

11201
15



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

"FACTORES HISTOPRONOSTICOS EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS CON CARCINOMA DE MAMA"

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
A N A T O M O P A T O L O G O
P R E S E N T A :
DRA. LILIANA ISABEL LUNA GARCIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

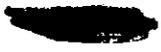
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. O.D.



MEXICO, D. F.

284472

2000





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

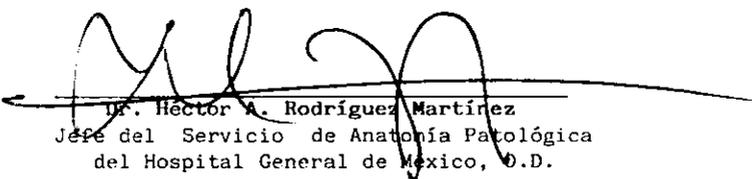


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

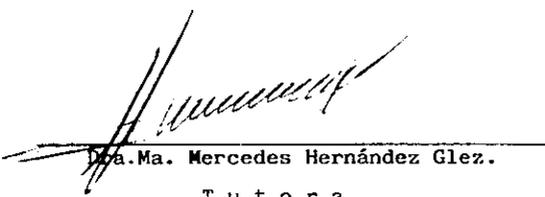
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

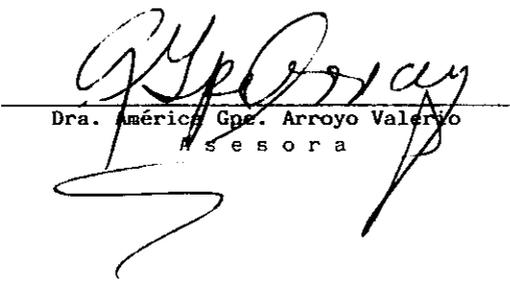


Dr. Héctor A. Rodríguez Martínez
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica
del Hospital General de México, D.D.



Dra. Ma. Mercedes Hernández Glez.

T u t o r a



Dra. América Gne. Arroyo Valerio
asesora

México, D.F., Julio de 1999.

A Isa, ejemplo vivo de fortaleza
y amor incondicional.

A mi padre por su apoyo, amor y
confianza.

A mi hermano y hermanas.

A Lucio y al ser que pronto llegará.

A mis maestros, amigos y compañeros
del Hospital General de México.

FACTORES HISTOPRONOSTICOS EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS CON CARCINOMA DE MAMA

INTRODUCCION

En Estados Unidos de Norteamérica se estima que el 12.5% de la población padecerá de cáncer en algún momento de su vida, del que el 3.5% fallece anualmente (1).

El carcinoma de la glándula mamaria es la segunda neoplasia más frecuente en las mujeres mexicanas: representa el 17.1% de todos sus cánceres (2) con una incidencia de 18.3% por cada 100 000 habitantes, superado sólo por el carcinoma cervicouterino. Fue el responsable de 12 671 defunciones registradas en el país entre 1990 y 1994 (3). El grupo de -- edad más afectado es el de 40 a 44 años con una edad promedio de presentación de 48 años (2).

Se registran dos grandes grupos de pacientes mayores y menores de 50 años, los que corresponden básicamente a mujeres pre y posmenopáusicas. Con respecto a la edad al momento del diagnóstico, se ha dicho que el carcinoma de mama en mujeres de 35 años de edad o menores se comporta más agresivamente, con periodos más cortos de sobrevida y un riesgo significativamente mayor de recurrencia y de metástasis a distancia cuando se le compara con pacientes de mayor edad (4); por otro lado, algunos estudios han mostrado una expectativa de supervivencia similar en mujeres jóvenes (menores de 35 años) que en pacientes de mayor edad (5).

Además de la edad se han descrito otros factores de predicción de supervivencia para el cáncer de mama, entre los que se encuentran:

Tamaño: El diámetro del tumor primario tiene una buena correlación con la incidencia de metástasis ganglionares y la tasa de supervivencia (6,7). El tamaño tumoral es uno de los dos criterios para la definición de carcinoma mamario mínimo, la cual incluye a todos los carcinomas in situ sin tomar en cuenta el tamaño y a los carcinomas invasores de un centímetro o menos de diámetro.

Tipo citoarquitectónico: Las variantes morfológicas del carcinoma canalicular invasor con pronóstico más favorable son: el carcinoma tubular, el carcinoma cribiforme, el carcinoma medular, el carcinoma mucinoso puro, el carcinoma papilar, el carcinoma adenoideoquístico y el carcinoma secretor (8,9). Una variante de carcinoma lobulillar (y a veces del canalicular) asociada con un pronóstico extremadamente malo es el carcinoma con células en anillo de sello; el carcinoma inflamatorio también es de mal pronóstico. Tumores que anteriormente se consideraban más agresivos que el carcinoma canalicular sin patrón específico pero que actualmente muestran sólo una pequeña diferencia en la tasa de supervivencia son el carcinoma epidermoide, el carcinoma metaplásico y el carcinoma con características neuroendócrinas.

Grado microscópico: Los dos sistemas utilizados más ampliamente a través de los años para la gradación microscópica del carcinoma

de mama son el de Bloom y Richardson (10) y el de Black (11), el primero basado en las características arquitectónicas y el segundo en el grado de atipia nuclear. Elston hizo una modificación del sistema de Bloom y Richardson con la premisa de que tanto la arquitectura como la citología se correlacionan con el pronóstico y añadió la evaluación de la actividad mitótica (12). En este esquema, el grado se obtiene mediante la suma de puntos para: la formación tubular, el pleomorfismo nuclear y la cuenta de mitosis, a cada uno de los cuales se le asigna 1, 2 ó 3 puntos. Es to resulta en una suma total de 3 a 9 puntos; si se obtiene un total de 3 a 5 puntos se interpreta como un carcinoma grado I, de 6 a 7 puntos co mo carcinoma grado II y de 8 a 9 puntos como carcinoma grado III. Este sistema de gradación histológica ha mostrado ser convincente y reproduci ble (13).

Necrosis del tumor: Se ha asociado con una incidencia mayor de metástasis ganglionares y tasas de sobrevida menores (14); generalmen te se presenta en tumores de alto grado histológico.

Tipo de márgenes: Los tumores con bordes infiltrantes tienen un peor pronóstico que los que los presentan romos; este criterio también se aplica en los carcinomas bien circunscritos además del medular (15).

Reacción del estroma: A excepción del carcinoma medualr, se ha encontrado que los tumores sin reacción inflamatoria en la periferia presentan menos metástasis ganglionares y presumiblemente tienen mejor pronóstico (16).

Invasión linfática: Se ha asociado con un aumento en el ries

go de recurrencia (17). La invasión a vasos sanguíneos muestra una correlación alta con el tamaño del tumor, el grado histológico, el tipo de tumor, las metástasis ganglionares, el desarrollo de metástasis a distancia y peor pronóstico (9, 18, 19).

Invasión del pezón: Se ha informado mayor incidencia de metástasis axilares (20); la invasión de la piel de la mama se ha asociado con disminución de la tasa de supervivencia (21).

Presencia de receptores de estrógenos y progesterona: Algunos autores han concluido que la positividad de éstos receptores se relaciona con un periodo libre de enfermedad mayor que si no los hubiera (22). En la literatura se establece que la mayoría de las jóvenes cursan frecuentemente con estados negativos para receptores hormonales (23,24). Singetary (25) informa que entre el 79 y 95% de los tumores en mujeres mayores de 65 años tienen receptores estrogénicos positivos.

Metástasis en ganglios linfáticos axilares: Es uno de los factores pronósticos más importantes (27); se agrupan en: negativos, uno a tres ganglios positivos y cuatro o más ganglios positivos.

Carcinoma in situ: La cantidad de carcinoma in situ correlaciona con la incidencia de multicentricidad e indirectamente con la probabilidad de invasión oculta (28).

Positividad para marcadores moleculares: Se han asociado a un peor pronóstico (22): c-erb-B2, p53 y el estudio sobre genética celular a través de los genes BRCA1, BRCA2 y catepsina D.

El estudio del ADN por medio de la ploidía y de la fase S ha

mostrado altos índices de fase S en pacientes jóvenes en relación con pacientes mayores (26).

En nuestro medio no se han llevado a cabo estudios para evaluar los parámetros histológicos en carcinomas mamarios de mujeres jóvenes, por lo que se desconoce el comportamiento biológico en pacientes estudiadas y tratadas en un hospital general.

OBJETIVO

Conocer las características histológicas de los carcinomas mamarios en un grupo de mujeres menores de 35 años y compararlas con un grupo control de mujeres mayores de 35 años de edad estudiadas en el Hospital General de México (HGM) para evaluar la existencia de diferencias entre ambos.

HIPOTESIS

Los hallazgos histopatológicos en los carcinomas de mama en mujeres menores de 35 años tendrán características de mayor agresividad que los estudiados en pacientes de mayor edad.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 50 casos de carcinoma mamario en mujeres menores de 35 años identificados y proporcionados por médicos del servicio de Oncología del HGM quienes en conjunto con médicos radiólogos del mismo hospital efectuaron un trabajo independiente. Dichos casos no debían

mostrado altos índices de fase S en pacientes jóvenes en relación con pa
cientes mayores (26).

En nuestro medio no se han llevado a cabo estudios para eva-
luar los parámetros histológicos en carcinomas mamarios de mujeres jóve-
nes, por lo que se desconoce el comportamiento biológico en pacientes -
estudiadas y tratadas en un hospital general.

OBJETIVO

Conocer las características histológicas de los carcinomas -
mamarios en un grupo de mujeres menores de 35 años y compararlas con un
grupo control de mujeres mayores de 35 años de edad estudiadas en el Hos-
pital General de México (HGM) para evaluar la existencia de diferencias
entre ambos.

HIPOTESIS

Los hallazgos histopatológicos en los carcinomas de mama en
mujeres menores de 35 años tendrán características de mayor agresividad
que los estudiados en pacientes de mayor edad.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 50 casos de carcinoma mamario en mujeres meno-
res de 35 años identificados y proporcionados por médicos del servicio -
de Oncología del HGM quienes es conjunto con médicos radiólogos del mis-
mo hospital efectuaron un trabajo independiente. Dichos casos no debían

mostrado altos índices de fase S en pacientes jóvenes en relación con pacientes mayores (26).

En nuestro medio no se han llevado a cabo estudios para evaluar los parámetros histológicos en carcinomas mamarios de mujeres jóvenes, por lo que se desconoce el comportamiento biológico en pacientes estudiadas y tratadas en un hospital general.

OBJETIVO

Conocer las características histológicas de los carcinomas mamarios en un grupo de mujeres menores de 35 años y compararlas con un grupo control de mujeres mayores de 35 años de edad estudiadas en el Hospital General de México (HGM) para evaluar la existencia de diferencias entre ambos.

HIPOTESIS

Los hallazgos histopatológicos en los carcinomas de mama en mujeres menores de 35 años tendrán características de mayor agresividad que los estudiados en pacientes de mayor edad.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 50 casos de carcinoma mamario en mujeres menores de 35 años identificados y proporcionados por médicos del servicio de Oncología del HGM quienes es conjunto con médicos radiólogos del mismo hospital efectuaron un trabajo independiente. Dichos casos no debían

mostrado altos índices de fase S en pacientes jóvenes en relación con pa
cientes mayores (26).

En nuestro medio no se han llevado a cabo estudios para eva-
luar los parámetros histológicos en carcinomas mamarios de mujeres jóve-
nes, por lo que se desconoce el comportamiento biológico en pacientes --
estudiadas y tratadas en un hospital general.

OBJETIVO

Conocer las características histológicas de los carcinomas -
mamarios en un grupo de mujeres menores de 35 años y compararlas con un
grupo control de mujeres mayores de 35 años de edad estudiadas en el Hos-
pital General de México (HGM) para evaluar la existencia de diferencias
entre ambos.

HIPOTESIS

Los hallazgos histopatológicos en los carcinomas de mama en
mujeres menores de 35 años tendrán características de mayor agresividad
que los estudiados en pacientes de mayor edad.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 50 casos de carcinoma mamario en mujeres meno-
res de 35 años identificados y proporcionados por médicos del servicio -
de Oncología del HGM quienes es conjunto con médicos radiólogos del mis-
mo hospital efectuaron un trabajo independiente. Dichos casos no debían

contar con el antecedente de quimio y/o radioterapia previas a la mastectomía radical. Un grupo control de 50 casos de carcinoma mamario en mujeres mayores de 35 años se obtuvo del archivo de Patología Quirúrgica del HGM con iguales criterios de exclusión. Se revisaron al microscopio las laminillas de cada uno de los 100 casos en forma simultánea por el investigador y el tutor, sin conocer la edad ni el diagnóstico de cada uno. - De cada caso se emitió un diagnóstico histológico y se evaluaron los siguientes parámetros:

- Tamaño del tumor: en centímetros, de las tres dimensiones lineales.

- Presencia o ausencia de:

* metástasis ganglionares

* invasión vascular-linfática

* células neoplásicas en el lecho quirúrgico

* células neoplásicas en el borde quirúrgico

* carcinoma in situ

- Número de ganglios linfáticos positivos, en caso de haberlos.

- Grado histológico: según la clasificación de Bloom y Richardson modificada (12) (Tabla 1).

- Necrosis e inflamación: leve, moderada o grave con una, dos ó tres cruces respectivamente.

- Tipo histológico: canalicular, lobulillar, mixto (canalicu

TABLA 1. GRADACION MICROSCOPICA DEL CARCINOMA DE GLANDULA MAMARIA

Formación de túbulos

- 1 punto: Formación tubular en más del 75% del tumor
- 2 puntos: Formación tubular en 10% a 75% del tumor
- 3 puntos: Formación tubular en menos del 10% del tumor

Pleomorfismo nuclear

- 1 punto: Núcleos con mínima variación en tamaño y forma
- 2 puntos: Núcleos con variación moderada en tamaño y forma
- 3 puntos: Núcleos con variación marcada en tamaño y forma

Cuenta de mitosis

- 1 punto: 0 a 5 mitosis por campo a 40x
- 2 puntos: 6 a 10 mitosis por campo 40x
- 3 puntos: más de 11 mitosis por campo a 40x

INTERPRETACION:

- 3 a 5 puntos: Grado I o bien diferenciado
- 6 a 7 puntos :Grado II o moderadamente diferenciado
- 8 a 9 puntos:Grado III o poco diferenciado

Histopathology 19: 403-410, 1991.

lar y lobulillar) u otros.

No se evaluaron criterios como tipo de márgenes, invasión de la piel mamaria o del pezón y presencia de receptores de estrógenos y progesterona y de marcadores moleculares.

Los datos obtenidos se analizaron con las pruebas de t de student no pareada y χ^2 .

RESULTADOS

Se conformaron dos grupos de estudio: el grupo A constituido por pacientes menores de 35 años y el grupo B con mayores de 35 años de edad (Tabla 2).

- Tamaño del tumor: El promedio para el grupo A fue de 4.6 x 3.5 x 2.5 cm. y para el grupo B de 4.5 x 3.1 x 2.1 cm. El valor de p fue de 0.5

- Metástasis ganglionares: Fueron positivas en 29 casos de ambos grupos (58%), negativas en 17 (34%) y 18 (36%) respectivamente y desconocidas en 4 (8%) y 3 (6%) en cada grupo. De los casos positivos se estudiaron en promedio 21 ganglios en el grupo A y 17 en el grupo B ($p=0.06$), de los cuales resultaron positivos en promedio 13 en el grupo A y 7 en el grupo B ($p=0.003$)

- Necrosis: En el grupo A, en 9 (18%) la necrosis fue de +++, en 16 (23%) de ++ y en 24 (48%) de +; uno de los casos no la presentó. En el grupo B fue, en el mismo orden, 8 (16%), 23 (46%) y 19 (38%); $p= 0.4$

lar y lobulillar) u otros.

No se evaluaron criterios como tipo de márgenes, invasión de la piel mamaria o del pezón y presencia de receptores de estrógenos y progesterona y de marcadores moleculares.

Los datos obtenidos se analizaron con las pruebas de t de student no pareada y χ^2 .

RESULTADOS

Se conformaron dos grupos de estudio: el grupo A constituido por pacientes menores de 35 años y el grupo B con mayores de 35 años de edad (Tabla 2).

- Tamaño del tumor: El promedio para el grupo A fue de 4.6 x 3.5 x 2.5 cm. y para el grupo B de 4.5 x 3.1 x 2.1 cm. El valor de p fue de 0.5

- Metástasis ganglionares: Fueron positivas en 29 casos de ambos grupos (58%), negativas en 17 (34%) y 18 (36%) respectivamente y desconocidas en 4 (8%) y 3 (6%) en cada grupo. De los casos positivos se estudiaron en promedio 21 ganglios en el grupo A y 17 en el grupo B ($p=0.06$), de los cuales resultaron positivos en promedio 13 en el grupo A y 7 en el grupo B ($p=0.003$)

- Necrosis: En el grupo A, en 9 (18%) la necrosis fue de +++, en 16 (23%) de ++ y en 24 (48%) de +; uno de los casos no la presentó. En el grupo B fue, en el mismo orden, 8 (16%), 23 (46%) y 19 (38%); $p= 0.4$

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

-Inflamación: En un caso del grupo A no se encontró inflamación; en ese grupo 4 casos presentaron +++ (8%), 20 tuvieron ++ (40%) y 25 casos + (50%). En el grupo B mostraron +++ 10 casos (20%), ++ 25 casos (50%) y + 15 (30%). $p=0.06$

- Invasión vascular linfática: Estuvo presente en 22 casos - del grupo de menores de 35 años (44%) y en 8 (16%) del grupo control. $p=0.004$

- Tumor en el lecho quirúrgico: Se encontró en 7 (14%) del grupo A y en 4 casos (8%) del grupo B. Se ignoró en 20 (40%) y en 25 -- (50%) respectivamente. $p=0.7$

- Tumor en bordes quirúrgicos: No se conoció en 30 casos - (60%) del primer grupo y en 27 (54%) del grupo control. Estuvo presente en 2 (4%) y en 5 (10%) respectivamente; $p=0.5$

- Carcinoma in situ (Componente intraductal extenso): Estuvo presente en 30 casos (60%) del grupo A y en 33 (66%) del grupo B. - $p=0.7$

- Grado histológico: Se hizo un promedio de los tres parámetros conocidos y se obtuvo: 6.54 para el grupo de menores de 35 años y - 6.0 para el de mayores. Esta cifra se interpreta como carcinomas moderadamente diferenciados o grado II. $p=0.052$

- Tipo histológico: En el grupo A se encontraron 43 casos de carcinoma canalicular (86%), 4 lobulillares (8%), dos mixtos (4%) y uno de tipo adenoideoquístico (2%). En el grupo B: 47 canaliculares (94%) y 3 lobulillares (6%), sin haber diferencia significativa.

TABLA 2. R E S U L T A D O S

VARIABLE	MUJERES - 35	MUJERES + 35	p
Tamaño	4.6x3.5x2.5 cm	4.5x3.1x2.1 cm	NS
Metástasis			
Positivas	29	29	NS
	13/21	7/17	.003/.06
Negativas	17	18	NS
Desconocidas	4	3	NS
Necrosis			NS
0	1	0	
+	24	19	
++	16	23	
+++	9	8	
Inflamación			NS
0	1	0	
+	25	15	
++	20	25	
+++	4	10	
Ca in situ			NS
Presente	30	33	
Ausente	20	17	
Gradación histológica			.052
Formac. tubular	2.1	2.04	NS
Grado nuclear	2.26	2.12	NS
Indice mitótico	2.16	1.86	NS
Invasión linfática			.004
Presente	22	8	
Ausente	28	42	
Tumor en lecho qx			NS
Presente	7	4	
Ausente	23	21	
Desconocido	20	25	
Tumor en bordes qx			NS
Presente	2	5	
Ausente	18	18	
Desconocido	30	17	
Tipo histológico			NS
Canalicular	43	47	
Lobulillar	4	3	
Mixto	2	0	
Otros	1	0	

DISCUSION

El tamaño de la neoplasia en este estudio se refirió en centímetros tomando en cuenta las tres dimensiones de la masa tumoral. En el estudio de Nixon (4) arbitrariamente se dividió la medida en tercios y en centímetros cúbicos para clasificar los casos en T1 y T2 y su evaluación final fue de tumores mayores o menores de tres centímetros. En nuestro estudio todos los carcinomas midieron más de tres centímetros y al igual que en la publicación citada, este criterio no fue significativo.

En el artículo de Rosen (5) ni el grado histológico ni la reacción inflamatoria tuvieron significancia estadística, al igual que en nuestros resultados. Sin embargo, en la literatura se refiere un valor de p de 0.001 para el grado histológico 3 (4). Es de interés hacer notar que los valores obtenidos de p para cada variable de la gradación histológica individualmente no fueron significativos (Tabla 2), pero el valor de p en la suma de promedios se considera dudoso (0.052).

Nixon y otros autores (14,16,17,28) reportan p significativa para la necrosis, la presencia de componente intraductal extenso, la reacción inflamatoria mononuclear y la invasión vascular linfática. Con los resultados de nuestro estudio se concluye que únicamente la invasión linfática tiene diferencia estadística entre los dos grupos analizados.

La presencia de metástasis ganglionares no mostró tener valor estadístico, al igual que en lo citado en la literatura (4). No obs-

tante, al analizar el número de ganglios linfáticos con metástasis sí hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

La ausencia o presencia de células neoplásicas en el lecho y los bordes quirúrgicos tampoco fue significativa; probablemente la cantidad de datos desconocidos (más de la mitad de los casos) haya hecho a estas variables no valorables.

CONCLUSIONES

Las mujeres jóvenes (menores de 35 años de edad) con diagnóstico de carcinoma de mama y mastectomizadas del HGM presentan prácticamente las mismas características histopatológicas que las mujeres mayores.

Con el análisis estadístico se concluye que las únicas variables con diferencia estadísticamente significativa son la invasión vascular linfática y el número de ganglios linfáticos con metástasis.

Se hace necesario ampliar el número de casos para que el grado histológico pueda analizarse adecuadamente.

Es conveniente hacer un análisis de sobrevida y recurrencia a largo plazo y obtener el riesgo relativo con respecto a predictores - como los estudiados en este trabajo.

tante, al analizar el número de ganglios linfáticos con metástasis sí hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

La ausencia o presencia de células neoplásicas en el lecho y los bordes quirúrgicos tampoco fue significativa; probablemente la cantidad de datos desconocidos (más de la mitad de los casos) haya hecho a estas variables no valorables.

CONCLUSIONES

Las mujeres jóvenes (menores de 35 años de edad) con diagnóstico de carcinoma de mama y mastectomizadas del HGM presentan prácticamente las mismas características histopatológicas que las mujeres mayores.

Con el análisis estadístico se concluye que las únicas variables con diferencia estadísticamente significativa son la invasión vascular linfática y el número de ganglios linfáticos con metástasis.

Se hace necesario ampliar el número de casos para que el grado histológico pueda analizarse adecuadamente.

Es conveniente hacer un análisis de sobrevida y recurrencia a largo plazo y obtener el riesgo relativo con respecto a predictores - como los estudiados en este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris JR, Lippman ME, Veronesi V: Breast cancer. *N Eng J Med* 327: 319-328, 1992.
2. Compendio del Registro histopatológico de neoplasias en México. DGE-SSA. 1993-1996.
3. INEGI, 1990-1994.
4. Nixon AJ et al: Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12: 888-894, 1994.
5. Rosen AP et al: Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg* 199:133-142, 1984.
6. Carter CL et al: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181-187, 1989.
7. Russo J et al: Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol* 88: 123-131, 1987.
8. Dawson PJ et al: The pathologic findings of breast cancer in patients surviving 25 years after radical mastectomy. *Cancer* 50: 2131-2138, 1982.
9. Kister SJ et al: Re-evaluation of blood vessel invasion as a prognostic factor in carcinoma of the breast. *Cancer* 19: 1213-1216, 1966.
10. Blomm HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1 409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 11: 359-377, 1957.

11. Black MM et al: Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristic of the primary tumor. *Cancer* 36: 2048-2055, 1975.
12. Elston CW, Ellin IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. Experience from a large study with long term follow-up. *Histopathology* 19: 403-410, 1991.
13. Frierson HF Jr et al: Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Blomm and Richardson histologic grading scheme for ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 103: 195-198, 1995.
14. Gilchrist KW et al: Tumor necrosis is a prognostic predictor for early recurrence and death in lymph node-positive breast cancer. A 10-year follow-up study of 728 Eastern Cooperative Oncology Group patients. *J Clin Oncol* 11: 1929-1935, 1993.
15. Carter CL et al: Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10-year survival in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 2: 39-46, 1978.
16. Fisher ER et al: Types of tumor lymphoid response and sinus histiocytosis. *Arch Pathol Lab Med* 107: 222-227, 1983.
17. Davis BW et al: Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastases. *Hum Pathol* 16: 1212-1218, 1985.
18. Lee AKC et al: Lymphatic and blood vessel invasion in breast carcinoma. A useful prognostic indicator? *Hum Pathol* 17: 984-987, 1986.
19. Wertheim U, Ozzello L: Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 4: 543-549, 1980.

20. Pinder SE et al: Pathological prognostic factors in breast cancer III. Vascular invasion. Relationship with recurrence and survival in a large study with long term follow-up. *Histopathology* 24: 41-47, 1994.
21. Sears HF et al: Breast cancer without axillary metastases. Are there high-risk biologic subpopulations? *Cancer* 50: 1820-1827.
22. Fernández MJ et al: Correlación entre el grado histológico y la expresión de proteína p53, HER2/neu y receptores hormonales en el carcinoma de mama. *Patología* 36 (3): 191-196, 1998.
23. Winchester D: Breast cancer in young women. *Surg Clin North Am* 76: 279-287, 1996.
24. Busch E et al: Patterns of breast cancer cure in elderly. *Cancer* 78: 101-111, 1996.
25. Singletary S et al: Breast cancer in elderly. *Ann Surg* 218: 667-671, 1993.
26. Albain KS et al: Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 16: 35-42, 1994.
27. Hutter RVP: The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer* 46: 961-976, 1980.
28. Lash RH et al: Prognostic significance of the proportion of intraductal and infiltrating ductal carcinoma in women treated by partial mastectomy. *Surg Pathol* 3: 47-58, 1990.