



11217.
243
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

**FACTORES DE RIESGO PARA METASTASIS AXILARES EN
CANCER MAMARIO ETAPA CLINICA I Y II**

T E S I S D E P O S T G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

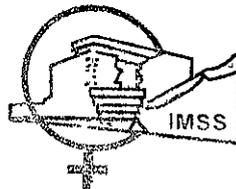
P R E S E N T A :

Alejandro Romano Gómez

ASESOR: DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS



MÉXICO, D.F.



2002

**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGD. "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS**

**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).

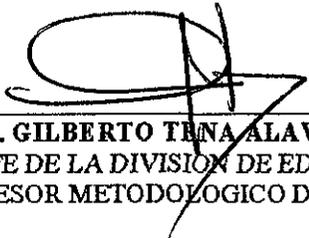
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

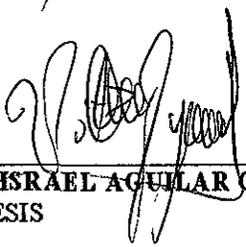
FACTORES DE RIESGO PARA METASTASIS AXILARES EN CANCER MAMARIO ETAPA CLINICA I Y II



DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE
DIRECTOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. GILBERTO TENA ALAVEZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
ASESOR METODOLOGICO DE LA TESIS



DR. URBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS
TUTOR DE TESIS



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION -
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
SUMMARY	6
INTRODUCCION	7
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	17
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	22
TABLAS Y GRAFICAS	23
BIBLIOGRAFIA	26

AGRADECIMIENTOS

Toda creación es fruto de la libre iniciativa, llega a su término sostenida por el sentimiento de independencia.

- ◇ A Dios por permitirme vivir.
- ◇ A mis padres por su ejemplo y apoyo en esta etapa de mi formación.
- ◇ A mis maestros por sus enseñanzas.

RESUMEN

Romano GR, Aguilar-Gallegos UI. FACTORES DE RIESGO PARA METASTASIS AXILARES EN CANCER MAMARIO ETAPA CLINICA I Y II. HGO LCA.

INTRODUCCION: El cáncer de la glándula mamaria ocupa en nuestros días un lugar preponderante a nivel mundial como causa de enfermedad y muerte entre el sexo femenino. El número de ganglios axilares positivos es de extraordinaria importancia como factor pronóstico en casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, recidiva, velocidad de la recidiva y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos. La presencia de algún ganglio positivo disminuye la supervivencia al 25%, el 64.5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 86.5% con cuatro o más.¹ La presencia de metástasis se correlaciona con la existencia de invasión vascular peritumoral y con las dimensiones del tumor.

OBJETIVO: Validar los factores pronósticos del tumor con la presencia de metástasis ganglionares axilares en nuestra población con cáncer de mama etapa clínica I y II.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio transversal en el servicio de Oncología Mamaria del Hospital de Ginecología y Obstetricia "LCA" del 30 julio al 30 septiembre 2001, se incluyeron 164 pacientes con cáncer de mama en etapa clínica I ó II, que se les había realizado mastectomía radical (Halsted o modificada) o cirugía conservadora para el tratamiento del cáncer de mama en el Hospital de Gineco Obstetricia LCA. y que hayan sido tratadas en el periodo de 1995 a 2000. Se excluyeron las pacientes con cáncer de mama etapa clínica 0, III ó IV, o aquellas pacientes con etapa I ó II tratadas solamente con tumorectomía o fuera de la unidad. Los datos fueron obtenidos del expediente clínico. Se consideró como variable dependiente la presencia de metástasis ganglionar, como variables independientes el tamaño del tumor primario, SBR, grado de diferenciación, tipo histológico, infiltración linfática e infiltración vascular, y como variables de control: edad de la paciente y etapa clínica. El análisis estadístico consistió en calcular la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la T de Student para las variables cuantitativas. Así mismo se realizó un análisis de correlación de Pearson; un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. También se calculó la razón de momios (RM) y el 95% de intervalo de confianza.

RESULTADOS: Se estudiaron 164 pacientes con una media de edad de 55.2 años (rango de 26 a 88 años). En promedio se diseccionaron 17.4 ganglios por paciente (rango 0-43), de los cuales la media con metástasis fue de 2.9 (rango 0-32). Solamente 2 factores fueron predictores de metástasis ganglionar axilar: la infiltración linfática positiva y la localización del tumor primario en el cuadrante superior y externo, los demás factores no obtuvieron significancia estadística.

CONCLUSIONES: La infiltración linfática positiva y la localización en cuadrante superior externo de la mama son factores indicadores de metástasis ganglionar axilar y se deben considerar como riesgo para ello.

SUMMARY

Romano GR, Aguilar-Gallegos UL. FACTORS OF RISK FOR AXILLARY METASTASIS IN CANCER MAMMARY STAGE CLINICAL I AND II. HGO LCA.

INTRODUCTION: The cancer of the gland mammary squatter in our days a preponderant place at world level as illness cause and death among the feminine sex. The number of positive axillary ganglion is of extraordinary importance like factor presage in cases of carcinoma infiltrante tried with mastectomy. The survival, relapse, speed of the relapse and failure of the treatment, they are correlated with the number of positive axillary ganglion. The presence of some positive ganglion diminishes the survival to 25%, 64.5% of them with one to three positive ganglion and 86.5% with four or more. The metastasis presence is correlated with the existence of invasion vascular peritumoral and with the size of the tumor.

OBJECTIVE: To validate the factors presage of the tumor with the presence of metastasis ganglionar in our population with cancer of mamma stage clinical I and II.

MATERIAL AND METHODS: It was carried out a traverse study in the service of Mammary Oncology of the Hospital of Ginecobstetricia "LCA" of the 30 July to the 30 September 2001, 164 patients were included with mamma cancer in stage clinical I or II that have been carried out radical mastectomy (Halsted or modified) or conservative surgery for the treatment of the mamma cancer in the Hospital of Gineco obstetrics No. 4. and that they have been been in the period from 1995 to 2000. They were excluded patient with cancer of mamma clinical stage 0, III or IV, or those patients with stage I or II that have only talked to tumorectomia or that they have been treated outside of the unit. The data were obtained of the clinical file. Considers as dependent variable the presence of metastasis ganglionar, as independent variables the size of the primary tumor, Scarff-Bloom-Richardson (SBR), differentiation grade, histological type, lymphatic infiltration and vascular infiltration, and as variables of control age of the patient and clinical stage. The statistical analysis consisted on calculating the exact test of Fhiser for the qualitative variables and the student T for the quantitative variables. Likewise one carries out an analysis of correlation of Pearson; a value of $p < 0.05$ it was considered statistically significant. It also calculated the momios reason (RM) and 95% confidence interval.

RESULTS: 164 patients were studied with a stocking of 55.2 year-old age (range of 26 to 88 years). The average 17.4 ganglion were dissected for patient (range 0-43), of which the stocking with metastasis was of 2.9 (range 0-32). Only 2 factors were predictors of metastasis axillary ganglionar: the positive lymphatic infiltration and the localization of the primary tumor in the superior and external quadrant, the other factors didn't obtain statistical significancy

SUMMATIONS: The positive lymphatic infiltration and the localization in external superior quadrant of the mamma are indicative factors of metastasis ganglionar and they should be considered as risk for it.

INTRODUCCION

El cáncer de la glándula mamaria ocupa en nuestros días un lugar preponderante a nivel mundial como causa de enfermedad y muerte entre el sexo femenino. En algunos países toma gran importancia por sus altas tasas de incidencia mientras en otros lugares se presenta en forma más esporádica. Sin embargo, es un tipo de cáncer que, de detectarse en forma temprana, es curable. En todo el mundo se hacen esfuerzos importantes para detener su avance, para encontrar una cura más efectiva, para detectarlo en forma más temprana. En las dos últimas décadas, la incidencia de cáncer mamario en México ha ido en aumento. El cáncer en general se presenta actualmente como la segunda causa de muerte en nuestro país y aproximadamente el 6% de las defunciones por cáncer corresponden al mamario, ocupando el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer, pero el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres. Se considera hoy que al año 2010 habrá una tasa de mortalidad de 13 por 100,000 mujeres adultas y cerca de 4,500 defunciones por año por esta causa en México.

En el mundo se presentan alrededor de 570,000 casos nuevos por año y se estiman un millón de nuevos casos para el año 2000. Sin embargo, no es México un país con la mayor incidencia de cáncer mamario. Solamente en los Estados Unidos se calculan 200,000 casos nuevos por año y 40,000 defunciones anuales por esta causa; actualmente la American Cancer Society predice que una de cada 8 mujeres padecerá cáncer mamario durante su vida.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente después del cáncer de cervix de la población femenina mexicana, y representa entre el 23%-28% de todos los tumores incidentes, si se exceptúa el cáncer de piel no melanoma. Su incidencia en México varía entre 20 a 30 por 100,000 mujeres, según los datos obtenidos por el Registro Histopatológico de Neoplasias en México. La posibilidad actual de que una mujer mexicana adquiera un cáncer de mama antes de cumplir 75 años se aproxima a un 5%. Esto significa que una de cada 20 mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de esa edad. El cáncer de mama constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de mortalidad de 28.2 por 100,000, lo que representa el 18.4% del total de muertes por cáncer en mujeres.

La supervivencia depende más de la extensión en el momento del diagnóstico que de la histología. Además, existen una serie de parámetros que han sido valorados como indicadores pronósticos del cáncer de mama, habiendo aparecido muchas revisiones sobre este particular en la literatura.^{2,3}

El número de ganglios axilares positivos es de extraordinaria importancia como factor pronóstico en casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, recidiva, velocidad de la recidiva y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos.⁴ El número de ganglios obtenidos por disección axilar es variable. Cuanto mayor es el número de ganglios identificados, mayor es el número de ganglios positivos.⁵ Cuando no hay evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los diez años es del 76%; la presencia de algún ganglio positivo disminuye la supervivencia al 25%, el 64.5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 86.5% con cuatro o más.⁶ Por tanto, la presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente al pronóstico.⁷ Sin embargo, las opiniones varían con respecto al significado de las metástasis ocultas o microscópicas (sólo identificadas en cortes rutinarios o secciones seriadas microscópicas). Algunos estudios (principalmente de Estados Unidos) han sugerido que las pacientes con metástasis ganglionares axilares inferiores a 0.2 cm. tienen cifras de supervivencia comparables a las de las mujeres sin metástasis ganglionares.^{8,9} Además, las pacientes con ganglios axilares adheridos tienen un pronóstico peor que aquellas con ganglios axilares móviles o no palpables.¹⁰ Los estudios europeos conceden un gran significado pronóstico a la presencia de metástasis axilares microscópicas (ocultas). Friedman y col.¹¹ encontraron que la presencia de micrometástasis en los ganglios axilares descubiertos en cortes seriados estaba asociada con un riesgo relativo de metástasis a distancia de un 1,7 en comparación con las pacientes sin metástasis ganglionares axilares, debiendo por ello también ser tomado en cuenta en la manipulación de las pacientes y en la consideración de quimioterapia adyuvante. En un estudio prospectivo del Grupo de Estudio Internacional del Cáncer de Mama¹² se señaló que los cortes seriados de adenopatías axilares homolaterales consideradas libres de enfermedad después de un examen histológico rutinario revelaron micrometástasis en el 9% de los casos; estas pacientes tuvieron una supervivencia libre de enfermedad y global peor después de cinco años de seguimiento que las pacientes cuyos ganglios se mantuvieron negativos después de los cortes seriados. También, la presencia de micrometástasis se correlacionaba con la existencia de invasión vascular peritumoral y con el tamaño del tumor; tumores con invasión vascular y tamaño mayor de 2 cm., era más probable que tuvieran micrometástasis.

TAMAÑO DEL TUMOR: El tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes se considera como uno de los más importantes factores pronósticos,² y junto con la afectación ganglionar constituyen dos de los tres criterios utilizados para el estadiaje. Hay actualmente una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares;¹³ estas metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm. o menos de diámetro, comparado con el 78% en los de más de 10 cm. de diámetro. Las pacientes en las que el tumor es de 2 cm. o menos de diámetro máximo tienen un pronóstico y una supervivencia significativamente mejor comparada con las pacientes con tumores más grandes.¹⁴

TIPO TUMORAL: Los carcinomas de mama han sido divididos en dos tipos: de pronóstico favorable y de pronóstico desfavorable.¹⁵ El tipo de tumor, aunque importante, no influye en el estadiaje del tumor. Ciertos tipos de carcinoma de mama (medular, tubular, mucinoso y carcinoma adenoide quístico) son cánceres de bajo grado y asociados con una baja frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con un relativo buen pronóstico. Los carcinomas pobremente diferenciados, en anillo de sello, carcinoma inflamatorio, así como los carcinosarcomas son generalmente considerados como neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio con una supervivencia a los cinco años de sólo el 11%. Sin embargo con la utilización de la quimioterapia, las cifras de supervivencia de pacientes con carcinoma inflamatorio pueden mejorar. Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los carcinomas de alto grado y menor probabilidad de metástasis axilar.

GRADO TUMORAL: El grado tumoral es otro indicador pronóstico importante aunque no sea utilizado como parámetro en el estadiaje del tumor. Ya incluso en la década de 1920 y de 1930¹⁶ se demostró una clara asociación entre grado tumoral y supervivencia. En 1950, Bloom¹⁷ revisó la literatura examinando los diversos sistemas de graduación utilizados y propuso un método que valoraba tres factores: 1º) el grado de formación de túbulos, 2º) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3º) hiperchromasia nuclear y actividad mitótica. Basado en la evaluación subjetiva de estos hallazgos, los tumores fueron clasificados como de bajo, moderado o alto grado de malignidad.

Años más tarde, Bloom y Richardson¹⁸ proporcionaron una versión modificada del sistema de graduación, el cual utilizaba un sistema de calificación. A cada uno de los tres factores anteriormente señalados se les asignó una valoración de 1 a 3, correspondiendo a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Por tanto podía ser alcanzada una calificación total de 3 a 9 por un determinado tumor. Una calificación de 3 a 5 etiquetaba a los carcinomas como un tumor de grado I (bien diferenciado), 6 ó 7 como grado II (moderadamente diferenciado) y 8 ó 9 como grado III (poco diferenciado). Posteriormente, Elston¹⁹ en un intento de mejorar el aspecto objetivo del sistema de graduación, propuso una modificación del método de Bloom y Richardson. Además, señaló que la graduación sólo se podía realizar en carcinomas ductales infiltrantes y no en los tipos especiales de carcinoma ductal infiltrante (carcinoma coloide, medular, etc.).

INVASION VASCULAR: Los vasos sanguíneos y los linfáticos de alrededor de un carcinoma ductal infiltrante pueden estar invadidos por células tumorales. Su identificación es importante ya que tiene un significativo valor de predicción sobre recurrencia local precoz y metástasis ganglionares y distantes,²⁰ indicando también una mayor probabilidad de fracaso terapéutico.²¹ A causa de la variación interobservador que existe en la identificación de invasión vascular o linfática por células tumorales en cortes teñidos con hematoxilina-eosina,²² se han utilizado para confirmar este hallazgo técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex europeus, CD 31 ó CD 34,²³ que tñen las paredes vasculares.

CINETICA CELULAR: Como parámetro pronóstico, el análisis de la cinética celular de los carcinomas de mama tiene la ventaja de ser cuantificable, objetivo, independiente del estado de los ganglios axilares y aplicable a las pacientes ganglio-negativas.²⁴ Esta característica puede ser evaluada por medio de marcaje con timidina o por análisis del ADN por citometría de flujo. El índice de marcaje con timidina (IMT) indica la proporción de células que están en la fase S dentro del tumor. En general, los carcinomas de bajo grado tienen un IMT bajo, mientras que los carcinomas con IMT alto tienen un potencial para crecer rápidamente y recidivar precozmente. El IMT se correlaciona poco con el estadio clínico del tumor, inversamente con el contenido de receptores estrogénicos,²⁵ y directamente proporcional al grado histológico y metástasis ganglionar.²⁶ Sin embargo, dado el pequeño número de pacientes y el corto seguimiento que se lleva con esta técnica, hace que todavía se obtengan resultados diversos. Las células en fase S también pueden ser identificadas utilizando la citometría de flujo.²⁷ La fracción de la fase S (FFS) determinada por citometría de flujo es considerada generalmente equivalente al IMT. Además de proporcionar el valor de la FFS, la citometría de flujo puede suministrar también el índice de ADN, comparando el contenido de ADN de las células tumorales con el de las células benignas. La ploidía celular y la FFS se ha comprobado que son importantes indicadores pronósticos que pueden ayudar a seleccionar pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento sistémico, sin embargo, el periodo libre de enfermedad y la supervivencia de las mujeres no es significativamente diferente en base a la ploidía celular. Por tanto, la ploidía y la FFS por citometría de flujo parecen tener un dudoso significado clínico en mujeres ganglio-positivas.²⁸

RECEPTORES HORMONALES: La determinación de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) en las biopsias de carcinomas infiltrantes antes del comienzo de las medidas terapéuticas, se ha hecho una práctica habitual en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama. La utilidad clínica de los receptores hormonales fue sospechada hace ya unos 15 ó 20 años; posteriormente se confirmó su correlación con el grado tumoral.²⁹ Aproximadamente del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45% al 55% de sus metástasis son receptores estrogénicos positivos (RE+). También se ha demostrado que responden a la administración de terapia hormonal entre el 55% y el 60% de las mujeres con tumores RE+ y alrededor del 8% de las mujeres con receptores estrogénicos negativos (RE-) en el tumor. Además, los tumores RE- muestran una mejor respuesta a las quimioterapias citotóxicas. Los tumores que son mejor diferenciados son más probablemente RE+ y tienen un pronóstico relativamente mejor (82). Aproximadamente del 45% al 60% de los cánceres de mama primarios y metastáticos contiene RP. La presencia de RE y RP en el mismo tumor aumenta la probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales desde un 55% observado en pacientes con tumores RE+, a un 75% y 80%.³⁰ Los receptores de progesterona son pues al menos tan valorables como los receptores de estrógenos para predecir la conducta de los carcinomas de mama, y la pérdida de RP por las células tumorales está asociada con peor pronóstico.³¹ También se ha observado una fuerte correlación entre el grado histológico y los receptores hormonales.³²

FACTORES DE PRONÓSTICO AUXILIARES: Actualmente, el tratamiento de las pacientes con carcinoma de mama está basado principalmente en el estadio del tumor en el momento del diagnóstico, número de ganglios axilares con metástasis, tamaño tumoral y estado de los receptores de estrógenos y de progesterona. El grado tumoral y otros factores como el estudio de la ploidía y la fracción de la fase S también han sido utilizadas. Con todo, es prácticamente imposible determinar el curso de la enfermedad incluso en pacientes sin evidencia de metástasis en ganglios axilares. El tumor recidivará en aproximadamente el 30% de las mujeres ganglio-negativas, y algunos autores han propuesto que todas las pacientes, incluso aquellas que son ganglio-negativas reciban terapia adyuvante sistémica. Sin embargo, ya que esta terapia no está desprovista de riesgos, se ha convertido en un objetivo importante en la investigación del cáncer de mama, la identificación de biomarcadores que puedan separar a las pacientes con buen pronóstico de aquellas que necesiten terapia adicional ya que lo más probable es que desarrollen recidivas y metástasis y por tanto sean quienes más probablemente se beneficien de la terapia adyuvante. En la actualidad no hay ningún biomarcador (material elaborado exclusivamente o en cantidades anormales por las células cancerosas) que sea único para el carcinoma de mama. Sin embargo hay varios marcadores que han mostrado ser esperanzadores como factores pronósticos. La aplicación de una variedad de anticuerpos monoclonales junto con los otros parámetros establecidos constituye una ayuda en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del carcinoma de mama.³³ Entre los anticuerpos monoclonales destacamos los siguientes:

- Oncogen c-erbB-2 (HER-2/neu o HER 2): El oncogen c-erbB-2 es un oncogen del cromosoma 17 que codifica una proteína de membrana de 185 kD. Se ha observado que está amplificada en alrededor del 30% de los carcinomas de mama y se ha llegado a la conclusión de que es un factor pronóstico de la supervivencia total y del periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ganglios linfáticos positivos.³⁴ La expresión de esta proteína ha sido asociada con un pobre grado histológico,³⁵ extensión a ganglios axilares y número de ganglios afectados;³⁶ además, la amplificación del oncogen HER-2 se correlaciona con la ausencia de receptores estrogénicos y de progesterona. También se ha comprobado en algunos estudios la relación con cada uno de los elementos (patrón arquitectural, atipia nuclear y número de mitosis) del grado histológico. Incluso si un tumor primario no expresa la proteína c-erbB-2, las subsiguientes metástasis pueden expresar la proteína; por el contrario, si un tumor primario expresa dicha proteína, esta capacidad se mantiene en todas las metástasis del tumor.³⁷
- Catepsina D: La catepsina D es producida y secretada por las células cancerosas mamarias. Es uno de los últimos marcadores que están siendo actualmente evaluados como indicador pronóstico.³⁸ Su sobreexpresión parece estar asociada con una conducta tumoral agresiva y un intervalo libre de enfermedad acortado. La relación de la catepsina D con la proteína c-erbB-2 y con la amplificación del oncogen c-myc fue estudiada por Brouillet y cols y determinaron que la catepsina D no se correlaciona con la expresión del oncogen HER-2, pero sí con la amplificación del oncogen c-myc. La expresión de c-myc está generalmente relacionada con la proliferación celular, resultando que las pacientes en las que el ADN del tumor muestra un c-myc amplificado tienen un periodo de supervivencia acortado.³⁹

- Ki 67: El antígeno Ki 67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, y por tanto cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor. La positividad del Ki 67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos, y se relaciona inversamente con la presencia de receptores hormonales.⁴⁰
- P 53: El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 y se considera un regulador negativo del crecimiento celular. Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en neoplasias malignas. La mutación de p53 se considera un factor de mal pronóstico por determinar pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia. La forma mutante de la proteína p53 se acumula en el núcleo celular, donde puede detectarse por técnicas de inmunohistoquímica sobre tejido incluido en parafina.⁴¹

OBJETIVOS GENERALES: Validar la correlación de factores pronósticos del tumor con la presencia de metástasis ganglionares en nuestra población con cáncer de mama etapa clínica I y II.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Correlacionar el tamaño del tumor con la presencia de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama etapa clínica I y II.
2. Correlacionar el SBR con la presencia de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama etapa clínica I y II.
3. Correlacionar la infiltración linfática y vascular con la presencia de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama etapa clínica I y II.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, comparativo y observacional en el Hospital de Gineco Obstetricia Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, D.F. del 30 julio al 30 septiembre 2001.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de mama en etapa clínica I ó II de cualquier edad.
- Que se les haya realizado mastectomía radical (Halsted o modificada) o cirugía conservadora para el tratamiento del cáncer de mama.
- Pacientes que se hayan operado en el Hospital de Gineco obstetricia No. 4.
- Que en el expediente se encontraraó los datos de la cirugía y el reporte de patología completo.
- Que hayan sido tratadas en el periodo de 1995 a 2000.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de mama etapa clínica 0, III ó IV.
- Que se hayan tratado solamente con tumorectomía.
- Pacientes tratadas fuera de la unidad.
- Pacientes con expediente incompleto.

Se estudiaron 164 pacientes que fueron seleccionados con un muestreo determinístico por cuota, se revisaron expedientes clínicos del Archivo Clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" de pacientes con cáncer de mama EC I y II tratadas quirúrgicamente con mastectomía radical o cirugía conservadora con disección axilar. Se aplicó una cédula que contenía información de la edad de la paciente, fecha de cirugía, cirugía realizada, número de ganglios resecaados, presencia de ganglios con metástasis, tamaño del tumor primario, SBR e infiltración linfática y vascular. Las variables se definieron de la siguiente manera:

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

- Metástasis ganglionar axilar: Presencia de células malignas del cáncer primario de mama en los ganglios linfáticos axilares

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Tamaño del tumor: Diámetro mayor del tumor.
- SBR: Es un sistema de graduación del cáncer de mama ductal infiltrante sin patrón específico el cual utiliza un sistema de calificación en base a los siguientes parámetros: 1º) grado de formación de túbulos, 2º) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3º) hiperchromasia nuclear y actividad mitótica. A cada uno de los tres factores anteriormente señalados se les asigna una valoración de 1 a 3, correspondiendo a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Por tanto podía ser alcanzada una calificación total de 3 a 9 por un determinado tumor. Una calificación de 3 a 5 etiqueta a los carcinomas como un tumor de grado I (bien diferenciado), 6 ó 7 como grado II (moderadamente diferenciado) y 8 ó 9 como grado III (poco diferenciado).
- Infiltración linfática: Presencia de células malignas en los vasos linfáticos del tumor.
- Infiltración vascular: Presencia de células malignas en los vasos sanguíneos del tumor.

VARIABLES DE CONTROL

- Edad de la paciente: Edad de la paciente cumplida en años.
- Número de ganglios linfáticos resecaos: Cantidad de ganglios linfáticos resecaos en la disección radical de axila (tabla 1).

Tabla 1. Escala de medición de las variables.

VARIABLES	ESCALA DE MEDICION				OPERACIONALIZACION
	Nominal	Ordinal	Continua	Discontinua	
DEPENDIENTES					
Metástasis ganglionar axilar	X				Presencia de células malignas en uno o más ganglios linfáticos de la disección axilar
Tamaño del tumor primario			X		Diámetro mayor del tumor primario en centímetros
Infiltración linfática	X				Presencia de células malignas en los vasos linfáticos del tumor
Infiltración vascular	X				Presencia de células malignas en los vasos sanguíneos del tumor.
SBR				X	Calificación del tumor proporcionada en el reporte de patología
Grado de diferenciación		X			Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Mal diferenciado
Tipo histológico	X				Tipo de tumor en base a la clasificación de la OMS.
Edad de la paciente				X	Edad cumplida en años
Número de ganglios disecados				X	Número de ganglios reportados en el resultado de patología
Etapa clínica		X			Etapa asignada por los médicos del servicio de oncología mamaria
INDEPENDIENTES					
DE CONTROL					

Los datos se capturaron en una hoja de cálculo de Excel XP para su tabulación y recuento.

Las hipótesis alternas fueron:

- A mayor tamaño del tumor mayor la probabilidad de metástasis ganglionar axilar.
- A mayor SBR mayor probabilidad de metástasis ganglionar axilar.
- La presencia de infiltración linfática y vascular en los vasos del tumor aumentan la probabilidad de metástasis ganglionar.

Por lo tanto las hipótesis nulas fueron:

- A mayor tamaño de tumor menor probabilidad de metástasis ganglionar axilar.
- A mayor SBR menor probabilidad de metástasis ganglionar axilar.
- La presencia de infiltración linfática y vascular en los vasos del tumor disminuye la probabilidad de metástasis ganglionar.

Se realizó el siguiente plan de análisis estadístico

Estadística descriptiva: Medidas de tendencia central (media de las variables cuantitativas); medidas de dispersión (rango y desviación estándar de las variables cuantitativas).

Estadística inferencial: Pruebas paramétricas (se utilizó el análisis de varianza para las variables cuantitativas); pruebas no paramétricas (se realizó una prueba de hipótesis utilizando la prueba exacta de Fisher como estadístico de prueba, así como un modelo de regresión logística para el análisis multivariado). La hipótesis nula se rechazó si el valor de p fue mayor de 0.05, es decir un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Medias epidemiológicas: Razón de momios (se calculó la razón de momios –OR– para tamaño del tumor, SBR, infiltración linfática y vascular, con su respectivo 95% intervalo de confianza).

Riesgos de la investigación: El estudio fue un diseño observacional, por lo que el único aspecto ético a considerar fue la confidencialidad del paciente y no requirió de consentimiento informado.

El proyecto de este estudio se presentó para evaluación ante el Comité Local de Investigación del Hospital y fue autorizado para su realización

El financiamiento del estudio fue con recursos propios del investigador.

RESULTADOS

Se estudiaron 164 pacientes con una media de edad de 55.2 años (rango de 26 a 88 años). En promedio se disecaron 17.4 ganglios por paciente (rango 0-43) de los cuales la media con metástasis fue de 2.9 por pacientes (rango 0-32). 89 casos se presentaron en la mama izquierda (54.3%) y 74 en la mama derecha (45.1%). La frecuencia por tipo histológico fue: carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico, 109 casos (66.5%); carcinomas bien diferenciados, 13 casos (7.9%); carcinoma lobulillar infiltrante, 38 pacientes (23.2%), y carcinoma metaplásico, 3 casos (1.8%). De los 109 casos de carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico fue posible establecer el grado de diferenciación en base al SBR en 103 pacientes (99 %) con la siguiente distribución: 19 pacientes con cánceres bien diferenciados, 51 con moderadamente diferenciados y 33 pacientes con neoplasias poco diferenciadas; es importante mencionar que en la tabla 2 se presentan estos datos con el porcentaje en relación a la población global, por lo que el grado de diferenciación no se estableció en 61 pacientes. 6 con carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico y 55 de otros tipo histológicos que no fue necesario calificarlos con grado de diferenciación. La infiltración linfática estuvo ausente en 116 casos (70.7%) y presente (ilustración 1) en 48 pacientes (29.3%). También predominó la infiltración vascular negativa en 128 tumores (78%) y positiva en 36 (22 %). La necrosis en el tumor primario, el infiltrado linfoplasmocitario y las áreas de intraductal fueron más frecuentemente negativos que positivos (tabla 2). En cuanto a la localización del tumor fue más frecuente en el cuadrante superior externo. La presencia de metástasis axilares estuvo en 90 casos (54 %) y negativas en 74 casos (45.1 %). Esta aquí, en este análisis univariado podemos observar el predominio de los factores histológicos de buen pronóstico y el predominio de metástasis ganglionar.

En el análisis bivariado se relacionó cada una de las variables independientes con la variable dependiente que es la metástasis ganglionar se encontraron los siguientes resultados interesantes que son mostrados en la tabla 3 y que la prueba de hipótesis fue aceptada o rechazada con la prueba exacta de Fisher de una cola. Hubo 10 pacientes con cáncer ductal sin patrón específico bien diferenciado con metástasis ganglionar y 9 sin metástasis, esta es la población de referencia para calcular la razón de momios (OR), luego encontramos 27 casos con tumores moderadamente diferenciados y con metástasis ganglionar y 24 pacientes sin metástasis ganglionar con una RM de 1.01 (95 % IC 0.35, 2.91 y un valor de p de 0.6 en relación a los bien diferenciados), mientras que hubo 19 casos con tumores poco diferenciados con metástasis ganglionar y 14 sin ellas con una RM de 1.22 (95 % IC 0.39, 3.80 y un valor de p de 0.5); es decir que no hubo una asociación entre el grado de diferenciación y las metástasis ganglionar axilar.

Tampoco hubo asociación entre la mama afectada con metástasis ganglionar, ya que hubo 39 casos de la mama derecha y 51 de la mama izquierda con metástasis ganglionar y 35 y 38 respectivamente sin metástasis con una RM de 1.20 para la izquierda (95 % IC 0.65, 2.24 y un valor de p de 0.3). En cuanto al sitio afectado se analizaron varias áreas de la glándula mamaria tomando como referencia el cuadrante superior externo (CSE) en donde encontramos 37 casos con metástasis ganglionar y 16 casos sin metástasis (tabla 3).

En todas las zonas de la glándula mamaria hubo menor riesgo de metástasis ganglionar pero solamente obtuvo significancia estadística en la interlínea de cuadrante externos y en la interlínea de cuadrantes internos con una RM de 0.22 (95 % IC 0.07, 0.68 y valor de p de 0.007) y 0.27 (95 % IC 0.08, 0.95 y valor de p de 0.04) respectivamente, mientras que en las demás localizaciones no hubo diferencia estadística significativa. Mientras que al analizar la razón de los 37 casos con metástasis y 16 sin metástasis de localización en cuadrante superior externo con 51 casos con metástasis y 56 sin ellas de todas las otras localizaciones encontramos una diferencia estadística significativa dada por una razón de momios de 0.39 y un 95 % IC de 0.20, 0.79 y un valor de p de 0.006, es decir que las pacientes que tuvieron tumores localizados en CSE tuvieron mayor probabilidad que las de otras localizaciones de tener metástasis ganglionar.

No hubo una asociación entre el tipo histológico y la presencia de metástasis ganglionares. En la tabla 3 vemos que el carcinoma ductal infiltrante (CDI) fue el grupo de referencia; 62 casos de este tipo presentaron metástasis y 42 no, mientras que el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) estas cifras fueron de 23 y 15 respectivamente, por lo que la RM que se obtuvo fue de 1.16 (95 % IC 0.55, 2.47, $p = 0.42$); por otro, los bien diferenciados presentaron 5 casos con metástasis y 8 casos sin ellas, la RM calculada fue de 0.48 (95 % IC 0.15, 1.54; $p = 0.17$).

La infiltración linfática que estuvo negativa en 116 casos de los cuales 57 presentaron metástasis ganglionar y 59 no. Comparando la infiltración linfática negativa contra la positiva se encontró una asociación positiva con la metástasis ganglionar ya que de los 48 casos con presencia de células en los vasos linfáticos, 33 presentaron metástasis y 15 no la presentaron; la razón de momios para esta comparación fue de 2.28, el 95 % IC fue de 1.12, 4.63 y el valor de p de 0.016.

Los demás factores histológicos del tumor como la infiltración vascular, infiltrado linfoplasmocitario, desmoplasia y áreas de intraductal no mostraron una asociación estadística con la presencia de metástasis ganglionar.

En la tabla 4, encontramos un análisis de correlación de Pearson que se utilizó para establecer la relación de las variables independientes cuantitativas con los ganglios con metástasis. Observamos que ni la edad de la paciente, el índice mitótico, grado nuclear, formación tubular, SBR ni tamaño del tumor se correlacionó con la presencia de metástasis ganglionar.

En el análisis de regresión logística múltiple obtuvieron independencia para metástasis ganglionar la localización en cuadrante superior externo y la infiltración linfovascular positiva con un valor de p de 0.05 y 0.007 respectivamente.

El número de ganglios axilares positivos es de extraordinaria importancia como factor pronóstico en casos de carcinoma infiltrante de mama. La supervivencia, recidiva, velocidad de la recidiva y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos.⁴ El número de ganglios obtenidos por disección axilar es variable. Cuanto mayor es el número de ganglios identificados, mayor es el número de ganglios positivos.⁵ Cuando no hay evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los diez años es del 76%; la presencia de algún ganglio positivo disminuye la supervivencia al 25%, el 64,5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 86,5% con cuatro o más.⁶ Hay actualmente una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares;¹³ estas metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm. o menos de diámetro, comparado con el 78% en los de más de 10 cm. de diámetro. Las pacientes en las que el tumor es de 2 cm. o menos de diámetro máximo tienen un pronóstico y una supervivencia significativamente mejor comparada con las pacientes con tumores más grandes.¹⁴ Nuestro hallazgos no son consistentes con estos reportes, ya que el tamaño del tumor no fue un factor que se asociara a metástasis ganglionar. Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los carcinomas de alto grado, y menor probabilidad de metástasis axilar, sin embargo también el grado de diferenciación no fue un factor que influyera en la presencia de metástasis ganglionar en nuestro estudio.

Los vasos sanguíneos y los linfáticos alrededor de un carcinoma ductal infiltrante pueden estar invadidos por células tumorales. Su identificación es importante ya que tiene un significativo valor de predicción sobre recurrencia local precoz y metástasis ganglionares y distantes,²⁰ indicando también una mayor probabilidad de fracaso terapéutico.²¹ A causa de la variación interobservador que existe en la identificación de *invasión vascular o linfática por células tumorales en cortes teñidos con hematoxilina-eosina*,²² se han utilizado para confirmar este hallazgo técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex europeus, CD 31 ó CD 34,²³ que tñen las paredes vasculares. Por otro lado en un estudio prospectivo del Grupo de Estudio Internacional del Cáncer de Mama¹² se señaló que los cortes seriados de adenopatías axilares homolaterales consideradas libres de enfermedad después de un examen histológico rutinario revelaron micrometástasis en el 9% de los casos; estas pacientes tuvieron una supervivencia libre de enfermedad y global peor después de cinco años de seguimiento que las pacientes cuyos ganglios se mantuvieron negativos después de los cortes seriados. También, la presencia de micrometástasis se correlacionaba con la existencia de invasión linfática peritumoral y con el tamaño del tumor; tumores con invasión vascular y tamaño mayor de 2 cm., era más probable que tuvieran micrometástasis. En nuestro estudio no realizamos ninguna tinción especial sino que las laminillas fueron teñidas con hematoxilina y eosina y aún así encontramos una asociación franca entre la presencia de metástasis ganglionar con la infiltración linfática pero no con la vascular. Este hecho suena lógico porque los vasos linfáticos drenan hacia ganglios linfáticos mientras que los vasos sanguíneos drenan hacia la circulación general. También esto sugiere que las células malignas llegan a los ganglios linfáticos no por vía de la

circulación sanguínea sino por vía de sus canales linfáticos.

Por otro lado en la práctica hay que considerar que pueden pasar desapercibidas las micrometástasis ganglionares en la axila con tinciones de hematoxilina y eosina por lo que pacientes con ganglios negativos con esta técnica de tinción pero con infiltración linfática positiva son de alta posibilidad de tener micrometástasis lo cual conlleva a tomar en cuenta la infiltración linfática para decidir el tratamiento a seguir. También cuando se busca el ganglio centinela en un tumor con infiltración linfática positiva y que dicho ganglio es negativo es prudente realizar tinciones de inmunohistoquímica en búsqueda de micrometástasis.

Los dos factores que encontramos con influencia en la presencia de metástasis ganglionar axilar, infiltración linfática positiva y localización en cuadrante superior externo son de tipo anatómico y no biológico, tal vez si analizaríamos la sobrevida de estos pacientes, a parte de la presencia de metástasis ganglionar, los factores de tipo biológico marcarían el pronóstico para sobrevida.

Esta investigación fue útil para conocer el comportamiento biológico de cáncer de mama en nuestro medio, saber si el tamaño del tumor, el grado de diferenciación y la infiltración linfovascular son factores que influyen en la presencia de metástasis ganglionares axilares y dividir a las pacientes que tienen ganglios negativos en dos grupos: con factores pronósticos favorables y con factores pronósticos desfavorables. En el primer grupo ubicaríamos a las pacientes con tumor en cualquier localización de la mama excepto CSE y con infiltración linfática negativa y en el segundo grupo a las pacientes con localización en el CSE y/o infiltración linfática positiva. En pacientes bajo riesgo si se les realiza ganglio centinela y es negativo es un grupo potencial de mujeres que pueden quedarse sin disección axilar lo cual evitaría morbilidad por este procedimiento. Sin embargo para confirmar estos hallazgos y estas hipótesis se requiere de estudios con un mayor número de pacientes y con tinciones especiales, tanto en el tumor para buscar infiltración linfática como en los ganglios para buscar micrometástasis.

CONCLUSIONES

- La infiltración linfática positiva y la localización en cuadrante superior y externo del tumor primario son factores que influyen en la presencia de metástasis ganglionar.
- Encontramos inconsistencia con los hallazgos de otros autores en cuanto al tamaño del tumor y el grado de diferenciación con la presencia de metástasis ganglionar.

Tabla 2. Características histológicas de 164 pacientes con cáncer de mama.

CARACTERISTICA	PORTENCAJE
TIPO HISTOLOGICO	
Ductal infiltrante SPE	66.5
Ductal infiltrante diferenciado	7.9
Lobulillar infiltrante	23.2
Metaplásico	1.8
GRADO DE DIFERENCIACION (Para los ductales infiltrante SPE)	
Bien	11.6
Moderado	31.1
Poco	20.1
INFILTRACION LINFATICA	
Negativa	70.7
Positiva	29.3
INFILTRACION VASCULAR	
Negativa	78.0
Positiva	22.0
NECROSIS	
Negativa	88.4
Positiva	11.6
INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO	
Negativo	86.6
Positivo	13.4
AREAS DE INTRADUCTAL	
Negativa	75.6
Positiva	24.4
GANGLIOS AXILARES CON MTS	
No	45.1
Si	54.9

Tabla 3. Relación entre las variables del estudio con las metástasis ganglionares axilares.

	Con mts	Sin mts	OR	95 % IC	Valor P*
Grado diferenciación					
Bien	10	9	1.00		
Moderadamente	27	24	1.01	0.35, 2.91	0.6
Pobremente	19	14	1.22	0.39, 3.80	0.5
Mama afectada					
Derecha	39	35	1.00		
Izquierda	51	38	1.20	0.65, 2.24	0.3
Sitio afectado					
CSE	37	16	1.00		
Retroareolar	9	5	0.78	0.23, 2.69	0.46
CSI	9	8	0.49	0.16, 1.49	0.16
CIE	2	4	0.22	0.04, 1.30	0.09
CII	7	4	0.76	0.19, 2.95	0.47
IC ext.	6	12	0.22	0.07, 0.68	0.007
IC int.	5	8	0.27	0.08, 0.95	0.04
IC inf	2	2	0.43	0.06, 3.35	0.38
IC sup.	11	11	0.43	0.16, 1.20	0.09
Axilar	0	1	0.00	0.00, 0.00	0.31
Multicéntrico	0	1	0.00	0.00, 0.00	0.31
Zona afectada					
C Superiores	46	24	1.00		
C Inferiores	9	4	1.17	0.33, 4.21	0.54
IC int + ext + retroa	20	25	0.42	0.19, 0.90	0.02
C Externos	39	20	1.00		
C Internos	16	12	0.68	0.27, 1.72	0.28
IC sup + inf + retroa	22	18	0.63	0.28, 1.43	0.18
TIPO HISTOLOGICO					
CDI	62	47	1.00		
CLI	23	15	1.16	0.55, 2.47	0.42
Bien diferenciados	5	8	0.47	0.15, 1.54	0.17
Carcinoma metaplásico	0	3	0.00	0.00, 0.00	0.086
INFILTRACION LINFATICA					
Negativa	57	59	1.00		
Positiva	33	15	2.28	1.12, 4.63	0.016
INFILTRACION VASCULAR					
Negativa	66	62	1.00		
Positiva	24	12	1.88	0.87, 4.08	0.077
INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO					
Negativo	75	67	1.00		
Positivo	15	7	1.91	0.74, 4.98	0.131
DESMOPLASIA					
Negativa	74	66	1.00		
Positiva	16	8	1.78	0.72, 4.44	0.15
AREAS DE INTRADUCTAL					
NO	66	58	1.00		
SI	24	16	1.32	0.64, 2.72	0.29

* Prueba exacta de Fisher de una cola.

Tabla 4. Análisis de correlación de Pearson con la presencia de metástasis ganglionares axilares

PARAMENTRO	Ganglios con mts	
	Correlación Pearson	Valor de p
Edad de la paciente	- 0.04	0.58
Índice mitótico	0.12	0.98
Grado nuclear	0.19	0.77
Formación tubular	0.17	0.14
SBR	0.17	0.13
Tamaño tumoral	0.11	0.19

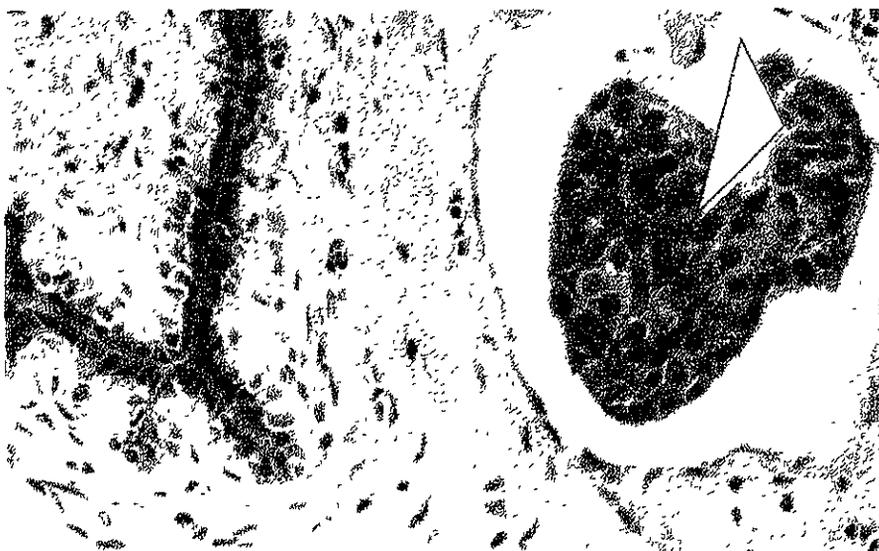


Ilustración 1. Imagen histológica de la infiltración linfática en un cáncer de mama

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Fisher B, Slack N, Katrich D, et al: Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 528-534.
- ² Bonadonna G: Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1380-11397.
- ³ Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187.
- ⁴ Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C, et al: The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 309-318.
- ⁵ - Fisher B, Slack NH: Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 79-88.
- ⁶ Fisher B, Slack N, Katrich D, et al: Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 528-534.
- ⁷ - Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG, et al: Axillary micrometastases and macrometastases in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 839-842.
- ⁸ Fisher ER, Palekar A, Rockette H, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer* 1978; 42: 2032-2038.
- ⁹ Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, et al: Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. *Pathol Annu* 1982; 17: 670-691.
- ¹⁰ Cutler SJ, Zipin C, Asire AJ: The prognostic significance of palpable lymph nodes in cancer of the breast. *Cancer* 1969; 23: 243-250.
- ¹¹ Friedman S, Bertin F, Mouriesse H, et al: Importance of tumor cells in axillary node sinus margins (clandestine metastases) discovered by serial sectioning in operable breast carcinoma. *Acta Oncologica* 1988; 27: 483-487.
- ¹² Bussolati G, Gugliotta P, Morra I, et al: The immunohistochemical detection of lymph node metastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 54:631-636.
- ¹³ Haagensen CD: *Diseases of the Breast*, ed 3, Philadelphia, WB Saunders, 1986, p 656.
- ¹⁴ Palmer MK, Lythgoe JP, Smith A: Prognostic factors in breast cancer. *Br J Surg* 1982; 69: 697-698.
- ¹⁵ Ciatto S, Biggeri A, Del turco Mr, et al: Risk of breast cancer subsequent to proven gross cystic disease. *Eur J Cancer* 1990; 26: 555-557.
- ¹⁶ Haagensen CD: The basis for histologic grading of carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1933; 1: 285-257.
- ¹⁷ Bloom HJG: Further studies on prognosis of breast carcinoma. *Br J Cancer* 1950; 4: 347-367.
- ¹⁸ Bloom HJG, Richardson WW: Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1.709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 2: 353-377.

- ¹⁹ Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- ²⁰ Nime F, Rosen PP, Thaler H, et al: Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 1: 25-30.
- ²¹ Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, et al: Occult axillary lymph node metastases from breast cancers with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 639-641.
- ²² Gilchrist KW, Gould VE, Hirschl S, et al: Interobserver variation in the identification of breast carcinoma in intramammary lymphatics. *Hum Pathol* 1982; 13: 170-172.
- ²³ Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H, et al: Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 1984; 50: 771-777.
- ²⁴ Gentili C, Sanfilippo O, Silvestrini R: Cell proliferation and its relationship to clinical features and relapse in breast cancers. *Cancer* 1981; 48:74-979.
- ²⁵ Silvestrini R, Sanfilippo O, Tedesco G: Kinetics of human mammary carcinomas and their correlation with the cancer and the host characteristics. *Cancer* 1974; 34: 1252-1258.
- ²⁶ Tubiana M, Pejovic MH, Renaud A, et al: Kinetic parameters and the course of the disease in breast cancer. *Cancer* 1981; 47: 937-943.
- ²⁷ Brailan RC: Flow cytometry. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 1-6.
- ²⁸ Kute TE, Muss HB, Anderson D, et al: Relationship of steroid receptor, cell kinetics and clinical status in patients with breast cancer. *Cancer Res* 1981; 41: 3524-3529.
- ²⁹ -McCarty KS Jr, McCarty KS Sr: Steroid hormone receptors in the regulation of differentiation. *Am J Pathol* 1977; 86: 705-744.
- ³⁰ Stanford JL, Szklo M, Brinton LA: Estrogen receptor and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 42-56.
- ³¹ McGuire WL, Clark GM: The role of progesterone receptors in breast cancer. *Semin Oncol* 1985; 12 (Suppl): 12-16.
- ³² Confesso G, Delarue JC, Mouriesse H, et al: Anatomopathologie du cancer du sein et recepteurs hormonaux. *Pathol Biol* 1983; 31: 747-754.
- ³³ McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, et al: How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl CancerInsts* 1990; 82: 1006-1015.
- ³⁴ Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al: HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1120-1128.
- ³⁵ - Berger MS, Locher GW, Saurer S, et al: Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1988; 48: 1238-1243.
- ³⁶ Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer-correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
- ³⁷ Nesland JM, Ottestad L, Borresen AL, et al: The c-erbB-2 protein in primary and metastatic breast carcinomas. *Ultrastruct Pathol* 1991; 15:281-289.
- ³⁸ Brouillet JP, Theillet C, Maudelonde T, et al: Cathepsin D assay in primary breast cancer and lymph nodes: Relationship with c-myc, c-erbB-2 and int-2 oncogene amplification and node invasiveness. *Eur J Cancer* 1990; 26: 437-441.

³⁹ Varley JM, Swallow J, Brammer WJ, et al: Alterations to either c-erbB-2 or c-myc protooncogenes in breast carcinomas correlate with poor short term prognosis. *Oncogene* 1987; 1: 423-440.

⁴⁰ Serrano S, Córdón C, Corominas JM: Inmunohistoquímica (I). *Med Clin* 1985; 84: 9.

⁴¹ Serrano S, Córdón C, Corominas JM: Inmunohistoquímica (II). *Med Clin* 1985; 85: 1.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA