como una masa palpable, y raramente se detectan por cribado



mamográfico. Los hallazgos radiológicos no son específicos de esta variedad y consistían en masas espiculadas irregulares o redondeadas ó masas con un aumento de densidad, asociadas o no a microcalcificaciones sospechosas. Y el diagnóstico ecográfico era de una masa hipoecogénica de contornos irregulares. **Zekioglu** (146) presentaba en el 100 % de los casos una masa palpable y citología de malignidad también en todos ellos.

En los resultados del presente estudio, la detección del carcinoma micropapilar de la mama fue en el 56,8 % tras la palpación de un nódulo mamario y en el 33,3 % tras el cribado mamográfico, debido a que el tamaño medio de la lesión está en 2,76 cm. En el 71,79 % de los casos, la imagen radiológica era sospechosa o desestructurada, en el 20,51 % presentaban microcalcificaciones sospechosas. En el diagnóstico ecográfico en el 81,01 % se informaba de nódulo atípico y en el 21,51 % de adenopatía sospechosa. La citología era sospechosa en el 87 % de los casos.

Y si observamos los resultados en función del patrón, en el grupo con patrón mixto el diagnóstico clínico (nódulo palpable) era predominante sobre el cribado radiológico (28,3 %); ello podría ser debido a que presentan mayor tamaño tumoral, por lo que se palpan con más facilidad las lesiones con patrón mixto que los puros.

En cuanto al diagnóstico radiológico, no hay diferencias entre las imágenes con un patrón u otro; pero hay que destacar que el patrón mixto presenta mayor número de falsos negativos en la imagen radiológica que los puros; por lo que la detección radiológica de lesiones con patrón puro parecen más sensibles que las de los mixtos.

Respecto al diagnóstico ecográfico, lo único a destacar, que difieren ambos patrones, es que las lesiones multifocales son mayoritariamente de patrón mixto (58%), al igual que los nódulos atípicos (56%).

Probablemente el artículo más completo y específico sobre los hallazgos clínicos, radiológicos y ecográficos sea el de **Günhan-Bilgen y Zekioglu** (143); donde observaban 16 casos de CMI puro en los últimos 5 años. La característica clínica era una masa palpable en el 81,3 % de los casos; firme (14 casos) y blanda (1 caso); inmóvil (12 casos) y móvil (3 casos). Encontraron retracción de piel en 2 pacientes y ganglios axilares palpables en 3. Los diagnósticos radiológicos se clasificaron por el sistema (BI-RADS) del Colegio Americano de Radiólogos. Observando que en el 50 % de los casos se detectaba una masa sospechosa de alta densidad con (12,5 %) o sin (31,3 %) microcalcificaciones. En un caso el diagnóstico radiológico era de normalidad, pero la lesión era clínicamente palpable. El aspecto de las lesiones era redondeado u ovaladas aproximadamente en la mitad de los casos, e irregulares en el resto. Las imágenes sonográficas eran masas mayoritariamente sólidas homogéneamente hipoecogéneas e irregulares en el 46,7 % de los paciente. Los márgenes eran irregulares o lobulados en la mayoría de los casos (86,6 %). El 60 % presentaban sombra acústica posterior, y el 37,5 % presentaban ganglios axilares anómalos.

Sólo hay un artículo publicado que describe la imagen de resonancia magnética del CMI (120), donde se presenta una masa de unos 4 cm en una mujer de 80 años, de características irregulares, y altamente sugestiva de malignidad por sus señales magnéticas y el patrón de refuerzo del contraste.

La experiencia en el diagnóstico por la imagen es muy limitada y por ello, se necesitan más estudios para poder determinar, si es que existen, características típicas radiológicas, ecográficas o de RNM de esta variante histológica.

## B. SISTEMA BIRADS

El Colegio Americano de Radiología publicó en 1995 unas directrices para los hallazgos o diagnósticos radiológicos de la mama, conocido como Breast Imaging Report and Data System (BIRADS). La última edición de la clasificación BIRADS incluye además de las imágenes radiológicas, la ecografía de la mama y la resonancia magnética. Los radiólogos deberían de usar el léxico BIRADS y la valoración BIRADS para unificar diagnósticos mamográficos y facilitar la comunicación entre profesionales de distintos países (215).

Existen diferentes categorías para la clasificación de las imágenes de la mama: la *categoría 1*, abarca todos los resultados negativos; la *categoría 2*, las lesiones benignas; la *categoría 3* lesiones probablemente benignas; la *categoría 4*, lesiones sospechosas de malignidad; la *categoría 5*, lesiones altamente sospechosas de malignidad (216).

Se han realizados multitud de estudios para validar la clasificación, analizando el valor predictivo positivo y los resultados histológicos de las lesiones benignas y malignas, para las distintas categorías de este sistema. Ha demostrado incrementar la calidad del consejo o diagnóstico de la imagen de riesgo, más que los simples informes descriptivos tradicionales (217).

La precisión de los resultados se sitúa en el 97,8%, la sensibilidad en el 62,5 % y la especificidad en el 98,1 % (215).

## C. TRATAMIENTO

En lo referente al tipo de cirugía en nuestro estudio, el mayor porcentaje de cirugía radical se observaba en los patrones mixtos (60%), probablemente por presentar lesiones de mayor tamaño. Por lo que obviamente observamos mayor porcentaje de RT complementaria en el grupo de los puros, puesto que es el más numeroso en cuanto a cirugía conservadora. Las tandas de QT primaria y adyuvante en una misma paciente, se observan con mayor frecuencia en los patrones mixtos (81,3%), ello podría deberse también a que este grupo, presenta lesiones tumorales mayores que los puros ( $p:0,05$ )

### 6.2.4. ESTUDIO COMPARATIVO DEL CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE Y EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE G-I Y G-III.

El cuarto objetivo a analizar era: **Comparar el comportamiento del CMI con el CDI G-I y G-III.**

En la mayoría de los artículos publicados, sobre el estudio comparativo del CMI y el CDI, no se hace referencia al grado de diferenciación.

**Pettinato** (155) en un estudio preliminar, en el 1991, comparaba el pronóstico del CMI con el CDI, y observó que con diferencias estadísticamente significativas, existía mayor tasa de afectación ganglionar en el CMI que en el CDI (92% frente a 62%); mayor número de N2 (30% frente a 6%); mayor ILV (38% frente a 12%); mayor invasión del pezón (60% frente a 22%) y mayor invasión de linfáticos dérmicos (16,5% frente a 2%). No observó diferencia entre las pacientes que recibieron mastectomía y las que se sometieron a tumorectomía y radioterapia, en cuanto al seguimiento a corto y a largo plazo.

Cuando los resultados de pacientes con CMI eran comparados con aquellos diagnosticados con CDI convencional, los primeros tenían un pronóstico en general peor ( $p < 0,001$ ). No así al observar la supervivencia global de pacientes con CMI, la cual no difería de aquellos que presentaban CDI convencional con un estatus ganglionar similar (141).

**De la Cruz**, en su estudio comparativo con el CDI del 2004 (142), observaba mayor incidencia de indiferenciación nuclear para el CMI (81,3% frente a 34%), una menor tasa de positividad para RE y RP, y mayor incidencia para el HER-2/neu positivo. A pesar de que otros estudios (137,141) mostraban mayor frecuencia de receptores hormonales positivos en pacientes con CMI. Demostraba que el CMI tenía mayor angiogénesis que el CDI convencional con ganglios positivos. Y concluía diciendo que los resultados sugerían que el CMI es, al menos, igual o más agresivo que los casos de CDI con ganglios positivos.

Según los resultados publicados por **Zekioglu** (147), de los tumores menores a 1 cm, ninguno tenía afectación ganglionar, tanto en el grupo del CDI como en el del CMI. De los tumores entre 1 y 2 cm de tamaño, en el grupo del CMI, el 50 % tenían ganglios afectados y en el grupo de CDI, sólo el 10 % (con una  $p < 0,001$ ). En las lesiones mayores a 2 cm, el grupo del CMI tenían una afectación ganglionar del 83 % frente al 63 % de los CDI ( $p < 0,001$ ).

Publicaba que existía ILV en el 75,5 % de los CMI frente al 28 % de los CDI ( $p < 0,01$ ).

La tasa de metástasis ganglionar en el grupo del CMI era del 69 % frente al 35 % del CDI ( $p < 0,002$ ), presentando una media de más de 4 ganglios afectados en

el 61 % para el patrón micropapilar frente al 43 % para el ductal infiltrante convencional.

Los receptores hormonales eran positivos en el 68 % para los estrógenos y el 61 % para la progesterona en el grupo del CMI y el 15 y 38 %, respectivamente, para el grupo del CDI.

La tasa de mortalidad fue del 28 % en el grupo micropapilar frente al 18 % del ductal, sin significación estadística.

En dos artículos publicados donde se comparan los hallazgos del CMI y el CDI (119,145), se demuestra que, el CMI presenta mayor incidencia de afectación ganglionar e invasión de los vasos linfáticos. Y cuando existen metástasis, el número de ganglios afectados en el CMI es mayor que el CDI.

En el presente estudio se corroboran los resultados de estos autores, confirmando mayor incidencia de afectación ganglionar, mayor número de ganglios positivos, mayor incidencia de positividad para los receptores hormonales, así como para el HER-2/neu para el grupo de pacientes con CMI frente a las afectas de CDI G-III y G-I.

#### 6.2.5. PRONÓSTICO DEL CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE

El quinto objetivo a demostrar era: **Analizar el intervalo de supervivencia libre de enfermedad y tasa de mortalidad, con el fin de valorar la modificación de la conducta terapéutica a seguir en estas pacientes**

##### A. INTRODUCCIÓN

Posiblemente al leer diversos artículos sobre el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, encontremos un parámetro denominado NPI (Nottingham

Pronostic Index). El NPI es un parámetro que se está usando recientemente en la práctica clínica, en algunos países europeos, para predecir el pronóstico de pacientes con cáncer de mama (218).

$$\text{NPI} = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos (1,2,3)} + \text{grado tumoral (1,2,3)}.$$

El valor más inferior del NPI tiene el mejor pronóstico.

Está basado en el tamaño tumoral, estado ganglionar, grado histológico, y así clasificar a las pacientes en diferentes categorías pronósticas (219): Grupo de buen pronóstico, Grupo de pronóstico moderado y Grupo de pobre pronóstico.

Así se predice la supervivencia de una paciente con cáncer de mama.

Estos tres parámetros en los que se basa el NPI, son factores pronóstico independientes.

Se han desarrollado múltiples estudios con el fin de analizar otros parámetros pronósticos, así la expresión del oncogen HER-2/neu está asociado a un alto riesgo de cáncer de mama (220), y se han observado resultados estadísticamente significativos para el HER-2/neu positivo y la categoría más alta del NPI; considerando buen marcador de pronóstico la combinación del HER-2/neu y el NPI.

Existen también resultados significativos para la edad de la paciente, la categoría NPI y el estadio de la enfermedad, en lo referente al cálculo de la supervivencia de la paciente con cáncer de mama. Sin embargo existen otros factores (p53, bcl2, catepsina,...) que todavía no han demostrado relevancia clínica para el manejo de la supervivencia de estas pacientes (218).

B. SUPERVIVENCIA GLOBAL, INDICE DE RECIDIVA, METÁSTASIS Y MORTALIDAD DEL CMI PURO Y MIXTO

AUTORES (a)	RECIDIVA (b)	tpo recidiva (c)	METÁSTASIS (d)	tpo metástasis (e)
SIRIAUNKGUL (129)	1 (20%)	32m		
LUNA-MORE (157)			7%	56m
KHURANA (202)			1%	36m
WALSH (205)				
MIDDLETON (138)	9 (90%)	24m		
TRESSERRA (156)	4 (27%)	14,3m		
PATTERAKOS (121)				
LUNA-MORE (140)				
WALSH (118)				
NASSAR (141)				
ZEKIOGLÜ (143)				
BAYRAMOGLU (203)				
DE LA CRUZ (142)				
AMENDOREIRA (201)	1		3	
PETTINATO (135)	29 (71%)	30m		
ZEKIOGLÜ (146)	8 (22,2%)		9 (25%)	
GERCOVICH (200)	1		10	
LÓPEZ-MENÉNDEZ	10 (12,31 %)	39,9m	10 (12,31 %)	29,25m

(a): Referencia bibliográfica de las series

(b): Número de casos que recidivan y porcentaje de las recidivas

(c): Periodo de tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta la detección de la recidiva.

(d): Número de metástasis y porcentaje de metástasis.

(e): Periodo de tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta la detección de la metástasis.

**Tabla 30. Seguimiento de las recidivas y metástasis de las pacientes de las series.**



Muchos estudios describen un pobre pronóstico para pacientes afectas de CMI de mama. (Tabla 30)

En la primera serie publicada por **Siriaungkul** (129), se realiza un seguimiento de 5 de las 9 pacientes; y encuentra una recidiva local tras mastectomía en 1 de ellas a los 32 meses del tratamiento. Observando un 55 % de supervivencia para un intervalo de 41-56 meses, con una media de 48,5 meses. (Tabla 31).

**Luna-Moré** et al. (119,157) publicaron, con un seguimiento en 54 de las 68 pacientes de la serie, un índice de mortalidad del 38 % , tras un periodo medio de 42 meses (2 días-60 meses). El porcentaje de supervivencia era del 63 % con un intervalo de seguimiento medio de 59 meses. El 7 % presentaba metástasis diseminadas en un periodo medio de 56 meses. Seis de las pacientes (6/54) murieron en un plazo medio de 22 meses, lo cual lleva a concluir a estos autores, que este tumor tiene un alto grado de agresividad. Las pacientes que murieron por causa de su neoplasia de mama, tenían un tamaño tumoral grande, un alto grado histológico y un elevado número de ganglios afectos (119,137).

Un dato más sobre las recidivas locales en estas pacientes, es la pobre supervivencia global que presentan.

Existía una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes que morían y el que sobrevivía respecto a la positividad del HER-2/neu, la presencia de un patrón coloide, la situación de los receptores estrogénicos y la media del número de ganglios linfáticos afectos (140).

<b>AUTORES (a)</b>	<b>MORTALIDAD (b)</b>	<b>TIEMPO (c)</b>	<b>SEGUIMIENTO (d)</b>	<b>TIEMPO (e)</b>	<b>SUPERVIV (f)</b>
SIRIAUNKGUL (129)			5/9	41-56m	55%
LUNA-MORE (157)	38%	2d-60m	54/68	59m	63%
KHURANA (202)					
WALSH (205)					
MIDDLETON (138)	5 (50%)	36-144m	10/14	54m	50%
TRESSERRA (156)			15/15	13m	73%
PATTERAKOS (121)					
LUNA-MORE (140)	20 (37%)	4,4m	54	59m	63%
WALSH (118)					
NASSAR (141y177)	46 %	35,8m		73,2m	40%
ZEKIOGLÜ (143)			2	24-36m	100%
BAYRAMOGLU (203)					
DE LA CRUZ (142)				56m	38%
AMENDOREIRA (201)	1	26m	8	18-28m	50%
PETTINATO (135)	20 (49%)	12-126m	41/62		
ZEKIOGLÜ (146)	10 (27%)		36	108m	
GERCOVICH (200)	4		36	37,4m	68,5%
LÓPEZ-MENÉNDEZ	7 (8,64 %)	91m	81	48,91 m	60%

(a): Referencia bibliográfica de la serie.

(b): Número de pacientes que fallecen y (porcentaje de mortalidad).

(c): Periodo de tiempo medio desde el diagnóstico del tumor primario y los éxitus (meses).

(d): Número de pacientes seguidas.

(e): Tiempo medio de seguimiento de las pacientes (meses).

(f): Tasa de supervivencia de las pacientes (%).

**Tabla 31. Evolución de las pacientes de las series publicadas.**

En la serie de **Pettinato** se realiza un seguimiento en 41 de las 62 pacientes, y observó una incidencia de recidiva local del 71 % (29/41) después de 30 meses de seguimiento. Presentando una tasa de mortalidad del 49 % (20 pacientes), con un intervalo de supervivencia entre 12 y 126 meses.

**Middleton** (138) realizó seguimiento en 10 de las 14 pacientes de su estudio durante un intervalo medio de 54 meses. Observando que las recidivas en piel y pared costal se presentaban hasta en el 90 % (9/10). Presentando una tasa de mortalidad del 50% entre los 36 y 144 meses.

**Tresserra** realizó el seguimiento en el 100 % de las pacientes (15/15), publicando un 27 % de recidivas locales, en un periodo medio de 14,3 meses y una tasa de supervivencia del 73 % a los 13 meses.

Cuando los resultados de las pacientes con CMI eran comparados con los de CDI convencional, el primer grupo tenía una peor evolución ( $p < 0,0001$ ), a pesar de que la supervivencia del CMI no difería de la del CDI con un estadio similar respecto a afectación ganglionar (141). La evolución de pacientes con un componente de CMI depende básicamente de parámetros de estadificación, al igual que las pacientes con CDI convencional. Asimismo, en el estudio de **Patterakos** et al., pacientes con CMI puro mostraban resultados de supervivencia y número de ganglios afectados similares a las pacientes con CDI convencional (121). En el mismo estudio, se concluía afirmando que, la histología de CMI no tiene un valor pronóstico independiente.

En las series analizadas por **Nassar** en el 2001 (141) el 46 % de los pacientes muere por la enfermedad en un intervalo de seguimiento medio del 35,8 meses. La frecuencia de afectación linfática, el número de ganglios y la invasión de piel, son las únicas variables significativamente altas en el grupo de

pacientes que moría por la enfermedad respecto al grupo que sobrevivía (media de seguimiento de 73,2 meses). Las muertes registradas no tenían relación con la proporción del CMI. Sin embargo, la mortalidad si que estaba correlacionada con la incidencia de ganglios afectos ( $p < 0,001$ ), el 67 % para las pacientes que sobrevivieron y el 91 % para las que fallecieron; y con el número de ganglios afectos ( $p < 0,001$ ), donde en las pacientes que sobrevivieron tenían una media de 4,1 ganglios afectos y de 9,2 para los éxitus (141).

Y en el presente análisis, la tasa de recidiva fue del 12,31 % con un tiempo medio de aparición de +/- 40 meses. Y observamos que las recidivas no estaban asociadas a la afectación ganglionar ni al número de ganglios positivos, ni tampoco al tipo de cirugía realizada. Porque a pesar de que la afectación ganglionar y el número de ganglios positivos eran elevados para el CMI, el 70 % de las pacientes que presentó recidivas no tenían ganglios afectos, y el número de ganglios positivos era menor de 3. Sólo el 30 % de las pacientes que presentaban recidiva tenían afectación ganglionar y el 80 % con tamaños tumorales mayores a 1 cm. Las que tenían afectación ganglionar mayoritariamente presentaban un patrón puro. El 66,7 % de las lesiones que recidivaban eran aneuploides, lo que supone mayor agresividad.

La tasa de mortalidad a los 91 meses era del 8,64 %, sin presentar la mayoría, a priori, un antecedente de riesgo. Las pacientes que morían tenían mayoritariamente metástasis ganglionar (85,7%). De las pacientes que presentaban afectación ganglionar, el 11 % morían tras un intervalo de seguimiento mínimo de 48,9 meses. Lesiones con tamaños tumorales mayores

a 1 cm, morían el 9,7 %. El 80% de las pacientes que mueren tenían HER-2/neu positivo.

El índice de supervivencia libre de enfermedad a los 48,91 meses era del 60 %. Respecto al análisis comparativo de los patrones puro y mixto, observamos que el patrón puro tenía mayor tendencia a la recidiva (60%). El patrón puro recidivaba el doble tras tratamiento conservador. Mientras que dentro del grupo de los mixtos, recidivaban el triple tras tratamiento radical. Luego el comportamiento de este patrón es independiente del tipo de cirugía realizada. Las recidivas que tenían más de 1 cm de lesión tumoral, presentaban principalmente un patrón puro (62,5%). Las recidivas se presentaban más precozmente en los patrones puros que en los mixtos, con una diferencia de 12 meses. Los éxitus presentaban mayoritariamente un patrón mixto.

#### C. EVOLUCIÓN PRONÓSTICA COMPARATIVA DEL CMI FRENTE AL CDI G-III y G-I.

**Pettinato** (155) en su estudio concluía diciendo que el CMI tenía peor pronóstico, a pesar de que la supervivencia global no difería de las pacientes con CDI.

**Zekioglu** (147) hablaba de una incidencia de mortalidad del 28 % para el CMI frente al 18 % del CDI

En el presente estudio no se han observado diferencias significativas en las tasas de recidivas entre ambos grupos. Y en el análisis de supervivencia global no se registró ningún caso de éxitus en el grupo del CDI G III, mientras que la supervivencia global para el CMI a los 60 meses se encontraba en el 88 %.

### 6.3 REFLEXIONES FINALES SOBRE EL CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE

**Patterakos** et al., en sus análisis de multivariantes de 21 casos de CMI, publicaban la confirmación de que el fenotipo del CMI predecía tener un desarrollo clínico más agresivo y un intervalo libre de enfermedad más corto (121). En el estudio de **Nassar** del 2001 (141), muestran una supervivencia similar al carcinoma ductal infiltrante con el mismo estadio ganglionar. Sin embargo, el pronóstico fue significativamente peor para las pacientes con CMI. La alta proporción de pacientes con ganglios linfáticos afectados con tumores en estadios avanzados y afectación dérmica, probablemente explica esta diferencia.

Sólo un estudio publicado, no registró ningún caso de recidiva (140).

A pesar de todo, comparando pacientes con CMI y el CDI convencional, con el mismo número de ganglios axilares afectados, el porcentaje de supervivencia global es similar (121).

Este comportamiento parece ser independiente de la edad de la paciente, el tamaño tumoral, localización, grado histológico y la extensión del patrón micropapilar. En más de una serie se ha observado esta variante pseudopapilar pura en ganglios linfáticos afectados, en donde sólo existía el patrón de crecimiento en el 10 % del tumor primario. Este comportamiento más agresivo podría tener su base en parámetros como, una alta expresión de oncogenes HER-2/neu y p53, alto índice de proliferación celular, aneuploidía, baja expresión de receptores hormonales, expresión de mucina aberrante y baja regulación de moléculas de adhesividad.

El reconocimiento del patrón de crecimiento micropapilar en el carcinoma de mama, es importante por su relación con el linfotropismo y el elevado estadio con que se presenta. Considerando que la quimioterapia neoadyuvante prequirúrgica podría ser valorada en estas pacientes. Sobre todo en aquellos con ganglios negativos y determinado tamaño

En contraposición con publicaciones anteriores, Nassar (124), en su estudio concluía afirmando que, la historia natural de este tumor parece tener un curso peor que otras categorías especiales del cáncer de mama, por ejemplo: tubular, medular y carcinoma mucinoso de la mama (220,221). Sus resultados muestran que el curso clínico agresivo del tumor está respaldado por la ausencia total de receptores hormonales y la expresión de marcadores pronósticos desfavorables, c-erbB-2, MIB-1 y p53.

Sería interesante investigar qué tipo de hallazgos son fuertemente asociados con un peor pronóstico en estas pacientes. Como ya se ha comentado anteriormente, la proporción de CMI en un nódulo tumoral no afecta el pronóstico. Las metástasis via hematógena son importantes. Algunos autores han afirmado que, la negatividad para receptores estrogénicos, más de cuatro ganglios linfáticos afectados y la alta actividad mitótica tenían un significado pronóstico (121,140).

## **7. CONCLUSIONES**



El cáncer de mama puede que sea el problema sanitario que hoy en día preocupa más a las mujeres. A pesar de todos los esfuerzos y avances en este campo de la investigación, para mejorar su pronóstico, persisten todavía resultados en recidivas y supervivencia global algo negativos. Es por ello, que no cesan los intentos en descubrir y estudiar todos los aspectos de esta enfermedad.

En apoyo del conocimiento sobre el cáncer de mama, hemos desarrollado este estudio detallado y exhaustivo sobre la estirpe histológica denominada Carcinoma Micropapilar Infiltrante.

En 1991, se publicaban los primeros hallazgos de un patrón histológico, que denominaron “Carcinoma pseudopapilar o *serous like* de la mama”, posteriormente se bautizó con el nombre de “Carcinoma Micropapilar Infiltrante de la Mama”. Se caracterizaba por presentar unas estructuras pseudopapilares sin eje vascular central, flotando libremente sobre espacios limpios, y otras estructuras túbulo-alveolares, que presentaban frecuentemente una luz central; y todo este entramado actuaba como una esponja provocando mayor permeación al espacio linfático.

Desde entonces, con las primeras series publicadas se llegaron a conclusiones preliminares, sobre el comportamiento del carcinoma micropapilar infiltrante, que ya auguraban un peor pronóstico para dicho tipo histológico. Concluían afirmando su estadio avanzado al momento del diagnóstico y un elevado índice de recidivas locales y metástasis a distancia; en definitiva un comportamiento

clínico más agresivo. Opuestamente a estos resultados, existían grupos que afirmaban que el comportamiento del CMI no se distanciaba mucho del CDI convencional.

Tras el análisis y seguimiento de las 81 pacientes registradas en el Instituto Universitario Dexeus con Carcinoma Micropapilar Infiltrante, entre 1995 y el 2004; las conclusiones a las que llegamos son las siguientes:

### **CONCLUSIONES DEL ANALISIS COMPARATIVO DEL CMI PURO Y MIXTO:**

1. Las *características poblacionales* de ambos patrones son similares. Y en las *características lesionales*, presenta una tendencia de tamaños tumorales mayores en el patrón puro.
2. *La tasa de recidiva* presentada por ambos grupos es similar. Pero para los patrones puros la supervivencia libre de enfermedad menor. Además, los patrones puros dominan en las recidivas con mayor afectación ganglionar y con tamaños mayores.
3. El Carcinoma Micropapilar Infiltrante puro presenta una tendencia a la recidiva más del doble tras cirugía conservadora.
4. El patrón mixto tiene un mayor porcentaje de falsos negativos que el patrón puro en las imágenes radiológicas.
5. El patrón mixto tiene tendencia a tasas de mortalidad y metástasis a distancia mayores.
6. El porcentaje de afectación ganglionar es similar en ambos patrones, pero el número de ganglios positivos es muy superior en el patrón puro.

7. El porcentaje de lesión micropapilar en el contexto de una tumoración no tiene repercusión pronóstica; con sólo su presencia ya parece influenciar en el comportamiento.

### **CONCLUSIONES DEL ANALISIS DEL CMI FRENTE AL CDI-GIII**

8. Las *características poblacionales* de las pacientes con CMI son similares a las del CDI en cuanto a edad, antecedentes personales, estatus hormonal. Respecto a *características tumorales*, el tamaño de la lesión es mayor en mujeres con CMI.
9. La afectación ganglionar es casi el doble en pacientes con CMI que con CDI-GIII, así como el porcentaje de pacientes con más de 4 ganglios positivos.
10. El CMI es una entidad que a priori presenta una tendencia a un elevado porcentaje de recidivas y cortos intervalos libres de enfermedad, comprometiendo la supervivencia libre de enfermedad. Pero el análisis estadístico no apoya esta evidencia.  
Curiosamente las recidivas en el 80 % no tenían afectación ganglionar. Lo que nos haría revalorar el tratamiento adyuvante en pacientes con CMI y ganglios negativos.
11. No existen diferencias, entre el CMI y el CDI, en la supervivencia libre de enfermedad, respecto al tratamiento recibido (conservador o radical).
12. Estos factores pronósticos morfológicos, descritos anteriormente, se apoyan en marcadores biológicos adversos, con alta expresión del oncogen erbB-2, p53, aneuploidía y alto índice de proliferación celular.

13. El patrón micropapilar presenta un *perfil de comportamiento clínico* (agresivo) semejante al ductal infiltrante GIII (afectación ganglionar); y un *perfil de factor pronóstico-histológico* parecido al GI, destacando la alta incidencia de RE+.
14. En definitiva, es una variante distinta y agresiva del cáncer de mama con un marcado linfotropismo y elevada afectación ganglionar axilar, alta incidencia de recidivas y supervivencia global comprometida.

El número de casos realizados (escasa incidencia), el periodo de seguimiento limitado y muestras sesgadas, hacen pensar que se necesitan más casos para unas conclusiones finales. Provisionalmente se puede considerar que, la histología del CMI por sí misma, es un fuerte indicador de comportamiento agresivo del tumor y debería ser considerado como signo de mal pronóstico del Carcinoma Infiltrante de la Mama. Revalorando la conducta terapéutica de las pacientes.

Reconocer esta entidad en el contexto de un carcinoma ductal infiltrante, es importante para predecir la posibilidad de metástasis ganglionar, independientemente del tamaño, y la tasa de recidiva con ganglios negativos.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernandez Barrera V, Lope V, Suarez B. Situación del Cáncer en España: Incidencia. *An Sis Sanit Navar.* 2004;27:165-173.
2. Izquierdo A, Gonzalez JR, Moreno V, Galceran J, Marcos-Gragera R, Cleries R, Borrás J. Time trend of breast cancer incidence in Catalonia. *Med Clin (Barc).*2006;126 (8):286-289.
3. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):36-47.
4. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and prevalence Worldwide. IARC Cancer Base N°5, version 2.0. Lyon IARC Press. 2004.
5. Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):256-263.
6. Marchan DJ. Breast disease and the Gynecologist. *Cur Probl Obstet Gynecol Fertil.* 1992;1:5-37.
7. Kuller LH. The etiology of breast cancer--from epidemiology to prevention. *Public Health Rev.* 1995;23(2):157-213.
8. Early stage breast cancer: consensus statement. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. June 18-21th, 1990. *JAMA.* 1991;265(3):391-395.
9. McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(3):154-155.

10. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, Alba E, Ruiz A, Anton A, Bermejo B. The "El Alamo" Project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol.*2006;8(7):508-518.
11. Ciatto S, Del Turco Bonardi MR, Cataliotti L, Distance V, Cardona G et al. Non palpable lesions of the breast screening. *Eur J Cancer.* 1994;(4):538-547.
12. Cleries R, Ribes J, Esteban L, Martinez JM, Borrás JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol.*2006
13. Berrino F and EUROCORE Working Group. Cancer survival in European adolescents and young adults. *Eur J Cancer.* 2003 39:2600-2610. [www.eurocare.it](http://www.eurocare.it).
14. [www.dep.iarc.fr](http://www.dep.iarc.fr).
15. Organización Mundial de la Salud.2000.
16. Petitti DB, Porterfield D. Worldwide variations in the lifetime probability of reproductive cancer in women: implications of best-case, worst-case, and likely-case assumptions about the effect of oral contraceptive use. *Contraception.* 1992 ;45(2):93-104.
17. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence In Five Continents.Vol VIII. IARC, Scientific Publications N° 155.Lyon 2002.<http://www-dep.iarc.fr>.
18. Garcia Arcal MD, Pollán Santamaria M, Lopez-Abente Ortega G. Mortality from breast cancer in the European Community (1970-1985) *Med Clin (Barc).* 1994;102(4):125-128.

19. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer*.2006;119(10):2417-2422.
20. [www.cne.escii.es](http://www.cne.escii.es)
21. Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Monitoring the decrease cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev*. 2005; 14(6):497-502.
22. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Esteve J, Gatta G, Micheli A, Coleman MP, Berrino F. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. The EURO CARE Working Group. *Int J Cancer*. 1998;77(5):679-683.
23. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ*. 1993;(121):1-806.
24. Navarro Garcia JF, Vioque J, Cuchi Alfaró C, Crespo Villarroya B, de las Heras EM, Millas Ros J, Bolumar Montrull F, Arribas Llorente JL, Gomez Lopez LI. Survival in cancer of the breast in Zaragoza (1960-1990) in relation to age, clinical stage and period of time of the diagnosis. *Med Clin (Barc)*. 1995;105(19):721-727.
25. Surís JC. Epidemiología del cáncer de mama. En: A. Fernández-Cid y cols., editores. *Mastología*. 2ª Ed. Barcelona: Ed Masson; 2000. p.413-422.
26. Breast cancer incidence and mortality--United States, 1992. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45(39):833-837.



27. Harris JR, Hellman S. Natural history of breast cancer. En :Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellman S,editors. Diseases of the breast. Philadelphia:Ed. Lippincott-Raven Publishers;1996 p.375-391.
28. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1956; 76(5):988-1000.
29. Von Fournier D, Weber E, Hoeffken W, Bauer M, Kubli F, Barth V. Growth rate of 147 mammary carcinomas. Cancer. 1980; 45(8):2198-2207.
30. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. Cancer Res. 1988;48(24 Pt 1):7067-7071.
31. Gilewski T, Norton L. Cytokinetics and breast cancer chemotherapy. En: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellman S, editores. Diseases of the breast. Philadelphia : Ed. Lippincott-Raven Publishers. 1996. p.751-768.
32. Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. Am J Epidemiol. 1983 Dec;118(6):865-886.
33. Dawson DA, Thompson Gb. Breast cancer risk factors and screening: United States 1987.Vital Health statistics.1989;172:1-60.
34. Fernandez-Cid Fellonera A. Mastología. Protocolos de diagnóstico, terapéutica y seguimiento en el Institut Universitari Dexeus. Barcelona : Novartis farmacéutica, S.A; 2002.
35. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. Cancer. 1977;40(4):1365-1385.

36. Mc Guire WI. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Nat Cancer Inst.*1991;83 154-155.
37. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF Jr, Zarbo RJ, Boyd JC, Simpson JF, WeissLM. Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol.* 1995 ;8(1):31-38.
38. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV, Kennedy BJ. Manual for staging of cancer. Philadelphia :JB Lippincott, ;1988.
39. Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pongsiri MJ, Sherman J, Obrams GI. Breast cancer and pesticides in Hawaii: the need for further study. *Environ Health Perspect.* 1997;105 Suppl 3:679-683.
40. Vogel VG. Breast cancer risk factor and preventive approaches to breast cancer. En: Kavanagh JJ, Singletary SE, Einhron N, De Petrillo AD. *Cancer in women.* Massachusetts : Blaxkwell science Inc;1998. p.58-91.
41. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, Piana L. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer.* 1995;62(2):138-144.
42. Von Kleist S. Prognostic factors in breast cancer: theoretical and clinical aspects. *Anticancer Res.* 1996;16(6C):3907-3912.
43. Perkins P, Cooksley CD, Cox JD. Breast cancer. Is ethnicity an independent prognostic factor for survival? *Cancer.*1996;78(6):1241-1247.
44. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O, Mellempgaard A, Soini I, Tulinius H. 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(4):597-603.

45. Vatten LJ, Kvinnsland S. Pregnancy-related factor and risk of breast cancer in a prospective study of 29981 Norwegian women. *Eur J Cancer*.1992;28A:1148-1153.
46. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Mouridsen HT, Westergaard T, Melbye M. Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1998;78(11):1529-1533.
47. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122(12):1053-1055.
48. Connolly JL, Schnitt SJ. Clinical and histologic aspects of proliferative and non-proliferative benign breast disease. *J Cell Biochem Suppl*. 1993;17G:45-48.
49. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*. 1992;267(7):941-944. Erratum in: *JAMA* 1992;267(13):1780.
50. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, Torras G, Oromi J. 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(5):449-453.
51. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994;265(5181):2088-2090.

52. 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(4):678-701.
53. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, Weber BL. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA.* 1995;273 (7):577-585.
54. Harlap S. Oral contraceptives and breast cancer. Cause and effect?. *J Reprod Med.* 1991;36(5):374-395.
55. Kaufman DW, Palmer JR, de Mouzon J, Rosenberg L, Stolley PD, Warshauer ME, Zauber AG, Shapiro S. Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: results from the case-control surveillance study. *Am J Epidemiol.* 1991;134(12):1375-1385.
56. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA, Speizer FE. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control.* 1992;3(5):433-439.
57. Buring JE, Hennekens CH, Lipnick RJ, Willett W, Stampfer MJ, Rosner B, Peto R, Speizer FE. A prospective cohort study of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer in US women. *Am J Epidemiol.* 1987;125(6):939-947.

58. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*. 1991; 265(15):1985-1990. Erratum in: *JAMA* 1991;266(10):1362.
59. Fisher B, Redmond C, Fisher 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(7):1076-1087.
60. Clayton F, Hopkins CL. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinomas. *Cancer*. 1993;71(5):1780-1790.
61. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Save-Soderbergh J, Davis BW, Reed R, Torhorst J, Golouh R, Peterson HF, Price KN, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(5):696-705.
62. Courdi A, Hery M, Dahan E, Gioanni J, Abbes M, Monticelli J, Ettore F, Moll JL, Namer M. Factors affecting relapse in node-negative breast cancer. A multivariate analysis including the labeling index. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989;25(2):351-356.
63. Yuan J, Hennessy C, Corbett IP, Dykin R, Givan AL, Shenton BK, Henry JA, Wright C, Lennard TW. Node negative breast cancer: the prognostic value of DNA ploidy for long-term survival. *Br J Surg*. 1991;78(7): 844-848.

64. Rosner D, Lane WW. Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1993;25(2):127-139.
65. Clark GM, Prognostic and predictive factors. En: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of breast cancer.* Ed. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia.1996;461-485.
66. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer.* 1994;74(1 Suppl):381-400.
67. 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(3):355-366.
68. Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, Garcia DM, Myerson R, Philpott G, Levy J, Simpson JR, Tucker G, Rush C. Management of the axilla in patients with breast cancers one centimeter or smaller. *Am J Clin Oncol.* 1994;17(6):461-466.
69. Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C, Schumacher M. Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Eur J Cancer.* 1998;34(3):315-323.
70. 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(5):1144-1151.
71. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4).*Cancer.* 1975;36(1):1-85.

72. Sobin LH, Wittekind Ch. UICC TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 131-141.
73. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). V. Significance of axillary nodal micro and macrometastases. *Cancer*. 1978;42(4):2032-2038.
74. Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Clemente C, Galluzzo D, delle Donne V, de Lellis R, Sacchini V, Veronesi U. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(6):795-799.
75. De Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I, Picot V, Avril A, Coindre JM, Trojani M. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer*. 1998;34(1):58-65.
76. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, Rilke F, Sacchini V, Saccozzi R, Savio T, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1587-1591.
77. Robbins Gf, Berg Jw. Bilateral primary breast cancer; a prospective clinicopathological study. *Cancer*. 1964;17:1501-1527.
78. Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, Garcia DM, Myerson R, Philpott G, Levy J, Simpson JR, Tucker G, Rush C. Management of the axilla in patients with breast cancers one centimeter or smaller. *Am J Clin Oncol*. 1994;17(6):461-466.

79. Elston CW: Grading of invasive carcinoma of the breast. En : Page DL, Anderson TJ, editores. Diagnostic histopathology of the breast. Edinburgh: Churchill-Livingstone;1987. p. 300-320.
80. Ellis LM, Fidler IJ. Angiogenesis and breast cancer metastasis. Lancet. 1995;346(8972):388-390.
81. Gasparini G, Harris AL. Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. J Clin Oncol. 1995;13(3):765-782.
82. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, Goffinet DR. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. Cancer. 1995;76(2):259-267.
83. Gold RH, Main G, Zippin C, Annes GP. Infiltration of mammary carcinoma as an indicator of axillary node metastasis. A preliminary report. Cancer. 1972;29(1):35-40.
84. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Norwalk :Appleton and Lange; 1992.
85. Li BDL, Bizcos A, Molteni A, Duda RB. Estrogen and progesterone receptor concordance between primary and recurrent breast cancer. J Surg Oncol 1994;57:71-77.
86. Bosman FT, de Goeij AF, Rousch M. Quality control in immunocytochemistry: experiences with the oestrogen receptor assay. J Clin Pathol. 1992;45(2):120-124.



87. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 1969;24(5):1071-1080.
88. 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(3-4):113-126.
89. Bryan RM, Mercer RJ, Bennett RC, Rennie GC. Prognostic factors in breast cancer and the development of a prognostic index. *Br J Surg*. 1986;73(4):267-271.
90. McGuire WL, Clark GM, Dressler LG, Owens MA. Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer. *NCI Monogr*. 1986;(1):19-23.
91. 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. Report of the DNA Cytometry Consensus Conference. *Cytometry*. 1993;14(5):482-485.
92. Miller DM, Blume S, Borst M, Gee J, Polansky D, Ray R, Rodu B, Shrestha K, Snyder R, Thomas S, et al. Oncogenes, malignant transformation, and modern medicine. *Am J Med Sci*. 1990; 300(1):59-69.
93. Marks JR, Humphrey PA, Wu K, Berry D, Bandarenko N, Kerns BJ, Iglehart JD. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann Surg*. 1994;219(4):332-341.

94. Haerslev T, Jacobsen GK. c-erbB-2 oncoprotein is not an independent prognostic parameter in primary breast carcinoma. An immunohistochemical study. *APMIS*. 1994;102(8):612-622.
95. Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Urban JA, Fracchia A, Schwartz MK. Estrogen receptor protein (ERP) in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. *Cancer*. 1977;39(5):2194-2200.
96. Benz CC, Scott GK, Sarup JC, Johnson RM, Tripathy D, Coronado E, Shepard HM, Osborne CK. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;24(2):85-95.
97. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer*. 1994;74(1 Suppl):381-400.
98. 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.
99. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(23):10914-10921.
100. Lokich JJ, Zamcheck N, Lowenstein MW. Sequential carcinoembryonic antigen levels in the therapy of metastatic breast cancer: a predictor and monitor of response and relapse. *Ann Intern Med*. 1978;89(6):902-906.
101. Goldenberg DM, Kim EE, DeLand FH, Bennett S, Primus FJ. Radioimmuno-detection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res*. 1980;40(8 Pt 2):2984-2992.

102. Tommassi M, Fantappie P, Distance V, Catalitti C, Neri B. The role new assay antibody monoclonal in the detection of recurrent breast cancer. *The Intern J Biol Markets* 1987; 1:81-82.
103. 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 1219 pacientes. *The Int J Biol Markers* 1987;1:159-160.
104. Bonfrer J, Van Dalen A, Nooijen W, editores. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Procedente del I Symposium Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales;1986;7-11; Barcelona, España.
105. Peters GN, Wolff M, Haagensen CD. Tubular carcinoma of the breast. Clinical pathologic correlations based on 100 cases. *Ann Surg.* 1981;193(2):138-149.
106. Deos PH, Norris HJ. Well-differentiated (tubular) carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 145 pure and mixed cases. *Am J Clin Pathol.* 1982;78(1):1-7.
107. McDivitt RW, Boyce W, Gersell D. Tubular carcinoma of the breast. Clinical and pathological observations concerning 135 cases. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(5):401-411.
108. Parl FF, Richardson LD. The histologic and biologic spectrum of tubular carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 1983;14(8):694-698.
109. Carstens PH, Greenberg RA, Francis D, Lyon H. Tubular carcinoma of the breast. A long term follow-up. *Histopathology.* 1985; 9(3): 271-280

110. Fisher ER, Tavares J, Bulatao IS, Sass R, Fisher B. Glycogen-rich, clear cell breast cancer: with comments concerning other clear cell variants. *Hum Pathol.* 1985;16(11):1085-1090.
111. Papotti M, Eusebi V, Gugliotta P, Bussolati G. Immunohistochemical analysis of benign and malignant papillary lesions of the breast. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(5):451-461.
112. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol.* 1990;21(3):333-338.
113. Andre S, Cunha F, Bernardo M, Meneses e Sousa J, Cortez F, Soares J. Mucinous carcinoma of the breast: a pathologic study of 82 cases. *J Surg Oncol.* 1995;58(3):162-167.
114. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer.* 1977;40(4):1365-1385.
115. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF Jr, Zarbo RJ, Boyd JC, Simpson JF, WeissLM. Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol.* 1995;8(1): 31-38.
116. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1992;20(6):479-489.
117. Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(4):334-349.

118. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol.* 2001;32(6):583-589.
119. Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasivemammary carcinoma. *Pathol Res Pract.* 1994;190(7):668-674.
120. Wong SI, Cheung H, Tse GM. Fine needle aspiration cytology of invasive micropapillary carcinoma of the breast. A case report. *Acta Cytol.* 2000;44(6):1085-1089.
121. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH 2nd, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol.* 1999;30(12):1459-1463.
122. Gallager HS. Pathologic types of breast cancer: their prognoses. *Cancer.* 1984;53(3 Suppl):623-629.
123. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer.* 1975;36(1):1-85.
124. Murad TM, Contesso G, Mouriessse H. Papillary tumors of large lactiferous ducts. *Cancer.* 1981;48(1):122-133.
125. Carter D. Interpretation of breast biopsies. 2<sup>nd</sup> edition. New York: Raven press; 1990. p. 93-99 and 159-160.
126. Carter D, Orr SL, Merino MJ. Intracystic papillary carcinoma of the breast. After mastectomy, radiotherapy or excisional biopsy alone. *Cancer.* 1983;52(1):14-19.

127. Page DL, Anderson TJ. Diagnostic histopathology of the breast. New York: Churchill Livingstone; 1987.p. 195.
128. Tavassoli FA .Pathology of the breast. New York: Ed Elsevie;1992.p. 223-227.
129. Siriaungkul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. Mod Pathol. 1993;6(6):660-662.
130. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. Cancer J Clin. 1997;47(1):28-51.
131. [No authors listed] Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet. 1997;349(9064):1505-1510.
132. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. Cancer. 1996;77(4):697-709.
133. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. Cancer. 1993; 71(8):2507-2514.
134. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1992;20(6):479-489.

135. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(6):857-866.
136. Petersen JL. Breast carcinomas with an unsuspected inside out growth pattern: rotation of polarization associated with angioinvasion (abstract). *Pathol Res Pract.* 1993;189:780.
137. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003;98(5):1055-1060.
138. Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, Bryant BR, Albuquerque A, Grases P, Merino MJ. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 1999;12(5):499-504.
139. Tresserra F, Grases PJ, Fabregas R, Fernandez-Cid A, Dexeus S. Invasive micropapillary carcinoma. Distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20(3):205-208.
140. Luna-More S, Casquero S, Perez-Mellado A, Rius F, Weill B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 54. *Pathol Res Pract.* 2000;196(1):35-39.
141. Nassar H, Wallis T, Andea A, Dey J, Adsay V, Visscher D. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2001;14(9):836-841.

142. De La Cruz C, Moriya T, Endoh M, Watanabe M, Takeyama J, Yang M, Oguma M, Sakamoto K, Suzuki T, Hirakawa H, Orita Y, Ohuchi N, Sasano H. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Clinicopathological and immunohistochemical study. *Pathol Int.* 2004;54(2):90-96.
143. Gunhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustun EE, Memis A, Erhan Y. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(4):927-931.
144. Tsumagari K, Sakamoto G, Akiyama F, Kasumi F. The clinicopathological study of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Jpn J Breast Cancer* 2001; 16: 341-348.
145. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(11):1331-1345.
146. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology.* 2004;44(1):18-23.
147. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncso P, Silva EG, Ordonez NG, Ayala AG. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(12):1224-1232.



148. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, Ordonez NG, Ro J, Ayala AG, Ro JY. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(3):358-364
149. Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, Kay PA, Minato H, Serizawa H, Lewis JE. Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: a distinct histologic variant with biologic significance. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(3):319-326.
150. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. Washington ,DC. Armed Forces Institute Of Pathology. Atlas of Tumors Pathology. Third series. Washington DC.1998;23:67-79.
151. Paterson JL. Breast carcinomas with an unsuspected inside-out growth pattern. Rotation of polarization associated with angioinvasion. *Path Res Pract.*1993;189:780A.
152. Nassar H, Pansare V, Zhang H, et al. The differential expression of surface glycoprotein MUC 1 in preinvasive and invasive mammary neoplasia. *Mod Pathol.*2002;15:44A.
153. Tandon AK, Clark GM, Chambness GC et al. Her-2/neu oncogen protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol.*1987;7:1120-1128.
154. Kim MJ, Gong G, Joo HJ, Ahn SH, Ro JY. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma component. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(10):1277-1282.

155. Pettinato G.; Manivel JC, Panico L, De Rosa N, Petrella G. Pseudopapillary (serous-like) carcinoma of the breast. An aggressive variant of ductal carcinoma (abstract). *Mod. Pathol.*, 1991;4,13A.
156. Middleton LP, Tresserra F, Grases PJ, Merino MJ. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast (abstract). *Mod Pathol.*, 1996; 9,20A.
157. Luna-More S, de los Santos F, Bretón JJ, Cañadas MA. Estrogen and progesterone receptors, c-erbB-2, p53, and BCL-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinomas. *Path Res Pract*, 1996; 192,27.
158. Merino MJ, Albuquerque A, Bryant B, Middleton L, Grases P, Tresserra F et al. Genetic changes in chromosome 17p in aggressive variants of breast cancer. A marker of poor prognosis (abstract). *Mod Pathol*, 1997;10,23A.
159. Acs G, Lawton TJ, Rebbeck TR, LiVolsi VA, Zhang PJ. Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications. *Am J Clin Pathol.* 2001;115(1):85-98.
160. Yu-sang Li, Mayumi Kaneko, Danielle Giacometti Sakamoo, Yukio Takeshima, Kouki Inai. The reversed apical pattern of MUC 1 expression is characteristic of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Breast Cancer*. 2006;13(1):58-62.
161. Rahn JJ, Dabbagh L, Pasdar M, Hugh JC. The importance of MUC1 cellular localization in patients with breast carcinoma: an immunohistologic study of 71 patients and review of the literature. *Cancer*. 2001;91(11):1973-1982.

162. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, Lochner D, Birchmeier W. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol.* 1991;113(1):173-185.
163. Madhavan M, Srinivas P, Abraham E, Ahmed I, Mathew A, Vijayalekshmi NR, Balaram P. Cadherins as predictive markers of nodal metastasis in breast cancer. *Mod Pathol.* 2001;14(5):423-427.
164. Siitonen SM, Kononen JT, Helin HJ, Rantala IS, Holli KA, Isola JJ. Reduced E-cadherin expression is associated with invasiveness and unfavourable prognosis in breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1996;105(4):394-402.
165. Beck T, Weller EE, Weikel W, Brumm C, Wilkens C, Knapstein PG. Usefulness of immunohistochemical staining for p53 in the prognosis of breast carcinomas: correlations with established prognosis parameters and with the proliferation marker, MIB-1. *Gynecol Oncol.* 1995; 57(1):96-104.
166. Thor AD, Eng C, Devries S, Paterakos M, Watkin WG, Edgerton S, Moore DH 2nd, Etzell J, Waldman FM. Invasive micropapillary carcinoma of the breast is associated with chromosome 8 abnormalities detected by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol.* 2002;33(6):628-631.
167. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992; 358(6381):15-16.
168. Frebourg T, Friend SH. The importance of p53 gene alterations in human cancer: is there more than circumstantial evidence?. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(19):1554-1557.

169. Lui PC, Lau PP, Tse GM, Tan PH, Lo RC, Tang VW, Ng WK, Somali A, Mak KL, Thomas TM, Chan NH, Hiang TT, Chan NH. Fine needle aspiration cytology of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Pathology*.2007;39(4):401-405.
170. Daisuke Ota, Tatsuya Toyama, Shu Ichiara, Mitsuhiro Mizutani, Keitaro Kamei, Hiroji Iwata. A case of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Breast Cancer*.2007;14(3):323-326.
171. Soo MS, Williford ME, Walsh R, Bentley RC, Kornguth PJ. Papillary carcinoma of the breast: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(2):321-326.
172. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging: mammography, sonography, magnetic resonance imaging and interventional procedures. Stuttgart: Thieme, 1997:274-278.
173. Vizcaino I, Torregrosa A, Higuera V et al. Metastasis to the breast from extramammary malignancies: a report of four cases and a review of literature. *Eur Radiol* 2001;11:1659-1655.
174. Kennedy S, Merino MJ, Swain SM, Lippman ME. The effects of hormonal and chemotherapy on tumoral and nonneoplastic breast tissue. *Hum Pathol*. 1990;21(2):192-198.
175. Araujo RW, Paiva V, Gartner F, Amendoeira I, Oliveira JM, Schmitt FC. Fine needle aspiration as a tool to establish primary human breast cancer cultures in vitro. *Acta Cytol*. 1999;43(6):985-990.
176. Johansson SL, Borghede G, Holmang S. Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol*. 1999;161(6):1798-1802.

177. Maranchie JK, Bouyounes BT, Zhang PL, O'Donnell MA, Summerhayes IC, DeWolf WC. Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: a highly aggressive variant. *J Urol.* 2000;163(3):748-751.
178. Nassar Hind MD. Carcinomas with micropapillary morphology. Clinical significance and current concepts. *Adv Anat Pathol* 2004;11;6:297-303.
179. Silverstein MJ, Lagios MD. Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast. *Oncology (Williston Park).* 1997;11(3):393-406, 409-410.
180. Silverstein MJ, Poller DN, Barth A, Waisman JR, Jensen JA, Masetti R, Gierson ED, Colburn WJ, Lewinsky BS, Auerbach SL, Gamagami P. Intraductal breast carcinoma: experiences from the Breast Center in Van Nuys, California. *Recent Results Cancer Res.* 1996;140:139-153.
181. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, Gamagami P, Colburn WJ. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999;340(19):1455-1461.
182. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):441-452.

183. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-1388.
184. Noguehi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002;89: 21-34.
185. Fernández-Cid A. Protocolo terapéutico del Cáncer de mama. En : Fernández-Cid A, y cols. *Protocolos de mastología del Institut Universitari Dexeus. 2ª Edición. Barcelona: Editorial Masson;1999. p.115-117.*
186. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of the breast cancer. *J Clin Oncol.*2001; 19:881-894.
187. Bonneeterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, von Euler M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-3757
188. Bonneeterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thulirmann B, von Euler M, Sahmoud T, Webster A, Steinberg M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2247-2258.

189. Brodie AH, Mouridsen HT. Applicability of the intratumor aromatase preclinical model to predict clinical trial results with endocrine therapy. *Am J Clin Oncol* 2003;26:S17-S26
190. Ingle JN. Aromatase inhibitor and antiestrogen therapy in early breast cancer treatment and chemoprevention. *Oncology (Hunting)* 2001; 15:18-34.
191. Buzdar AU. Advances in endocrine treatment for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *Oncologist* 2003; 8:335-341.
192. Romond E, Pérez E et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Breast Cancer. *New England journal of Medicine* 2005. 353;16.
193. Harries M, Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). *Endoc Relat Cancer* 2000;9:75-85.
194. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered at first –line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
195. Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER-2 overexpressing advanced breast cancer. *Oncology* 2004;66:38-45.

196. Papaldo P, Faby A, Ferreti G et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* 2006; 17(4):630-636.
197. Extra JM, Cognetti F, Maraninchi D et al. Long-term survival demonstrated with trastuzumab plus docetaxel: 24-month data from a randomised trial (M77001) in HER2-positive metastatic breast cancer. Abstract n° 555. American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2005.
198. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. A randomized trial of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in women with HER2 Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:16.
199. Kenneth R, Chien MD. Herceptin and Heart. A molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006;354:789-790.
200. Gercovich FG, Japaze H, Gercovich N, Emina J, Díaz C, Novelli J, Garcia Gerardi C, Mongerfeld E, Rivarola E, Gil Deza E. Invasive micropapillary carcinoma of the breast (abstract). *ASCO Annual Meeting*. 2005; 769.
201. Amendoeira I, Magalhae J, Damasceno M. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Are pure forms more aggressive than the mixed forms?. *The Breast Journal*. 2003; 9(4): 337-338.
202. Khurana KK, Wilbur D, Dawson AE. Fine needle aspiration cytology of invasive micropapillary carcinoma of the breast. A report of two cases. *Acta Cytol*. 1997;41(4 Suppl):1394-1398.



203. Bayramoglu H, Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Ozdemir N. Fine-Needle aspiration biopsy of invasive micropapillary of the breast: A report of five cases. *Diagnostic Cytopathology*. 2002; 27(4):214-217.
204. Gong Y, Sun X, Huo L, Wiley EL, Rao MS. Expresión of cell adhesión molecules, CD44s and E-cadherin, and microvessel density in invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Histopathology*. 2005; 46:24-30.
205. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary breast carcinoma: small lesions with lymph node metastases (abstract). *Mod Pathol*. 1998;11:A30, A157.
206. Yamac Erhan, Yildiz Erhan, Osman Zekioglu. Pure invasive micropapillary carcinoma of the male breast: report of a rare case. *Can J Surg*. 2005; 48(2):156-157.
207. Loil S, Von Minckwitz G, Gwym K, et al.. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106:237-246.
208. Michel RM, Aguilar JL, Arrieta O. Human chorionic gonadotropin as an angiogenic factor in breast cancer during pregnancy. *Med Hypotheses*. 2007;68(5):1035-40.
209. Carrera JM, Mallafré JM, Serra B. Carcinoma mamario y gestación. *Protocolos de Obstetricia.y Medicina Perinatal del Instituto Universitario Dexeus*. 4ª Edición. Barcelona. 2005:311-312.
210. Kal HB, Struikmans H. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;107(4):882-883.

211. Keleher AJ, Theriault RL, Gwiyon KM, Hunt K, Stelling CB, Singletary SE, Ames FC, Buchholz TA, Sahin AA, Kuerer HM. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg.* 2002 ;194(1):54-64. Review.
212. Grases PJ, Tresserra F, Molina V, Fábregas R, Carrera M, Fernandez-Cid A. Correlación entre la ploidía y fase S, características morfológicas y receptores hormonales en el cáncer de mama. Estudio de 402 casos. *Gac Med Caracas.* 1998; 106 (3): 332-339.
213. Guo X, Chen L, Lang R, Fan Y, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: association of pathologic features with lymph node metastasis. *Am J Clin Pathol.*2006;126(5):740-746.
214. Tresserra F, López-Menéndez M, Simón M, Grases PJ, Feu J, López-Marín L, Fábregas R, Izquierdo M. Carcinoma micropapilar infiltrante de la mama y biopsia del ganglio centinela. *Rev Senología Patol Mam.* 2006; 19(1):13-16.
215. Balleyguier C, Vanel D, Athanasiou A, Mathieu MC, Sigal R. Breast radiological cases: training with BIRADS classification. *Eur J Radiol.* 2005;54(1):97-106.
216. Hirunpat S, Tanomkiat W, Khojarern R, Arpakupakul N. Accuracy of the mammographic report category according to BIRADS. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(1):62-65.
217. Lacquement MA, Mitchell D, Hollingsworth AB. Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J Am Coll Surg.* 1999;189(1):34-40.

218. Suen D, Chow LW. Prognostic contribution of the HER-2 oncogene overexpression to the Nottingham Prognostic Index in breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(6):293-297.
219. Modlich O, Prisack HB, Bojar H. Breast cancer expression profiling: the impact of microarray testing on clinical decision making. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(15):2069-2078.
220. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Putti TC, Smeds J, Lindahl T, Pawitan Y, Hall P, Nordgren H, Wong JE, Liu ET, Bergh J, Kuznetsov VA, Miller LD. Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Res.* 2006;66(21): 10292 - 10301.
221. Berg JW, Hutter RV. Breast cancer. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl):257-269.
222. Dixon JM, Page DL, Anderson TJ, Lee D, Elton RA, Stewart HJ, Forrest AP. Long-term survivors after breast cancer. *Br J Surg.* 1985;72(6):445-448.

