

11201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

12  
2eg

**EVALUACION DE LOS FACTORES HISTOPATOLOGICOS  
DE RIESGO DEL CARCINOMA CANALICULAR  
DE GLANDULA MAMARIA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ANATOMOPATOLOGO**

P R E S E N T A

**DRA. NORMA OFELIA URIBE URIBE**



México, D.F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

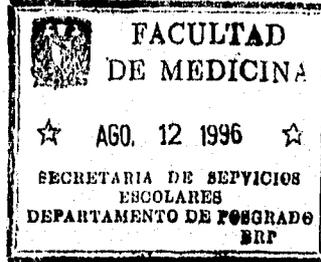
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

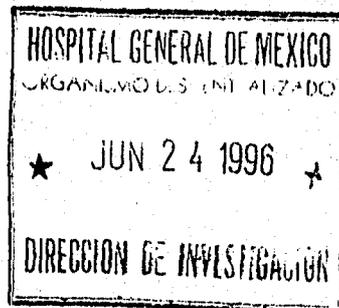
Este trabajo se llevó a cabo en la Unidad de Patología del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, y de la Facultad de Medicina U.N.A.M..

Dr. Héctor Abelardo Rodríguez Martínez  
Jefe de la Unidad de Patología y  
Profesor titular del curso de Anatomía Patológica  
Hospital General de México S.S.

Dr. Avissai Alcántara Vázquez  
Subdirector médico del Hospital General de México  
Jefe del Servicio de Patología Quirúrgica  
Asesor de tesis



Dr. Octavio Amancio Chassin  
Médico adscrito, Unidad de Epidemiología clínica  
Asesor de tesis



**ESTA TESIS FUE REVISADA Y REGISTRADA POR LA UNIDAD DE  
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO,  
S.S.**

**con la clave**

**Dr. Octavio Amancio Chassin  
Jefe de la Unidad**

---

## AGRADECIMIENTOS

**"Tesis que para obtener el título de ..... Presenta el Dr....".** Esta es la frase que se lee en la portada de la mayoría de la tesis y pareciera que se refiere al trabajo de un solo individuo, este no es mi caso. Las circunstancias que nos empujan hasta finalizar la tesis, se presentan desde el hogar con el amor y apoyo de nuestros padres, con el trabajo en equipo y la solidaridad aprendidos con los hermanos, los hermanos de sangre y los hermanos que escogemos en la vida que son los amigos. También están las escuelas y hospitales, donde se encuentran los que nos guían con el ejemplo del trabajo constante y honesto de toda su vida, los verdaderos maestros. Desde luego los pacientes con su confianza y todas las personas que con su trabajo colaboran con nosotros bibliotecarios, secretarias, archivistas, intendentes. Y hasta las personas de las que aprendimos lo que no queremos ser. A todos ellos gracias.

## INDICE

Introducción .....	5
Objetivo .....	19
Material y método .....	20
Resultados .....	22
Discusión .....	27
Conclusiones .....	34
Bibliografía .....	35

# EVALUACIÓN DE LOS FACTORES HISTOPATOLÓGICOS DE RIESGO DEL CARCINOMA CANALICULAR DE GLÁNDULA MAMARIA.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de glándula mamaria es el tumor mas frecuente en mujeres norteamericanas; así en 1991 se diagnosticaron 170 000 nuevos casos, y aproximadamente 30000 mujeres mueren anualmente por ésta enfermedad <sup>1</sup>.

En nuestro país, el carcinoma de glándula mamaria tiene una tasa de mortalidad ajustada por edad de 7.6 por 100 000 mujeres<sup>2</sup>, y ocupa el 2º lugar como causa de muerte por carcinomas. Constituye el 11.4% de todos los carcinomas, y el 18% de los carcinomas que ocurren en la mujer.

En 1991 se realizó en el Hospital General de México, un estudio de revisión de la unidad de patología quirúrgica en un periodo de 15 años<sup>3</sup>, en éste estudio se encontraron 7 524 casos (4.6%) de lesiones mamarias, de éstas 2 435 fueron fibroadenomas (32.4%), 2 014 (26.7%) mastopatía fibrosa quística, y carcinoma canalicular 1 388 casos (18.4%).

Debido a su alta incidencia como causa de enfermedad y muerte, el carcinoma de glándula mamaria ha merecido gran interés en lo concerniente a tratamiento, y a los factores pronósticos.

Cuando se inició el tratamiento quirúrgico seguido de la radioterapia se observó gran variabilidad en el comportamiento de éstos tumores, en algunos casos las mujeres permanecían vivas y sin metástasis durante periodos largos, mientras que en otros casos la sobrevida no era mayor de 1 año, aún cuando las pacientes presentaban la misma edad, el mismo tiempo de evolución y una extensión de la neoplasia semejante; surgió entonces la necesidad de caracterizar grupos de tumores con comportamiento biológico similar, para así poder dar el tratamiento adecuado, se iniciaron entonces los sistemas de

estadificación clínica, uno de los mas recientes resulta ser la clasificación clínica basada en la clasificación de TNM (Tabla 1). Donde: T= tumor, N= ganglios linfáticos y M= metástasis. Existen 4 estadios cada uno de ellos comprende neoplasias con pronóstico semejante (Tabla 2)<sup>4</sup>.

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN TNM 1989**

**TUMOR**

Tx	TUMOR QUE NO ES POSIBLE VALORAR
T0	SIN EVIDENCIA DE TUMOR
Tis	CARCINOMA IN-SITU (INCLUYENDO ENFERMEDAD DE PAGET)
T1	TUMOR NO MAYOR DE 2 CM
T1a	MENOR DE 0.5 CM
	T1b DE 0.5 A 1 CM
	T1c DE 1 A 2 CM
T2	DE 2 A 5 CM
T3	TUMOR MAYOR DE 5 CM
T4	TUMOR DE CUALQUIER TAMAÑO CON EXTENSIÓN A LA PARED COSTAL (NO INCLUYE AL PECTORAL MAYOR)
T4b	EDEMA, ULCERA, O NÓDULOS SATÉLITE EN LA MISMA GLÁNDULA MAMARIA
T4c	CARACTERÍSTICAS DE T4a Y T4b
T4d	CARCINOMA DE TIPO INFLAMATORIO

**GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES**

Nx	GANGLIOS LINFÁTICOS NO VALORABLES
N0	SIN METÁSTASIS GANGLIONARES REGIONALES
N1	METÁSTASIS EN GANGLIOS AXILARES IPSILATERALES MÓVILES
N2	METÁSTASIS EN GANGLIOS AXILARES IPSILATERALES QUE FORMAN CONGLOMERADOS, O FIJOS A PLANOS PROFUNDOS
N3	METÁSTASIS EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS DE LA MAMARIA INTERNA IPSILATERALES

**METÁSTASIS A DISTANCIA**

Mx	METÁSTASIS A DISTANCIA NO DEMOSTRABLES
M0	SIN METÁSTASIS A DISTANCIA
M1	METÁSTASIS A DISTANCIA (INCLUYE GANGLIOS SUPRACLAVICULARES IPSILATERALES).

**TABLA 2. GRUPOS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA**

<u>ESTADIO</u>			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II			
II a	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II b	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III			
III a	T3	N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
III b	T4	N*	M0
	T*	N3	M0
IV	T*	N*	M1

\* = Cualquier estadio

Además del sistema TNM de estadificación clínica existen algunos otros sistemas de empleo menos frecuente como es el sistema local, regional y distante (LRD) que es menos complicado que el sistema TNM, se aplica en cualquier sitio, sin tomar en cuenta estructuras histológicas y el patrón de infiltración del tumor, tampoco considera el tamaño del tumor, la profundidad de la invasión, o el grado, datos que son muy importantes en el sistema TNM, sin embargo el sistema TNM brinda información mas precisa acerca del pronóstico, por ser un sistema mas detallado<sup>5</sup>.

A la par de la clasificación clínica, se comenzaron a buscar otros factores que permitieran predecir el comportamiento biológico del carcinoma de mama, entonces, se inició el empleo de sistemas de gradación histológica que al utilizarse con la estadificación clínica brindan un mejor índice pronóstico; no obstante, en algunos casos no existe concordancia entre el estadio clínico y la gradación histológica, como ejemplo podemos mencionar los casos de carcinoma de glándula mamaria asociados a embarazo, en los que algunos autores como Haagensen<sup>6</sup> afirman que es mas agresivo que en aquellos casos no asociados a embarazo, y los consideraba como casos inoperables e intratables, otros autores<sup>7</sup> indican que el comportamiento de éstos casos es idéntico a los grupos control sin embarazo, que solamente existe una

ligera disminución de la sobrevida que no es significativa estadísticamente, y que probablemente el problema principal en éstos casos se deba a el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de éstas pacientes. El carcinoma de glándula mamaria de tipo familiar también presenta controversia en cuanto a su comportamiento, ya que se presenta a edad mas temprana, con mayor frecuencia es bilateral, se decía que tenía una sobrevida mayor (especialmente cuando se presentaba de manera bilateral)<sup>8,9</sup>, sin embargo al estudiar la sobrevida a partir de la aparición del segundo primario, se determinó que ésta era igual que en los casos no familiares, la misma sobrevida se observa cuando existen dos primarios sincrónicos<sup>10</sup>. De tal manera que entre los factores morfológicos que se han utilizado en carcinoma de glándula mamaria se encuentran: Graduación histológica, tamaño, tipo histológico, angiogénesis intratumoral, el estado de los ganglios linfáticos, presencia de receptores de estrógenos y de progesterona, positividad para el anticuerpo Ki-67, tasa de proliferación, e índice medio de celularidad. Algunos otros factores de descripción mas reciente son el oncogen HER-2/neu, la presencia de catepsina-D, receptores de factores de crecimiento epidérmico, la proteína pS2, el gen nm23 y receptores de laminina.

Los pioneros de la gradación histológica fueron Greenough (1925), Patey y Scarff (1928), Haagensen (1933)<sup>11</sup>, Bloom y Richardson (1952)<sup>12</sup>, éstos últimos utilizaron el grado de diferenciación estructural (formación tubular), variabilidad del tamaño, forma y afinidad tintorial del núcleo, así como el número de mitosis, con los que se daba la estadificación histológica. Elston<sup>13</sup> modificó éste método de manera que las características de cada grupo fueran mas específicas para que pudieran ser constantes y reproducibles (Tablas 3 y 4).

TABLA 3. GRADUACIÓN HISTOLOGICA DE ELSTON

<u>CARACTERÍSTICA</u>	<u>VALOR</u>	
FORMACIÓN DE TÚBULOS		
EN LA MAYORÍA (>75%)	1	
CANTIDAD MODERADA (10-75%)		2
POCA O NINGUNA (<10%)	3	

PLEOMORFISMO CELULAR		
CÉLULAS PEQUEÑAS, REGULARES Y UNIFORMES	1	
INCREMENTO MODERADO DEL TAMAÑO Y ALGO DE VARIABILIDAD		2
GRAN VARIABILIDAD	3	
CUENTA MITÓTICA		
DEPENDE DEL TIPO DE MICROSCOPIO	1-3	

TABLA 4. CONTEO DE MITOSIS DEPENDIENDO DEL CAMPO

OBJETIVO	MYCROSCOPYO		
	LEITZ ORTHOLUX	NIKON LABAPHOT	LEITZ DIAPLAN
DIAMETRO DEL CAMPO (mm)	X25 0.95	X40 0.44	X40 0.63
AREA DEL CAMPO (mm <sup>2</sup> )	0.274	0.152	0.312
VALOR	CUENTA	DE	MITOSIS
1	0-9	0-5	0-11
2	10-19	6-11	12-22
3	>20	>12	>23

Para obtener el grado del tumor se suma el valor de cada categoría, así es que el resultado que se puede obtener es de 3 a 9. Los tumores con suma de 3-5 corresponden al grado 1 y son bien diferenciados, de 6-7 son moderadamente diferenciados, y de 8-9 son poco diferenciados, actualmente ésta es una de las formas de graduar mas aceptadas y utilizadas. Sin embargo hay quienes prefieren valorar aisladamente el índice mitótico, y el grado de diferenciación glandular. Uno de los inconvenientes de las gradaciones histológicas en las que se emplea como parámetro la formación de túbulos, es que solamente es aplicable a carcinoma canalicular infiltrante y a algunas de las variedades especiales, ya que no es útil para otros tumores, particularmente el carcinoma medular<sup>4</sup>. Otro problema grave de la graduación histológica, es la falta de reproducibilidad entre observadores.

En cuanto al tamaño del tumor se dice que el incremento del tamaño del tumor está relacionado con incremento de la probablidad de presentar metástasis linfáticas, así como incremento en la incidencia de recurrencia y muerte. Cuando no hay metástasis en ganglios axilares la

sobrevida a 5 años disminuye al incrementar el tamaño de la lesión, pacientes con tumores >1 cm tienen una supervivencia a 5 años de 98%, sin embargo al hacer el seguimiento más prolongado se incrementa el número de casos con recurrencia. Algunos autores no le dan tanto valor dado que tumores pequeños (<1.0 cm) tienen una incidencia alta de metástasis (22%) en ganglios axilares<sup>14</sup>, por otro lado se ha encontrado que carcinomas de gran tamaño, sin alguna otra característica de mal pronóstico pueden curarse mediante cirugía<sup>6</sup>.

También se ha empleado el tipo histológico de carcinoma de mama para evaluar su comportamiento biológico, se ha dicho que los carcinomas de tipo tubular, mucinoso, medular, adenóideo quístico y carcinoma secretor juvenil tienen mejor pronóstico que el carcinoma canalicular infiltrante común<sup>1,4,15</sup>. Simpson<sup>16</sup>, agrupa a los carcinomas de mama con mejor pronóstico bajo el nombre de: tipos histológicos especiales de carcinoma infiltrante, estos tumores tienen una incidencia aproximada del 20 al 30%, y se incluye al carcinoma tubular, al mucinoso, al medular, y al carcinoma lobulillar infiltrante. El carcinoma tubular probablemente sea el tipo más importante debido a su alta incidencia relativa (3 al 5% de los carcinomas infiltrantes) y a la certeza pronóstica, ya que los carcinomas con patrón tubular puro difícilmente tendrán metástasis a distancia, en trabajos recientes se ha dicho que cuando se ha hecho excéresis del tumor con un margen de 1 a 2 cm de tejido normal, no se requiere de terapia adyuvante. Otro tumor infiltrante con excelente pronóstico cuando se le encuentra de manera pura, es el carcinoma mucinoso, que tiene una incidencia de 2 a 4% de los carcinomas infiltrantes, y que tienen una supervivencia a 10 años entre el 66 y 99%. En lo general los carcinomas con tipo histológico especial son de bajo grado, una excepción es el carcinoma medular, cuando se aplican criterios rigurosos para su diagnóstico, se ha observado hasta un 92% de supervivencia libre de metástasis, aún cuando el tumor sea de gran tamaño, o haya metástasis ganglionares. El carcinoma lobulillar infiltrante tiene un pronóstico excelente a corto plazo, con supervivencia de 10 años en 90% de los casos, casi sin importar el estadio clínico en el que se encuentre, sin embargo después de este periodo existe falla del tratamiento adyuvante.

Los tipos histológicos de peor pronóstico son los carcinomas con metaplasia sarcomatosa y el carcinoma de tipo inflamatorio<sup>15</sup>.

Otras características morfológicas que se han estudiado pero cuya aplicación rutinaria no es frecuente, son: El índice medio de celularidad que se define como el porcentaje del volumen de la masa ocupada por células neoplásicas<sup>17,18</sup>, éste índice se correlaciona con la presencia de metástasis ganglionares, y el número de mitosis en 10 campos a seco fuerte. Van Diest<sup>19</sup> estudió las características nucleares y nucleolares en biopsias por aspiración con aguja fina de glándula mamaria y encontró que el número de nucleolos y la desviación estándar de las áreas nucleolares, resultaban ser los mejores índices pronósticos.

En la década de los 80's varios autores, entre ellos Brem<sup>20</sup> sugirieron que la densidad de angiogénesis intratumoral podría correlacionarse con el grado de agresividad, en varios estudios se ha demostrado la eficacia de éste dato morfológico como factor pronóstico, ya sea en carcinoma de ovario<sup>21</sup>, tumores sólidos y en carcinoma de glándula mamaria. Las hipótesis del por qué la angiogénesis se relaciona con el pronóstico de neoplasias son las siguientes: Un tumor primario altamente angiogénico, con una densidad microvascular intratumoral alta está mas propenso a dar metástasis de clones angiogénicas; por otro lado la medición de la angiogénesis puede indicar de manera indirecta el éxito de los tumores sólidos para la formación de su componente estromal. La densidad del lecho microvascular de un tumor, podría corresponder a la medición directa de la "ventana" vascular por la que las células neoplásicas pueden pasar para dar metástasis. Por último, si en realidad las células endoteliales juegan un papel activo para la presencia de metástasis, y si las células neoplásicas son mas pasivas de lo que se piensa, entonces la densidad microvascular intratumoral podría ser una medida de aquellos factores derivados del endotelio que intervienen en la presencia de metástasis<sup>22</sup>. En el caso de carcinoma de glándula mamaria se ha demostrado que en aquellos carcinomas con metástasis ganglionares o a distancia, tienen un conteo microvascular elevado (101 por X200 campos), en cambio en aquellos casos sin metástasis el conteo es bajo (45 por X200 campos). De tal manera que una mujer con

carcinoma canalicular infiltrante con metástasis ganglionares el conteo es significativamente mayor en comparación con los casos sin metástasis ganglionares, así mismo las pacientes con recidiva a distancia presentan una cuenta mayor que los casos con sobrevida libre de tumor. Estos valores son independientes de la ploidía, y de la fracción de la fase-S, pero se les a correlacionado con la invasión vascular peritumoral, se sugiere pues el empleo de ésta característica junto con otro parámetro para evaluar el pronóstico de las pacientes. Hay algunos inconvenientes para la evaluación de la angiogénesis, una es que recurre del empleo de inmunoperoxidasa (factor VIII) para identificar los vasos que serán evaluados, y por otro lado existen algunas condiciones en la que existe aumento del número de vasos de pequeño calibre, como es la inflamación, necrosis, y la esclerosis<sup>23</sup>.

Hasta el momento se han analizado aquellas características del tumor primario que se han encontrado con valor para el pronóstico, sin embargo una de las características morfológicas mas estudiadas y que ha recibido gran importancia como factor predictivo, y modulador del tratamiento es el estudio de la condición de los ganglios linfáticos en las pacientes con carcinoma de mama.

En un principio se consideraba de gran valor el estudiar a los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna de tal forma que cuando los cirujanos encontraban metástasis en dicha cadena seguían alguna de las siguientes conductas: 1) La paciente se consideraba como inoperable y era enviada a radioterapia; 2) se efectuaba disección radical de la glándula mamaria con disección de los ganglios linfáticos afectados; 3) La paciente era radiada antes de hacer la mastectomía; ésta conducta caótica para el tratamiento fue otro de los motivos para determinar el valor del estudio de las metástasis ganglionares. Desde los 50's se inició dicho estudio<sup>6</sup>, en el trabajo clásico de Haagansen se determinó que dentro de las características de mal pronóstico, y de inoperabilidad, se encontraban: La existencia de metástasis supraclaviculares, metástasis ganglionares axilares de 2.5 cm o mas de eje mayor, ganglios linfáticos fijos a planos profundos, y datos indirectos de metástasis ganglionares como: edema extenso de la piel de la glándula mamaria, y edema del

brazo. En 1977<sup>24</sup> se demostró que las metástasis son un factor para determinar al grupo de pacientes en riesgo de presentar fracaso del tratamiento quirúrgico y de morir con enfermedad diseminada, y que el tratamiento quirúrgico no mejoraba el pronóstico, por lo que se le consideró como un indicador para dar tratamiento con quimio terapia, y un factor pronóstico de la recurrencia local.

Otro dato estudiado es el nivel de las metástasis ganglionares axilares<sup>25</sup>, cuando se les encuentra en el nivel I (lateral inferior del pectoral menor), y II (detrás del pectoral menor) el pronóstico es semejante, y que en el caso de solo hallar en el nivel I, el pronóstico es parecido al de los casos sin metástasis, mientras que en el nivel III (ganglios medios y superiores al músculo), se consideró como un mejor factor para efectuar disección axilar completa; Barth<sup>26</sup> encontró datos semejantes, ya que en el nivel III disminuye la sobrevida y el periodo sin metástasis, sin embargo cuando se consideró el total de metástasis ganglionares, no se encontró diferencia entre los grupos I, II, y III.

También se ha demostrado<sup>27,28</sup> que en presencia de micrometástasis ganglionares (>2 mm) en el nivel ganglionar I las pacientes tienen una sobrevida parecida a la de los casos en los que no hay metástasis, y que el peor pronóstico se observa en aquellos casos en los que hay macrometástasis en el nivel ganglionar III. Se ha dicho que cuando existen recurrencia en los ganglios supraclaviculares ipsilaterales después de la mastectomía<sup>29</sup> la sobrevida es intermedia, entre los casos con recurrencias múltiples en piel y aquellos con nódulo único en piel, a su vez los casos con metástasis supraclaviculares ipsilaterales tienen mejor pronóstico que aquellos casos con recurrencia en la pared torácica. También se ha observado que el riesgo relativo de metástasis distales es menor en casos de metástasis ganglionares "clandestinas"<sup>30</sup>.

Carter<sup>31</sup> estudió la relación que existía entre el tamaño del tumor, metástasis ganglionares y sobrevida. El encontró que cuando el diámetro del tumor era mayor de 5 cm y metástasis ganglionares, la sobrevida fue de 45.5%, mientras que cuando el eje mayor era de 2 cm o menor y sin metástasis, la sobrevida se encontró de 96.3%. descubrió que el tamaño y las metástasis ganglionares tienen un valor predictivo independiente, pero que se potencian, de manera que al aumentar el

tamaño disminuye la sobrevida, independientemente de las metástasis ganglionares; y que al aumentar el número de ganglios con metástasis, disminuye la sobrevida, independientemente del tamaño. Otros autores<sup>32</sup> han estudiado la relación de las metástasis ganglionares y la invasión vascular, en donde se ha visto que si existe correlación, 69% de las pacientes con metástasis ganglionares, presentan invasión vascular, mientras que solo el 26% de los casos sin metástasis, presentan invasión vascular el hecho de encontrar invasión vascular en éstos casos, probablemente explique la presencia de metástasis a distancia años después de la mastectomía.

Con el incremento del uso de la mastografía se ha logrado diagnosticar carcinomas de glándula mamaria de manera temprana, con el resultado de un mayor número de pacientes sin metástasis ganglionares, por lo que el uso de variables alternativas con valor predictivo se hizo necesario, algunas de éstas variables son: La presencia de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona, poliploidía y la presencia de factores de crecimiento. Gracias al avance de la tecnología se han creado métodos para el estudio de éstos factores ya sea de manera cuantitativa o cualitativa (inmunohistoquímica, citometría de flujo, analizador de imágenes, etc.)

En el caso de pacientes sin metástasis ganglionares y sin RE tienen un peor pronóstico que los casos con RE<sup>33-37</sup>, Fisher y col.<sup>35</sup> dicen que no solamente valoran la sobrevida, y periodo sin enfermedad, sino que también valoran la forma de dar metástasis, ya que los casos con RE positivos tienen metástasis en piel y en hueso, mientras que los RE negativos tienen metástasis en vísceras y cerebro. De tal forma que se justifica la administración de quimioterapia a las pacientes con RE negativos<sup>36</sup>, ya que en éstos casos, aun cuando no hay prolongación de la sobrevida, sí existe un periodo mayor sin recurrencia de la enfermedad cuando se administra quimioterapia; también se ha visto que disminuye el número de fracasos con tratamiento quirúrgico<sup>38</sup>. Sin embargo se ha sugerido que los RE se relaciona mas cercanamente al crecimiento del tumor que a su potencial metastásico.

Este mismo autor<sup>36</sup> afirma que la presencia de RE correlaciona bien con el grado histológico. Existen algunos investigadores que aseguran que el valor pronóstico de los RE depende del tratamiento adyuvante administrado<sup>39</sup>, Cowen<sup>36</sup> por lo contrario, afirma que la terapia adyuvante por si sola, no tiene ningún efecto en la evolución del paciente. En varios trabajos del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, se ha demostrado que la recurrencia de la enfermedad ocurre en una proporción significativa en pacientes sin metástasis ganglionares, y dicen que la presencia de metástasis ganglionares no es un parámetro morfológico confiable para el pronóstico<sup>33</sup>.

A pesar de que la mayoría de los trabajos muestran una sobrevida prolongada en pacientes con carcinoma RE positivos, hay trabajos publicados en los que esto no sucede, se ha dicho que es altamente significativo para predecir sobrevida, y sobrevida libre de tumor, se sugiere que los RE sea utilizado con otras características como el grado nuclear, en cuyo caso el valor predictivo de ambos se incrementaría grandemente. El la mayor importancia que tiene el valorar RE es para predecir el máximo beneficio de la terapia adyuvante con tamoxifen<sup>14</sup>.

La tasa de proliferación y el contenido de ADN han sido implicados como valores predictivos importantes, con potencial de modular el tratamiento de los pacientes, su estudio se ha hecho por medio de citometría de flujo, un ejemplo es el trabajo de Hatschek<sup>40</sup> quien afirma que el nivel de fase-S tiene valor predictivo en carcinomas pequeños sin metástasis en cambio el valor predictivo de la ploidía es pequeño, Clark<sup>39</sup> demostró que las pacientes con tumores aneuploides tienen un periodo libre de enfermedad mas corto comparado con aquellos casos con tumores diploides, otro autor<sup>40</sup> demostró que no había relación entre la cantidad de ADN, y el estado de los ganglios linfáticos, y sugirió que el histograma de ADN brinda información pronóstica adicional entre las pacientes.

Gerdes en 1983 produjo el anticuerpo monoclonal Ki-67, el cual reacciona en contra de un antígeno nuclear asociado a proliferación nuclear, pues solamente es expresado en las fases G1, S, G2, y M de células que se reproducen continuamente, éste antígeno se encuentra

ausente en la fase G0; Lellé<sup>42</sup> estudió la presencia de éste anticuerpo en dos grupos de lesiones de glándula mamaria, no neoplásicas, y neoplásicas en éstas últimas encontró un mayor número de células con Ki-67, también estudió la relación entre el anticuerpo y las metástasis ganglionares, determinó que conforme aumenta el número de metástasis aumenta la fracción del crecimiento, por tanto tiene valor pronóstico y modulador del tratamiento. Dawson<sup>43</sup> también estudió la proliferación celular por medio del anticuerpo Ki-67, el anticuerpo PCNA/ciclina y analizador de imágenes, encontró que mediante ésta técnica se obtienen resultados comparables con los obtenidos por medio de citometría de flujo. Isola<sup>44</sup> estudió si había alguna relación entre la inmunoreactividad para Ki-67 y algunos factores morfológicos considerados con valor pronóstico, el encontró que al haber mayor inmunoreactividad, existía un conteo mitótico elevado, en cambio no hubo relación alguna con pleomorfismo nuclear, formación de túbulos o el estado de ganglios linfáticos. También determinó que las neoplasias aneuploides son las mas inmunoreactivas para Ki-67.

Entre los nuevos factores pronósticos se mencionan al oncogen HER-2/neu, a la catepsina D, y al receptor de factores de crecimiento epidérmico.

El oncogen neu se identificó por primera vez como el punto de mutación en ratas en las que se les inducían neuroblastomas, en el hombre este gen se conoce como HER-2 o erbB2, éste oncogen codifica una oncoproteína de 185 Kd (p185), que tiene morfología y función similar al receptor de factor de crecimiento epidérmico. La utilidad de éste oncogen radica en las consecuencias de la desregulación especialmente de la sobre expresión o amplificación del número de copias<sup>45</sup>. Alred no observó sobre expresión de éste gen en las lesiones hiperplásicas o displásicas de mama, sin embargo los encontró aumentado en 36% de casos con carcinoma canalicular in situ, en 77% de la subvariedad comedocarcinoma, y solamente en el 15% de los carcinomas infiltrantes<sup>46</sup>, con esto apoyan la hipótesis de que este gen tiene un papel mas importante en la iniciación que en la progresión del carcinoma canalicular de mama, así mismo la sobre expresión de HER-2 se asocia con algunas de las características de mal pronóstico.

Las catepsinas son un grupo de enzimas que escinden uniones internas de varias proteínas, una de éstas enzimas es la catepsina D. Algunas líneas celulares de carcinoma mamario al ser estimuladas con estrógenos producen catepsina D, parte de esta es secretada y el resto (60%) se acumula en lisosomas. Se dice que esta enzima participa en la patogénesis la invasión y metástasis del carcinoma mamario ya que digiere la membrana basal adyacente, y la matriz extracelular. También se ha observado que ésta proteína estimula el crecimiento de las células neoplásicas (Elledge). Se han efectuado trabajos en los que se ha demostrado una correlación fuerte entre la presencia de catepsina D y sobrevida libre de metástasis, Spyrtos<sup>47</sup> encontró que la sobrevida libre de tumor era menor en pacientes sin metástasis ganglionares pero con niveles elevados de catepsina, mientras que pacientes con metástasis ganglionares y niveles bajos de catepsina D tenían un mejor pronóstico.

Los factores de crecimiento epidérmico, al unirse mediante sus receptores de membrana (RFCE), estimulan el crecimiento en una gran variedad de células, se ha observado que promueve el crecimiento de células de carcinoma de mama en cultivo de tejidos, por lo que se creó la hipótesis de que la expresión de éstos receptores podría ser un reflejo de la capacidad de crecimiento del tumor, y por lo tanto de su comportamiento biológico, de hecho se ha observado que tiene una relación directa con recurrencia y sobrevida, ya que en casos en que se encuentran RFCE la sobrevida, y la sobrevida libre de enfermedad son mas cortas tanto en pacientes con y sin metástasis ganglionares. También se dice que la presencia de RFCE puede ser útil para predecir la respuesta con endócrinoterapia<sup>14</sup>.

Existen algunos otros factores que se han propuesto como con valor pronóstico en carcinoma de glándula mamaria éstos son las proteínas de choque térmico (heat), de las que se dice que pudieran ayudar a las células a sobrevivir cuando son expuestas al calor, toxinas, hipoxia o a privación nutricional. En algunos estudios se ha encontrado que al aumentar la cantidad de éstas proteínas se asocia a incremento del riesgo de recurrencia. La proteína pS2 cuya función se desconoce, también se ha empleado ya que la presencia de ésta se ha asociado a una sobrevida libre de enfermedad mas larga. La expresión del gen nm23

se encuentra aumentada hasta en 10 veces, en aquellas clonas de células que tienen menor capacidad de dar metástasis. Los receptores de laminina pudieran estar involucrados en la habilidad de las células neoplásicas para invadir la membrana basal y ser entonces el reflejo de su capacidad de dar metástasis, sin embargo en pacientes con carcinoma de mama se ha observado que al haber aumento de los receptores de laminina, existe disminución del 40% del riesgo de recurrencia. Las proteínas relacionadas con las haptoglobinas son comunes durante el embarazo, y en pacientes con carcinoma de glándula mamaria, en algunas series se ha observado que al elevarse éstas proteínas existía aumento del número de recurrencias tempranas en carcinomas de glándula mamaria en estadios I y II.

## OBJETIVO

Identificar cual o cuales son los parámetros morfológicos con valor pronóstico que sean útiles, reproducibles, que no se basen en tecnología complicada y sobre todo costosa; de modo que rutinariamente sean empleados en los informes de mastectomías, de manera que el oncólogo utilice el tratamiento adecuado para cada paciente.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron casos de carcinoma canalicular infiltrante de tipo usual, fueron divididos en dos grupos, uno de sobrevida larga con pacientes vivas y seguimiento de 3 o mas años, éstos casos se obtuvieron de los archivos clínicos de la unidad de oncología del Hospital General de México, se seleccionaron en un periodo de 3 años (1985-1988) 51 casos de mujeres con carcinoma infiltrante de glándula mamaria a quienes se les efectuó mastectomía radical modificada sin haber recibido previamente quimio ni radioterapia, con sobrevida mayor de 3 años. De éstos se eliminaron un total de 9 casos, 5 casos por corresponder a carcinomas lobulillares, un caso por tratarse de carcinoma canalicular de la variedad medular, y 3 casos se eliminaron por no contar con seguimiento clínico apropiado. Se estudió un total de 42 casos.

El segundo grupo de casos correspondió a aquellos en que la sobrevida hubiera sido menor de 3 años, se obtuvo de la revisión de un periodo de 23 años (1971-1994) de los archivos de patología postmortem, se encontraron 34 casos con carcinoma canalicular infiltrante de tipo común, de éstos casos 6 fueron eliminados, 4 de ellos debido a que el diagnóstico se efectuó en biopsias incisionales, o de metástasis en tejidos blandos, y posteriormente recibieron radio o quimioterapia; Otros dos casos fueron eliminados por haberse asociado con embarazo, por lo que se estudiaron un total de 28 casos, a 18 de ellos se les efectuó mastectomía radical modificada en el Hospital General de México S.S., en éstos casos se estudió tanto el material de la mastectomía previa, como el material de la autopsia. El resto de los casos correspondió a mujeres quienes no habían recibido tratamiento médico o quirúrgico antes de la muerte.

Fueron eliminados del estudio los casos en los que no se contó con bloques o laminillas, o no se hubiera tenido la certeza del seguimiento clínico. Cada uno de los casos fueron estudiados por un patólogo (AAV), y por un residente de patología (NOUU), del Hospital General de México S.S. En cada uno de los casos se evaluó macroscópicamente: Tamaño del tumor primario y bordes de la lesión, estos datos fueron obtenidos de los informes de patología o del protocolo de autopsia.

Microscópicamente se estudiaron por medio de un microscopio bicabezal: presencia de macrometástasis (aquellas que median > 2 mm), calificadas como presentes o ausentes, presencia de necrosis y fibrosis en el tumor que fueron clasificadas como leve (+), moderada (++), y severa (+++); la formación de estructuras tubulares, grado nuclear, y el grado mitótico fueron evaluadas según la clasificación de Elston (vease introducción); las características de invasión vascular es decir la presencia de trombos tumorales o células neoplásicas en el espesor de la pared vascular que estuvieran endotelizadas, invasión al pezón o a piel, invasión perineural, y la extensión de células neoplásicas al tejido periganglionar, todos estos factores morfológicos solo fueron consignadas como presentes o ausentes; en cuanto a los bordes de la lesión se estudió si eran infiltrantes o empujantes.

Todos éstos datos fueron evaluados estadísticamente mediante el análisis de sobrevida, por el método de riesgos proporcionales de Cox, para determinar cual de éstas características tendría significancia. Una vez identificadas las características con significancia estadística en relación con la sobrevida, se les dio un valor determinado por el grado de significancia, con éstos valores se efectuó una suma de valores y posteriormente se comparó la suma de valores del grupo de sobrevida larga y el de sobrevida corta, se analizó mediante la prueba de T de Student<sup>48</sup>.

## RESULTADOS

En los 42 casos de carcinoma canalicular infiltrante de tipo usual con sobrevida larga, la edad de presentación varió de 18 a 76 años, con una media de 51 años, la mayor frecuencia de presentación fue en la 5ª y 6ª décadas de la vida. De los casos incluidos 3 tuvieron seguimiento de 3 años, 4 casos con seguimiento de 4 años, solamente un caso tuvo seguimiento de 21 años, el resto de los casos se siguieron en un periodo de 5 a 7 años. El tamaño de la lesión iba de 10 a 100 mm, con un promedio de 39.1 mm, en cuanto a las características macroscópicas y microscópicas, los resultados se encuentran consignados en la tabla 1.

En el grupo de sobrevida corta la edad de presentación varió de 27 a 68 años, con un máximo de presentación en la 5ª década de la vida, con un promedio de presentación de 45 años. El tiempo de evolución fue de 2 meses a 3 años, con promedio de sobrevida de 17 meses. En dos de los casos hubo asociación con otro tipo de neoplasia: un carcinoma basocelular del dorso de la nariz, y el otro fue un tumor de células de la granulosa. En 27 de los 28 casos se encontraron metástasis sistémicas además de metástasis ganglionares. El tamaño de la lesión iba de 15 a 160 mm, en promedio 70.5 mm; el resto de las características macroscópicas y microscópicas están consignadas en la tabla 2.

El análisis estadístico de las características macroscópicas y microscópicas determinó cual de éstas resultaba útil para el pronóstico del comportamiento biológico del carcinoma de glándula mamaria, con los siguientes resultados:

### NECROSIS

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
NO	18	5	13
LEVE	33	10	23
MODERADA	13	8	5
ABUNDANTE	6	5	1
TOTAL	70	28	42

p < 0.0107  
Savage: 0.0055

FIBROSIS

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
NO	7	1	6
LEVE	16	7	9
MODERADA	28	13	15
ABUNDANTE	19	7	12
TOTAL	70	28	42

p < 0.6261  
Savage: 0.6371

FORMACIÓN DE ESTRUCTURAS TUBULARES

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
GRADO I	7	1	6
GRADO II	27	9	18
GRADO III	36	18	18
TOTAL	70	28	42

p < 0.1050  
Savage: 0.1035

GRADO NUCLEAR

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
GRADO 1	9	0	9
GRADO 2	33	11	22
GRADO 3	28	17	11
TOTAL	70	28	42

p < 0.0028  
Savage: 0.0025

GRADO MITÓSICO

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
GRADO 1	37	10	27

GRADO 2	17	12	5
GRADO 3	16	6	10
TOTAL	70	28	42

p < 0.0020

Savage: 0.0014

INVASIÓN VASCULAR

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
NO	33	11	22
SI	37	17	20
TOTAL	70	28	42

p < 0.05

Savage: 0.03

INVASIÓN A PIEL O A PEZÓN

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
NO	66	26	40
SI	4	2	2
TOTAL	70	28	42
PERDIDOS	0,00	0,00	0,00

p < 0.1153

Savage: 0.1442

INVASIÓN PERINEURAL

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
NO	49	23	26
SI	21	5	16
TOTAL	70	28	42

p < 0.3561

Savage: 0.2615

EXTENSIÓN PERIGANGLIONAR

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
NO	46	17	29
SI	24	11	13
TOTAL	70	28	42

p < 0.0211

Savage: 0.0190

MACROMETÁSTASIS

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
NO	32	3	29
SI	27	18	9
TOTAL	59	21	38
PERDIDOS	11	7	4

p < 0.0000

Savage: 0.0000

TIPO DE BORDES

	TOTAL	MUERTAS	VIVAS
Infiltrantes	51	21	30
Empujantes	19	7	12
TOTAL	70	28	42

p < 0.2528

Savage: 0.2474

Las características morfológicas con valor estadístico mayor de 0.05 fueron: presencia de macrometástasis, grado mitótico, grado nuclear, extensión periganglionar, necrosis e invasión vascular. Mientras que la formación de estructuras tubulares, la fibrosis, la invasión a piel, la invasión perineural, la manera de infiltrar y el tamaño del tumor, no tuvieron significancia. Con éstos resultados se efectuó una calificación dándole un valor a cada dato morfológico de acuerdo con su significancia estadística:

Tabla 5. ESCORE DE VALORES MORFOLÓGICOS.

Características morfológicas	Aus	PRE	SEN	TE	Total	
Macrometástasis	0		10		10	
Extensión periganglionar	0		4		4	
Invasión vascular	0		2		2	
			GI	GII	GIII	
Grado mitótico (SBR)	0	3	6	9	9	
Grado Nuclear (SBR)	0	2	4	6	6	
			leve	mod	inten	
Necrosis	0	2	3	4	4	
Total					35	

Abreviaturas: Aus: Ausentes; GI: Grado I; GII: Grado II; GIII: Grado III; mod: moderado; inten: intenso.

Con éste escore se calificaron los grupos de sobrevida larga y corta. En el grupo de sobrevida larga el promedio de la calificación con éste escore fue de 15.16+- 6.77, mediana: 15, moda: 13.

En el grupo de sobrevida corta el promedio de la calificación con éste escore fue 26.75+-3.42; mediana: 27; moda: 26.

Se le aplicó la prueba de T de Student al promedio de ambos grupos y se encontró una  $p < 0.000001$ . Con estos resultados podemos concluir que en aquellos casos cuyo resultado sea menor o igual a 15.16 tendrán una sobrevida mayor de 3 años, mientras que en los casos en que el resultado sea de 26.75 o mas, tendrán una sobrevida corta (menor de 3 años).

## DISCUSIÓN

En la literatura existe un gran número de artículos en los que se estudian características morfológicas que puedan tener utilidad en el pronóstico de pacientes con carcinoma canalicular infiltrante, sin embargo en un trabajo reciente<sup>49</sup> se encontró diferencia racial en la sobrevida de carcinoma de mama en el área metropolitana de Detroit, mujeres afro-americanas jóvenes tuvieron peor pronóstico comparadas con mujeres blancas, esta diferencia es mas importante durante los primeros 4 años después del diagnóstico. Por otro lado en la literatura no existen estudios de los factores pronósticos morfológicos en población mestiza mexicana, es por esto que se justifica efectuar un estudio ésta población.

En 1985 se efectuó una conferencia de desarrollo de consenso de las instituciones nacionales de salud en E.U.A. en ella se indicaba que el estado de los ganglios linfáticos, así como la presencia de receptores de estrógenos eran los indicadores pronósticos mas importantes, durante los años siguientes los receptores de estrógeno y progesterona seguían siendo útiles con respecto a la eficacia del tratamiento pero su utilidad para el pronóstico decreció<sup>50</sup>. En un artículo de Rosen en que se estudiaron pacientes en estadio I y II, se determinó que los factores histológicos mas importantes eran: tamaño del tumor primario, número de metástasis ganglionares axilares, carcinomas poco diferenciados, presencia de émbolos tumorales linfáticos, invasión de vasos sanguíneos, e infiltrado linfoplasmocitario intenso al rededor del tumor<sup>51</sup>. Otros trabajos coincidían en que no solamente el estado de los ganglios linfáticos y los receptores de estrógenos y progesterona tenían valor para el pronóstico por lo que en 1990 otra reunión de las instituciones de salud de E.U.A. se llevó a cabo y se informó que los factores pronósticos que se debían incluir eran: tamaño de la lesión, presencia de receptores de estrógeno y progesterona, así como el grado nuclear y el tipo histológico<sup>50</sup>. En este trabajo hemos demostrado que en las pacientes mexicanas con carcinoma canalicular infiltrante de glándula mamaria, al igual que en

los trabajos antes mencionados los factores de riesgo son la presencia de macrometástasis ( $p < 0.0000$ ), el grado mitótico ( $p < 0.001$ ), grado nuclear ( $p < 0.002$ ), extensión periganglionar de la lesión ( $p < 0.01$ ), necrosis ( $p < 0.01$ ) e invasión vascular ( $p < 0.03$ ).

A pesar de que en varios trabajos del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project, se ha demostrado que la recurrencia de la enfermedad ocurre en una proporción significativa en pacientes sin metástasis ganglionares, y que para este grupo la presencia de metástasis ganglionares no es un parámetro morfológico confiable para el pronóstico<sup>33</sup>, para muchos autores la presencia de metástasis ganglionares sigue siendo uno de los factores más importantes para predecir el comportamiento de esta lesión<sup>23,25,27-31, 50,52-55</sup>, por otro lado no hay signos o pruebas que predigan con certeza la presencia de metástasis ganglionares<sup>56</sup> por lo que algunos afirman que mientras no exista tal prueba, la disección ganglionar deberá seguir efectuándose en mastectomías, y aun en cirugías conservadoras en los casos de carcinomas operables<sup>57,58</sup>.

En un trabajo reciente<sup>59</sup> en el que se empleó la "linfadenectomía centinela", técnica en la que se estudia cuidadosamente los ganglios linfáticos axilares a los que drenan en primer lugar el carcinoma mamario, se encontró que mediante esta técnica se incrementa la certeza para la estadificación, ya que detecta mejor a los ganglios linfáticos con micrometástasis. Las macrometástasis<sup>27</sup> son aquellas que midieran más de 2 mm de eje máximo, se ha demostrado que en casos con micrometástasis (<2 mm) en el nivel ganglionar I presentaron sobrevida del 94%, pero al haber macrometástasis en el mismo nivel la sobrevida disminuía drásticamente (62%), esto se observa sobre todo durante los primeros 6 años de sobrevida, sin embargo al prolongar el seguimiento esta diferencia disminuye hasta ser igual, esto ocurre a los 12 años de sobrevida. Nuestros resultados apoyan el hecho de que la presencia de macrometástasis representa un parámetro de mal pronóstico así como la presencia de infiltración neoplásica de los tejidos periganglionares.

El grado histológico de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) ha sido empleado ampliamente entre patólogos y oncólogos, los tres parámetros que evalúa han sido motivo de múltiples estudios, y los resultados obtenidos son diversos, por lo que muchos autores recomiendan se siga estudiando para poner en claro cual de las variables tiene valor predictivo, y es reproducible<sup>16</sup>.

Algunos estudios han analizado los tres componentes del grado histológico, Parl y Dupont encontraron que la formación tubular era el mejor indicador de buen pronóstico, mientras que el grado mitótico era el mejor indicador de mal pronóstico, otros autores<sup>52</sup> han determinado que la característica histológica mas útil para determinar mal pronóstico es el grado mitótico, mientras que la formación de túbulos y el grado nuclear tienen influencia significativa en la recurrencia y muerte por carcinoma de mama. En otro trabajo<sup>60</sup> se encontró que el pleomorfismo nuclear era el factor mas importante puesto que en casos con gran pleomorfismo, la incidencia de la recurrencia era hasta de 209% mas frecuente que en casos con poco pleomorfismo. Le Doussal<sup>54</sup> también encontró que la diferenciación ductoglandular fue la de menor valor predictivo, y que el grado nuclear y mitótico eran los de mayor significado estadístico. Al igual que en éstos trabajos nosotros hemos encontrado que de los tres parámetros del Índice de Elston, el grado mitótico y el grado nuclear son los que tienen mayor significado estadístico.

En cuanto a la importancia del conteo de mitosis, hay múltiples estudios que confirman su valor para el pronóstico, ya que en neoplasias malignas los índices de proliferación altos se asocian con un peor pronóstico y poca respuesta a la radioterapia o a la quimioterapia, que aquellas neoplasias con índice bajo<sup>61</sup>. A pesar de que existen algunos métodos laboriosos para medir actividad proliferativa de un tumor, la mas antigua, rápida, sencilla y barata es el conteo de mitosis en cortes histológicos<sup>62</sup>, es por ésta razón que el grado mitótico continúa siendo uno de los parámetros mas importantes para el pronóstico.

El valor pronóstico de la invasión de vasos linfáticos o sanguíneos por células neoplásicas ha sido cuestionado, mientras algunos estudios demuestran que la invasión vascular se relaciona con una menor supervivencia independientemente de otras variables, algunos otros autores<sup>63-65</sup> no han podido reproducir estos resultados, esto puede estar reflejando el hecho de que la identificación de la invasión vascular es difícil, especialmente cuando no se emplean técnicas para evidenciar estructuras vasculares. En un trabajo reciente Lee<sup>66</sup> demostró que la invasión de vasos linfáticos y sanguíneos peritumorales es un factor histológico importante para predecir la recurrencia de la enfermedad, así mismo las pacientes experimentan un peor pronóstico con supervivencia corta. En el análisis de multivarianza la presencia de invasión vascular fue la variable para el pronóstico más importante para el tiempo de recurrencia, solamente el grado mitótico se aproximó a su grado de significancia. Cuando éstos autores analizaron por separado la invasión de los vasos sanguíneos de los linfáticos, encontraron que aun por separado seguían teniendo valor para el pronóstico. La presencia de trombos tumorales en vasos adyacentes al tumor primario pueden reflejar un incremento para presentar metástasis sistémicas ocultas. La discrepancia de resultados de varios trabajos solo pone de manifiesto la dificultad para diagnosticar la invasión vascular, ya que puede ser confundida por artificios como es la retracción del tejido, y acompañando procesos inflamatorios y fibrosis, por lo que algunos recomiendan el empleo de inmunoperoxidasa para la identificación de éstas estructuras (anticuerpos en contra del factor VIII, y de antígenos A, B y H). En este trabajo encontramos que la invasión vascular tiene valor pronóstico, sin embargo el valor de p fue de los más elevados, probablemente se deba a que no empleamos de otros métodos para mostrar la invasión vascular.

En la revisión de artículos que efectuamos, solamente hay uno<sup>67</sup> en el que se valoró la presencia de necrosis en el tumor primario, en este trabajo se evaluaron 30 características morfológicas para determinar cual de estas era la de mayor valor pronóstico, con el

análisis de multivarianza se determinó que el estatus de los ganglios linfáticos axilares correlacionaba poderosamente con la supervivencia, el otro dato con valor estadístico correspondió a la necrosis del tumor ( $p < 0.01$ ), al igual que este trabajo, nosotros encontramos que la presencia de necrosis tiene valor para el pronóstico, éste es un parámetro poco estudiado y valdría la pena efectuar más estudios para determinar su valor dentro del pronóstico de carcinoma de mama.

En este estudio el tamaño del tumor primario no resultó con significancia estadística, esto puede explicarse debido a que tumores pequeños ( $< 1.0$  cm) tienen una incidencia alta de metástasis (22%) en ganglios axilares<sup>14</sup>, por otro lado se ha encontrado que carcinomas de gran tamaño, sin alguna otra característica de mal pronóstico pueden curarse mediante cirugía<sup>6</sup>, también hay que considerar que este estudio es retrospectivo, y probablemente la medición del tamaño del tumor no fueron consignadas correctamente. Seidman<sup>68</sup> analizó cuidadosamente la manera de medir la masa tumoral y determinó que para aquellos tumores pequeños (menores de 3 cm) solamente se debería medir el componente infiltrante sin tomar en cuenta las áreas con carcinoma intraductal de la periferia, obviamente la medición debe hacerse ayudándose del microscopio de luz, midiendo al tumor de ésta manera se predice mejor la presencia de metástasis ganglionares axilares. Para aquellos tumores mayores de 3 cm la medición macroscópica es adecuada.

Al sistema SBR se le critica que del 50 al 60% de los casos corresponden al grado II, en donde no existe una separación clara entre buen y mal pronóstico, un grupo de trabajo en un esfuerzo de resolver éste problema modificó el sistema de modo que se abolió la formación de túbulos, y se crearon 5 subdivisiones basados en pleomorfismo nuclear, y la presencia de mitosis, se demostró que con el sistema SBR modificado era mejor para predecir supervivencia libre de tumor en pacientes con y sin metástasis ganglionares<sup>14</sup>. Parl y DuPont<sup>69</sup> también demostraron que el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y el grado histológico al ser empleados

en conjunto, brindan una predicción del tiempo de recurrencia o la muerte mas certera. Fuster<sup>70</sup> encontró que dentro de los parámetros mas importantes para pronosticar la sobrevida a 5 y 10 años se encuentran: la afección de ganglios linfáticos, infiltración a piel, grado TNM, y el índice SBR, de hecho ellos seleccionaron parámetros que fueron colocados en orden de discriminación de resolución para calcular el "índice de pronóstico individualizado" que aparentemente brinda mayor certeza para la sobrevida a 5 y 10 años. En uno de los trabajos de Baak<sup>17</sup> los parámetros morfológicos mas importantes fueron el índice de actividad mitótica, el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos, aún cuando se consideró a la actividad mitótica el parámetro mas importante para el pronóstico, la combinación de los tres en un índice pronóstico multivariado, tiene aún mas significado pronóstico. Otra modificación que ha sufrido éste sistema es en la que se emplea el grado histológico combinado con el tamaño de la lesión, y con el estado de los ganglios linfáticos, se le conoce como índice pronóstico de Nottingham, y según los autores que lo crearon, ha demostrado ser reproducible<sup>71</sup>. Le Doussal<sup>54</sup> encontró que de los parámetros del índice de SBR, los que tenían significado estadístico eran el grado nuclear y el mitótico, cuando se consideraron éstos en el sistema SBR modificado, resultaban ser mejores parámetros para la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida en general, con una mejor evaluación individual. Nuestros resultados concuerdan con los trabajos antes mencionados en el sentido de que varios de los parámetros morfológicos deben ser empleados para aumentar la certeza del pronóstico, en nuestro trabajo al conjuntar los seis parámetros con significado estadístico (macrometástasis, grado mitótico, grado nuclear, infiltración periganglionar, necrosis e invasión vascular) y comparar los resultados de los grupos de sobrevida larga y corta, se encuentra una diferencia estadística significativa de  $p < 0.000001$ . Pensamos que en aquellos casos cuyo resultado sea menor o igual a 15.16 tendrán una sobrevida mayor de 3 años, mientras que en los casos en que el resultado sea de 26.75 o mas, tendrán una sobrevida corta (menor de 3 años).

En los casos en los que no se encuentran metástasis ganglionares se ha sugerido el empleo de la siguiente tabla, en la que se conjuntan varios parámetros morfológicos y parámetros obtenidos con técnicas especiales<sup>14</sup>:

Tabla 6  
RIESGO DE RECURRENCIA DE CARCINOMA DE MAMA, DE ACUERDO CON FACTORES PRONÓSTICOS ESTABLECIDOS Y EXPERIMENTALES.

FACTOR	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Grado nuclear	I	II, III
Tipo histológico	tubular, papilar, medular	todos los demás
Receptores estrogénicos	positivos	negativos
Tamaño del tumor	<1 cm	>1 cm
Ploidía del ADN	diploide	aneuploide
Fase-S	baja	alta
Catepsina D	baja	alta
Oncogen HER-2	baja expresión	alta expresión
Receptor de FCE	bajo	alto
^p S2□	alta	baja

Mucho se ha dicho acerca de la falta de reproducibilidad de los parámetros morfológicos para el pronóstico, sin embargo estamos de acuerdo con aquellos autores<sup>54,72</sup> que empleando estos parámetros rigurosamente los han encontrado reproducibles. Por lo que se sugiere que como en cualquier otra metodología, se aprenda y aplique de manera estricta<sup>35</sup>.

### CONCLUSIONES.

1. En casos de mujeres mexicanas con carcinoma canalicular de glándula mamaria los factores mas importantes para el pronóstico son: la presencia de macrometástasis, grado mitótico, grado nuclear, infiltración al tejido periganglionar e invasión vascular.
2. Para poder contar con un sistema de gradación con valor pronóstico confiable, se requiere incluir varios de los parámetros morfológicos que hasta la fecha se han valorado de manera individual, a pesar de que hacen falta mas estudios para determinar cuales son éstos parámetros, parece ser que los mas constantes hasta el momento son: El estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor, grado mitótico, grado nuclear, e invasión vascular.
3. Estamos de acuerdo con aquellos que afirman que los parámetros de graduación histológica no se han empleado adecuadamente<sup>49</sup>, y que éstos pueden llegar a ser reproducibles<sup>16,49</sup>.
4. Los datos morfológicos que tuvieron valor predictivo en éste trabajo deben formar parte de la rutina de informe de mastectomías, de hecho la Association of directors of anatomic and surgical pathology, los incluye como parte del informe de carcinoma de mama<sup>73</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rosai J: Breast. en: Ackerman's surgical pathology. Washington DC: The Mosby company. 1989:1193-1268.
2. Tenorio GF: Epidemiología del carcinoma mamario, en: Patología mamaria. México: Academia Mexicana de cirugía 1989:25.
3. Ituarte IY: Patología quirúrgica de la glándula mamaria. Experiencia de 15 años en el Hospital General de México. 1991:13-20 (Tesis).
4. Tavassoli FA: General considerations; en: Pathology of the breast. USA: Elsevier. 1992:25-62.
5. Henson DE, Ries L, Shambaug EM: Survival results depend on the staging system. *Semin Surg Oncol* 1992; 8:57-61.
6. Haagensen CD, Stout AP: Carcinoma of the breast: Criteria of operability. *Ann Surg* 1943;859-870, 1032-1051.
7. Petrek JA, et al: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67:869-872.
8. Holleb AI, Farrow JH: The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. *Surg Gynecol Obstet* 1962;115:65-71.
9. Albano WA, Recabaren JA, Lynch HT, et al: Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer* 1982;50:360-363.
10. Anderson DE, Badzioch D: Survival in familial breast cancer patients. *Cancer* 1986;58:360-365.
11. Haagensen CD: Disease of the breast. *Am J Cancer* 1959;19(285):133-522.
12. Bloom HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 599 have been followed for 15 year. *Br J Cancer* 1957;9:359-377.
13. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathol* 1991;19:403-410.
14. Elledge RM, McGuire WL, Osborne K: Prognostic factors in breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(3):244-253.
15. Gallager HS: Pathologic types of breast cancer: Their prognoses. *Cancer* 1984;53:623-629.
16. Simpson JF, Page DL: Prognostic value of histopathology in the breast. *Semin Oncol* 1992; 19(3):254-262.
17. Baak JPA, Van Dop H, Kurver PHJ, Hermans JO: The value of morphometry to classic prognostication in breast cancer. *Cancer* 1985; 56:374-382.
18. Ambros RA, Trosts RC: Cellularity in breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1990;93:98-100.

19. Van Diest PJ, et al: Prognostic value of nucleolar morphometric variables in cytological cancer specimens. *J Clin Pathol* 1990;43:157-159.
20. Brem S, Cotran R, Foljman J: Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:347-356.
21. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ: Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 1995; 147:33
22. Weidner N: Intratumor microvessel density as prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995; 147(1):9-19.
23. Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, Wiley BD, Haetly GJ, Silverman ML: Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Path* 1992; 23:755-761.
24. Donegan WL: The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977;39:533-538.
25. Berg JW: The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8:776-778.
26. Barth RJ, et al: Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 1991;126:574-577.
27. Huvos AG, Huter RVP, Berg JW: Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971;173(1):44-46.
28. Ludwig :Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancer. *Lancet* 1990;335:1565-1568.
29. Fentiman IS, et al: The significance of supraclavicular fossa node recurrence after radical mastectomy. *Cancer* 1986;57:908-910.
30. Friedman S, et al: Importance of tumor cells in axillary node sinus margins ("clandestine" metastases) discovered by serial sectioning in operable breast carcinoma. *Acta Oncol* 1988;27(5):483-487.
31. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
32. Martin SA, Pérez-Reyes N, Mendelson G: Angioinvasion in breast carcinoma. An immunohistochemical study of factor VIII-related antigen. *Cancer* 1987; 59:1918-1922.
33. Cook T, et al: Possible test for selection systemic therapy in early cancer of the breast. *Br J Surg* 1980; 67:747-750.
34. Samaan NA, et al: Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1981;47:554-560.
35. Fisher B, et al: Relative worth of estrogen progesterone receptors of prognosis and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognoses in node negative breast cancer patients: Findings from

the national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-06. *L Clin Oncol* 1988;6: 1076-1087.

36. Cowen N, et al: Aestrogen receptor in breast cancer: Prognostic studies using a new immunohistochemical assay. *Histopathol* 1990;17:319-325.

37. Fisher B, et al: A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):473-478.

38. Fisher B, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320 (8):479-484.

39. Clark MG, et al: Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA cytometry. *N Engl J Med* 1989;10:627-633.

40. Fallenius GA, et al: Predictive values of nuclear DNA content in breast cancer in relation to clinical and morphologic factors. A retrospective study of 227 consecutive cases. *Cancer* 1988;62:521-530.

41. Hatschek T, et al: Cytometric characterization and clinical course of breast cancer diagnosed in population-based screening program. *Cancer* 1989;64:1074-1081.

42. Lellè JP, et al: The correlation of growth fractions with histologic grading and lymph node status in human mammary carcinoma. *Cancer* 1987;59:83-88.

43. Dawson EA, Norton AJ, Weinber SD: Comparative assessment of proliferation and DNA content in breast carcinoma by image analysis and flow cytometry. *Am J Pathol* 1990;136(5):1115-1124.

44. Isola JJ, et al: Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma. Comparison of Ki-67 immunohistochemical study, DNA flow cytometric analysis, and mitotic count. *Cancer* 1990;65:1180-1184.

45. Anderson TJ: C-erb-2 oncogene in breast cancer: The right target or a decoy?. *Hum Pathol* 1992; 23(9):971-973.

46. Allred C, Clark GM, Molina R, Tandon AK, Schnitt SJ, Gilchrist KW, Osborne CK, Tormey DC, McGuire WL: Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992;23(9):974-979.

47. Spyrtos F, Brouillet JP, De Freeno A, et al: Cathepsin-D: An independent prognostic factor for metastasis of breast cancer. *Lancet* 1989;2:1115-1118.

48. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics. 1991; *CA* 1991; 42: 19-38.

49. Simon MS, Severson RK: Racial differences in survival of female breast cancer in the Detroit metropolitan area. *Cancer* 1996;77(2):308-314.
50. Page DL: Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991;15(4):334-349.
51. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S: Pathological prognostic factors in stage I (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) and stage II (T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>) breast carcinoma: A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239-1251.
52. Russo J, Frederick J, Ownby HE, Fine G, et al: Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1987;88:123-131.
53. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American college of surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-2924.
54. Le Doussal V, Tubiana Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M: Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff- Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 1989;64:1914-1921.
55. Donegan WL: Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 1992, 70(6) Suppl: 1755-1764.
56. Kinne D: Controversies in primary breast cancer management. *Am J Surg* 1993; 166: 502-508.
57. Fentiman IS, Mansel RE: The axilla: Not a no-go zone. *Lancet* 1991; 337: 221-222.
58. Fentiman IS, Hayward JL: Axillary node dissection in breast carcinoma. *Lancet* 1992;340: 245-246.
59. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL: Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222(3): 394-401.
60. Rank F, Dombernowsky P, Bang JNC, Vestergaard PB, Keiding N: Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma. A regression analysis of prognostic factors in low risk carcinomas from a multicentric trial. *Cancer* 1987;60:1299-1305.
61. Tannock IF: Tumour growth and cell kinetics, in: Tannock IF, Hill RP (eds): *The basic science of oncology*. Oxford, England, Pergamon Press. 1987.
62. Baak JPA: Mitosis counting in tumors. *Hum Pathol* 1990;21(7):683-685.
63. Sears HF, Janus C, Levy W, et al: Breast cancer without axillary metastases: Are there high risk biologic subpopulations? *Cancer* 1982;50: 1280-1827.

64. Gilchrist KW, Gould VE, Hirschl S, Imbriglia JE, Patchefsky AS, Penner DW, Pickren J, Schwartz IS, Wheeler JE, Barnes JM, Mansour EG: Interobserver variation in the identification of breast carcinoma in intramammary lymphatics. *Hum Pathol* 1982;13:170-172.
65. Bilik R, Mor C, Wolloch Y, et al: Histopathologic high risk factors influencing the prognosis of patients with early breast cancer. (T1N0M0). *Am J Surg* 1986;151:460-464.
66. Lee AKC, DeLellis RA, Silverman ML, Heatly GJ, Wolfe HJ: Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8:1457-1465.
67. Willner JK, Kiricuta IC, Kolbl O: Beeinflusst der primar tumor die prognose bei lokoregionarem rezidiv nach mastektomie wegen mammakarzinom?. *Strahlenther-Onkol.* 1995;171(1):18-28.
68. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC: Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75(1):65-71.
69. Parl FF, Dupont WD: A retrospective cohort study of histologic risk factors in breast cancer patients. *Cancer* 1982; 50: 2410-2416.
70. Fuster E, García-Vilanova A, Narbona B, Romero R, Llombart-Bosch A: A statistical approach to an individualized prognostic index (IPI) for breast cancer survivability. *Cancer* 1983; 52: 728-736.
71. Todd JH, Dowle C, Williams MR, et al: Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1987;56: 489-492.
72. Contesso G, Mouriessse H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D, Rouëse J: The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer. A study of 1 010 patients, uniformly treated at the institute Gustave Roussy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1378-1386.
73. Association of anatomic and surgical pathology. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995; 104:614-619.