



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11217
166

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

la Dirección General de Bibliotecas
se difundir en formato electrónico e impreso en
virtud de mi trabajo ocupacional.

NOMBRE: Alejandra
Sotelo Murillo
CASA: 28 23 03
TEL: _____

FACTORES PRONOSTICOS HISTOPATOLOGICOS EN
PACIENTES CON CANCER DE MAMA.

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA
DRA. ALEJANDRA SOTELO MURILLO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ISSSTE

MEXICO, D. F.

OCTUBRE DEL 2003

1



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
OCT. 30 2001
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

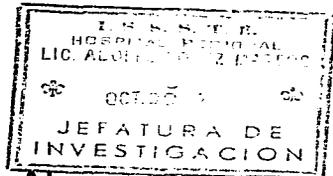
~~Dr. Francisco Javier García Palomares~~
Coordinador de Capacitación
Desarrollo e Investigación

ENTRADA
30 OCT 2001
Coordinación de
Desarrollo e
Investigación

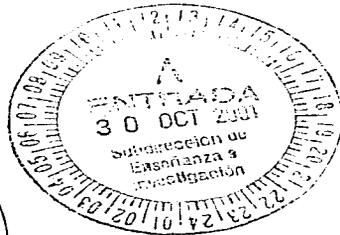
Dr. Oscar Trejo Solórzano
Profesor Titular del Curso

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN


Dr. Vicente Rodríguez Guzmán
ASESOR DE TESIS




Dr. Luis Serafín Alcazar Álvarez
JEFE DE INVESTIGACION




Dr. Julio César Díaz Becerra
JEFE DE ENSEÑANZA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	3
RESULTADOS.....	3
DISCUSION.....	5
TABLAS Y GRAFICOS.....	17
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	47

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

OBJETIVO. Este estudio fue diseñado para determinar cuáles son los factores histopatológicos de mayor riesgo en cáncer de mama, basados en los reportes anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas, definiendo cuáles tienen más importancia para desarrollar enfermedad metastásica, de acuerdo a la evolución de las pacientes.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Se trata de una investigación observacional, descriptiva, abierta, transversal y retrospectiva. Se analizaron los expedientes de 102 pacientes con cáncer mamario evaluando la histopatología del tumor, la sobrevida y la recidiva en un período de 3 años.

RESULTADOS. Se encontró que 75 pacientes permanecían vivas sin actividad tumoral, 27 desarrollaron recidiva y 6 pacientes fallecieron a consecuencia de la enfermedad. De las pacientes con recidiva todas presentaban afección ganglionar y a vasos linfáticos, grado histológico SBR y MSBR alto y tamaño tumoral mayor a 1 cm.

CONCLUSIONES. Confirmamos de acuerdo con la literatura revisada que en nuestra población los factores histopatológicos se relacionan con el desarrollo de enfermedad recurrente o metastásica.

PALABRAS CLAVE. Cáncer de mama, histopatología, afección ganglionar, grado histológico, recidiva.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INTRODUCCION

En México el cáncer invasor de mama es la tercera neoplasia más frecuente y conforma 11% del total de los cánceres diagnosticados en la población general. La incidencia y mortalidad por cáncer mamario aumentan con la edad, para mayores de 65 años se han reportado tasas de incidencia de 322 casos por 100,000 habitantes

Solamente aquellas mujeres que tendrán recurrencia del carcinoma mamario deberían ser consideradas para terapias agresivas adyuvantes, y el resto de las mujeres no necesitarían terapia extra, porque aparentemente fueron curadas con la misma cirugía.

Aproximadamente dos tercios de los carcinomas invasivos se presentan sin involucrar ganglios axilares. A pesar de ello, aproximadamente el 25% de los carcinomas con nódulos negativos sufren recurrencia y están en riesgo de morir por la enfermedad.

Del grupo con nódulos aproximadamente el 25% no desarrolla recurrencia de enfermedad. Además, la detección más eficaz ha incrementado el diagnóstico de cáncer preinvasor (20 a 30% de los casos), y así se ha intensificado el interés en estas lesiones preinvasoras.

Es nuestro deber evaluar los factores de riesgo en estas pacientes para indicar terapia adyuvante y así reducir la probabilidad de morir por la enfermedad durante los primeros 10 años después del diagnóstico.

Con la tecnología actual se pueden identificar las pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar carcinoma recurrente, a través del tipo histológico de alto y bajo riesgo, invasión ganglionar, tamaño y tipo del tumor, invasión a vasos linfáticos, índice de proliferación, grado histológico SBR, citometría de flujo, medición de receptores hormonales, angiogénesis del tumor y expresión de oncoproteínas.

Toda esta información debe ser muy útil, pero ninguna es absoluta y tiene sus limitantes, por lo que debe realizarse un juicio clínico adecuado y seleccionar cada paciente por individual para evaluar terapia adyuvante.

El propósito del presente estudio es evaluar los factores histopatológicos en cáncer mamario definiendo cuáles tienen más importancia para desarrollar enfermedad recurrente o metastásica y valorar la evolución de la misma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES. Se revisaron los expedientes clínicos de las mujeres con cáncer de mama que han sido diagnosticadas e intervenidas quirúrgicamente por el servicio de Oncología Ginecológica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE en la Ciudad de México desde Enero de 1998 hasta Enero del 2000. Se incluyeron las pacientes que tenían diagnóstico histopatológico pre y postquirúrgico positivo a cáncer mamario y que continuaron de forma ininterrumpida su seguimiento en el servicio hasta el mes de enero del 2001.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Se trata de una investigación observacional, transversal, retrospectiva, descriptiva y abierta.

Se consignó la edad de la paciente, uso de Quimioterapia (QT) o Radioterapia (RT) neoadyuvante y adyuvante, tamaño y tipo del tumor, bordes quirúrgicos, invasión ganglionar y a linfáticos, grado histológico Scarff-Bloom-Richardson (SBR) y Scarff-Bloom-Richardson Modificado (MSBR), y sobrevida libre o no de enfermedad.

Se excluyó a las pacientes que abandonaron el control durante el período de revisión o en quienes se descartó tumor maligno en el estudio postquirúrgico de la pieza.

RESULTADOS

Se solicitaron al Archivo Clínico 132 expedientes, de los cuales fueron proporcionados 120. Se incluyó a 102 pacientes que cumplían con los criterios a consignar en este estudio. Se excluyó a 18 pacientes debido a las siguientes causas: sin seguimiento posterior a la intervención quirúrgica 12 pacientes, diagnóstico postquirúrgico de tumor Phylloides benigno 4 pacientes, CA terminal al momento de su primera consulta 1 paciente, hiperplasia lobulillar como diagnóstico postquirúrgico 1 paciente a pesar de tener biopsia prequirúrgica positiva a cáncer.

La distribución por edades se muestra en la gráfica. Del total de 102 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante 26 pacientes (25%), distribuidos de la siguiente manera: solamente QT 18 pacientes (69%) con diferentes esquemas a base de 5-fluoracilo/Etopósido/Ciclofosfamida (FEC), 5-fluoracilo/Adriamicina/ Ciclofosfamida (FAC), ó Ciclofosfamida/ Adriamicina. Sólo 1 paciente (4%) recibió exclusivamente RT, y 67 pacientes (27%) recibieron en conjunto RT + QT a base de FAC y/o Ciclofosfamida/ Adriamicina.

TFC'S CON
FALLA DE ORIGEN

Del total de la muestra 101 pacientes (99%) recibieron tratamiento quirúrgico, quedando una paciente (1%) sin cirugía debido a que no la aceptó. Las cirugías realizadas fueron: mastectomía radical modificada (MRM) a 76 pacientes (75%), tumorectomía + vaciamiento axilar (VAX) a 15 pacientes (15%), tumorectomía ampliada a 7 (7%) y mastectomía simple a 3 (3%).

Los tipos histológicos encontrados en el estudio fueron se muestran en la gráfica. La distribución por porcentajes equivale a carcinoma ductal 49%, carcinoma canalicular 29%, carcinoma lobulillar 11%, lobulillar + ductal 3%, lobulillar + canalicular 3%, canalicular + ductal 1%, linfoma 1%, carcinoma mucinoso 1%, carcinoma indiferenciado 1%, sarcoma Phalloides 1%.

El tamaño del tumor fue agrupado como sigue: menor a 1 cm 4 pacientes (4%), de 1 a 3 cm 55 pacientes (54%), mayor a 3 cm 40 pacientes (39%), no valorable por cambios secundarios a RT o QT 3 pacientes (3%).

Los márgenes quirúrgicos se analizaron encontrándose libres de tumor en 93 pacientes (91%) y con presencia de tumor en 9 pacientes (9%).

La invasión a vasos linfáticos estuvo presente en 91 pacientes (89%), ausente en 9 pacientes (9%) y no se valoró en 2 pacientes (2%).

La invasión a ganglios fue positiva en 77 pacientes (75%), negativa en 22 pacientes (22%) y no valorada en 3 pacientes (3%).

El número de ganglios afectados por la enfermedad se distribuyó en 3 grupos: de 1 a 3 ganglios en 3 pacientes (30%), de 4 a 5 ganglios en 13 pacientes (13%) y más de 5 ganglios en 33 pacientes (32%).

Las etapas clínicas al diagnóstico se encontraban distribuidas de acuerdo a la gráfica, donde en etapa I había 5 pacientes (5%), en etapa IIa 34 pacientes (33%), IIb 47 pacientes (46%), IIIa 12 pacientes (12%), IIIb 3 pacientes (3%) y etapa IV 1 paciente (1%).

Las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante fueron 88 (86%), con esquemas de QT en 33 pacientes (37%), sólo RT en 7 pacientes (8%) y QT + RT en 48 pacientes (55%). Se omitió tratamiento adyuvante en 14 pacientes (14%).

La tabla muestra la distribución de pacientes correlacionando la etapa clínica con el grado SBR encontrado en el estudio histopatológico. La siguiente tabla muestra nuevamente la distribución de pacientes relacionando el grado MSBR asignado a la pieza con la etapa clínica.

Las tablas subsiguientes muestran la administración de tratamiento adyuvante correlacionándolo con el grado histológico según SBR y MSBR.

El seguimiento de las pacientes se realizó durante un período de 7 a 36 meses, teniendo seguimiento de 1 a 12 meses en 10 pacientes (10%), de 13 a 24 meses a 52 pacientes (51%) y de 25 a 36 meses a 40 pacientes (39%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las pacientes se mantuvieron libres de enfermedad en períodos que variaron de 2 a 36 meses, teniendo de 1 a 12 meses sin actividad tumoral 20 pacientes (20%), de 13 a 24 meses a 456 pacientes (45%) y de 25 a 36 meses a 36 pacientes (35%).

Las pacientes que presentaron recidiva fueron 27 (26%), quedando hasta el momento en seguimiento y sin evidencia de actividad tumoral 75 pacientes (74%).

En las pacientes que presentaron recidiva se relacionó ésta con los diversos factores histopatológicos. La gráfica muestra la asociación de recidiva con el grado histológico SBR, teniendo 4 pacientes (15%) grado 1, 11 grado 2 (40%), 8 grado 3 (30% y no valorado 4 (15%).

La recidiva asociada con el grado histológico MSBR fue como sigue: grado 1 en 2 pacientes (7%), grado 2 en 4 (15%), grado 3 en 6 (22%), grado 4 en 7 (26%), grado 5 en 3 (8%) y no valorado en 5 (19%).

El tamaño tumoral relacionado con la recidiva se encontró tumor mayor a 3 cm en 12 pacientes (44%), de 1 a 3 cm en 15 pacientes (56%), y en ninguna paciente fue menor a 1 cm.

La afección ganglionar asociada con la recidiva fue de más de 5 ganglios en 20 pacientes (54%), de 4 a 5 ganglios en 1 paciente (4%), de 1 a 3 ganglios en 4 pacientes (15%) y negativa en ninguna paciente.

La distribución del grupo histológico y la recidiva se muestra en la gráfica, encontrando que el tipo ductal fue el más frecuente con 15 pacientes (56%), le siguen el canalicular con 6 (22%), lobulillar en 3 (11%), linfoma en 1 (4%) y ductal + lobulillar en 1 (4%).

Los márgenes quirúrgicos del tumor fueron negativos en 23 pacientes (85%) y positivos en 4 (15%).

La invasión a vasos linfáticos fue positiva en las 27 pacientes (100%). El sitio de recidiva más frecuente fue a nivel locoregional con 19 pacientes (70%) y sistémica en 8 (30%).

Ocurrió defunción posterior a la aparición de recidiva en 6 pacientes (22%), ocurriendo ésta en períodos que varían de 7 a 27 meses.

DISCUSION

Los hallazgos en los resultados muestran que después de evaluar los factores histopatológicos en las pacientes con cáncer mamario se puede predecir cuáles pacientes tienen más riesgo de desarrollar enfermedad recurrente.

Afección linfática y ganglionar. Con respecto a la invasión linfática y ganglionar se considera que actualmente el mejor indicador pronóstico en las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes con carcinoma de mama en etapas tempranas es la presencia o ausencia de metástasis tumorales en nódulos linfáticos axilares (NLA). El examen microscópico de NLA disecados para confirmar o descartar la presencia de tumor es necesario porque hay un alto índice de falsos positivos y falsos negativos con la simple exploración física. Trabajos recientes han mostrado que el muestreo de al menos 10 NLA es suficiente para reducir el error en la etapificación del tumor a nivel de axila. Además, esta disección puede efectuarse en el nivel I, porque el salto de METS a niveles II y III es muy bajo, y el nivel no es un factor independiente una vez que el número total de NLA positivos es considerado.

La supervivencia está relacionada con el número de NLA involucrados. Con cada NLA adicional se incrementa el riesgo de morir por la enfermedad. Una micrometástasis en los NLA se define como un tumor menor o igual a 2 mm en su diámetro mayor, y aunque sea un tamaño pequeño de tumor, tiene un significado estadístico en la supervivencia, , sobretudo en el carcinoma ductal infiltrante.

Adicionando las técnicas inmunohistoquímicas se puede incrementar el hallazgos de micrometástasis hasta en un 31% con respecto a la técnica convencional. Se debe enfatizar que en algunos estudios está demostrado que el diámetro mayor de la metástasis en NLA y la presencia de extensión extranodal están asociados con el pronóstico. Estas características deben ser descritas por el patólogo.

Estudios iniciales con inmunohistoquímica se han desarrollado para detectar células tumorales ocultas en médula ósea. Se ha demostrado que un 38 a 44% de pacientes con carcinoma clínicamente libre de METs tienen aspirados de médula ósea positivos para células tumorales. El hallazgo de micrometástasis en médula ósea provee información pronóstica adicional independiente para la supervivencia, y así se ayuda a estadificar a las pacientes en categorías de alto y bajo riesgo, especialmente en combinación con otros factores pronósticos como el estatus de NLA. El examen citológico de aspirados de médula ósea es ineficaz si el número de células metastásicas es pequeño, además de que se necesita un número múltiple de muestras para la búsqueda.

La invasión vascular linfática (IVL) intramamaria es un gran predictor de recurrencia en pacientes con carcinoma mamario, especialmente en aquellas con tumor mayor de 1 cm de diámetro. La IVL intramamaria es rara en tumores menores a 1 cm y es poco común detectarla con microscopio de luz en el carcinoma lobular infiltrante. La asociación de IVL con recurrencia sugiere que si se encuentra ésta a pesar de haber ganglios negativos se tiene la misma significancia clínica que si hubiera micrometástasis en ganglios. El estudio de Rosen demostró incidencia del 32% de metástasis ocultas en NLA

en mujeres previamente clasificadas con nódulos negativos una vez que se demostró que había IVL. El reconocimiento de IVL intramamaria es difícil de reproducir entre los patólogos, ya que requiere adecuada distinción de vasos sanguíneos, lo cual se consigue con cortes claros en espacios linfáticos en el estroma interlobular o cerca de los vasos sanguíneos peritumorales. Aproximadamente el 60% se detecta con tinciones de H-E, y el restante con estudios inmunohistoquímicos. La mayoría de IVL acompaña al carcinoma ductal infiltrante con grado 2 o 3 de SBR.

Aunque los resultados de NLA sean negativos para METS, si éstas se encuentran en nódulos linfáticos en otras localizaciones no deben ser excluidos, porque los nódulos mamarios internos pueden contener enfermedad metastásica. Basados en 11 estudios con una serie total de 4162 pacientes, aproximadamente el 8% de NLA negativos tenían nódulos mamarios internos positivos. En nuestro estudio todas las pacientes con recidiva presentaron invasión linfática y por lo menos un ganglio afectado, con peor pronóstico aquellas con mayor número de ganglios afectados.

Tamaño tumoral. En este estudio todas las pacientes que recidivaron tenían tamaño mayor a 1 cm. Hay una asociación de sobrevida con el tamaño tumoral, la cual es independiente del estatus nodular. El tamaño provee información pronóstica independiente, pero no cuando las pacientes tienen más de 4 nódulos positivos, lo cual nos indica una alta capacidad de invasión tumoral.

El carcinoma mínimo se ha definido como el carcinoma ductal in situ, carcinoma lobular in situ y los tumores invasivos menores a 0.5 cm de diámetro. Debido a la detección temprana, la significancia de estos carcinomas mínimos se ha vuelto importante, ya que a pesar de su mínima expresión pueden metastatizar y producir la muerte. Algunos reportes indican que el 28% de pacientes con tumores mínimos tiene NLA positivos. Se ha concluido que los NLA positivos aumentan conforme aumenta el tamaño tumoral, y así el tamaño es un predictor excelente para la sobrevida libre de enfermedad. Así se ha descrito que no se debe efectuar disección axilar en tumores menores o iguales a 5 mm debido a la baja posibilidad de nódulos positivos, con la precaución de que si el grado histológico es de 3 aunque el tumor sea mínimo se debe dar el beneficio de la disección axilar, por la probabilidad de ser lesiones T1b o mayores.

Se recomienda desde 1990 que los pacientes con ganglios negativos y tumores menores de 1 cm de diámetro no sean tratados con terapia adyuvante, teniendo una recurrencia del 1 al 10%, y cuando los tumores sean mayores a 3 cm deben recibir terapia adyuvante con QT, ya que tienen una recurrencia mayor al 50%. No queda claro el manejo con tumores de 1 a 3 cm de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

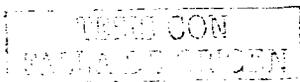
diámetro, los cuales tienen una recurrencia que varía del 68 al 91% dependiendo del tipo histológico, sin embargo en todos ellos se ha aplicado terapia adyuvante, evaluando el menos tóxico y más efectivo para el tipo histológico que se tenga.

Grado histológico. En nuestra revisión confirmamos que mientras más alto es el grado histológico es mayor la recidiva. Inspirado en Broders, el grado histológico para carcinoma mamario fue introducido en Boston por Greenough en 1925. Aunque se ha escrito posteriormente mucho confirmando la utilidad del grado histológico y los criterios morfológicos, desde entonces se definieron con mucho detalle, y no se ha añadido mucho a sus observaciones iniciales. En 1928 Patey y Scarff en Londres publicaron un análisis de 50 casos correlacionando el grado histológico con la sobrevida y el estatus de NLA. Ellos encontraron que en pacientes con mastectomía radical, el 85% de los casos de baja malignidad, el 45% de mediana malignidad y el 23% de los casos de alta malignidad se habían curado. Además notaron que el pronóstico aparecía excelente con nódulos negativos, a pesar del grado histológico, y que era muy pobre para pacientes con enfermedad avanzada (tumor ulcerado), adherido a fascia (o con NLA adheridos) a pesar del grado histológico; y que el grado histológico era más útil para determinar el pronóstico de afección de NLA. También concluyeron que en los casos de baja malignidad la etapa temprana y favorable es de mayor duración, y la paciente se presenta para tratamiento antes de que haya habido mucha diseminación de la enfermedad, y que en casos avanzados la operación paliativa tiende a ser seguida por un beneficio más prolongado si el grado histológico es bajo.

Posteriormente en 1950, Bloom en Londres confirmó las observaciones de Patey y Scarff en un artículo clásico por Bloom y Richardson en 1957. Estudiaron 1409 pacientes, de las cuales se siguieron 359 por 15 años. El estudio de Bloom y Richardson se enfocó en 3 formas de presentación de cáncer de mama como indicadores potenciales del grado de malignidad:

- a) Disposición tubular de las células,
- b) Variaciones en el tamaño, forma y tinción del núcleo, y
- c) Frecuencia de hiperromatismo y figuras mitóticas.

Los autores claramente establecieron que para obtener una imagen compuesta de un corte particular se asignan puntos a cada uno de los 3 factores histológicos (1,2 o 3 puntos) y se suman todos, haciendo un total posible de 3 a 9. El número menor representa el grado más bajo de malignidad. Siguiendo a Scarff al cortar esta escala de malignidad en 3 zonas aproximadamente iguales, las divisiones se sitúan entre 5 y 6, y entre 7 y 8; así 3,4 y 5 se consideran como bajo (grado 1), 6 o 7 como intermedio (grado 2), y



8 o 9 como alto (grado 3). Este esquema de grados se ha vuelto la base más popular en el mundo, adoptado por la OMS, y se refiere como la escala de Scarff-Bloom-Richardson o SBR, aunque debería llamarse Greenough en honor al hombre que publicó el primer trabajo en 1925.

Ellos encontraron que el 26% de sus 1409 casos eran grado 1, el 45% eran grado 2 y 29% eran grado 3. La comparación del grado histológico y de malignidad de las metástasis axilares y del tumor primario tenían el mismo grado en 82%, más alto en los nódulos en 12% y más bajo en 6%. También encontraron que el estatus de NLA se correlacionaba con la supervivencia, pero sumando el grado histológico al estatus ganglionar se provee información pronóstica independiente.

También concluyeron que el grado refleja el potencial de malignidad del tumor e indica cuáles casos son más probables para ocultar METS a distancia al momento del tratamiento. De cualquier forma, como las METS son comunes en los 3 grados de tumor cuando la paciente acude por primera vez a consulta, el valor real del grado histológico es proveer una guía para la velocidad con la cual estas METS serán activas, producirán síntomas y causarán la muerte. Muchos estudios subsecuentes apoyan esta graduación.

Se necesitan criterios cuidadosamente definidos para reproducir esta graduación entre los patólogos, así como de experiencia, dedicación y aplicación constante, además de que sugiere que los resultados siempre deben ser doblemente chequeados por un segundo observador, de no ser posible esto, se leerán por el mismo sin conocer el resultado previo.

En 1989 Le Doussal et al usaron el mismo esquema SBR para analizar 1262 pacientes con carcinoma mamario y las siguieron por 10 años. Ellos notaron que el 55% de sus pacientes estaban clasificadas como grado 2, lo cual en su opinión era demasiado, un problema particularmente prominente en pacientes con NLA negativos. Así que para mejorar el esquema de SBR ellos notaron que la cuenta de figuras mitóticas y el grado nuclear eran más predictivos en los resultados que la diferenciación tubular, la cual podría ser descartada en la graduación. Ellos crearon el SBR modificado (MSBR) que evalúa el grado nuclear y la cuenta de figuras mitóticas. Esta última se obtiene por una vista rápida de al menos 10 campos de la periferia del tumor a mediano poder para identificar aquellas áreas más abundantes en mitosis. A continuación el número máximo de mitosis por 400 x campo se cuentan y se asignan puntos basados en el número de figuras mitóticas (fm) encontradas como sigue:

< 1 fm / 400 x campo = 1 punto

> 2 fm / 400 x campo = 2 puntos

3 o más fm / 400 x campo = 3 puntos



La formación tubular en el tumor no fue considerada. Usando este esquema modificado ellos definieron 5 nuevos grados de categoría que muestran proporciones de riesgo estadísticamente significativas para sobrevida libre de METS. Además el grado 2 de SBR fue separado en 3 grupos de MSBR, que fueron significativamente diferentes en la sobrevida libre de METS. En las pacientes con nódulos negativos el MSBR suplantó la utilidad del SBR y fue el factor más importante para la predicción de la sobrevida libre de METS. Le Doussal et al concluyeron que el esquema MSBR era más acertado y predictivo que el SBR estándar y particularmente útil cuando el estatus de los nódulos era negativo o desconocido. El MSBR puede ser usado para dividir a las pacientes en grupos de alto y bajo riesgo.

Ciertos tipos de CA de mama tienen mejor pronóstico que otros, y la mayoría de estos tipos especiales corresponden al SBR grado 1, siendo en general el 25% de los carcinomas de mama. Se ha encontrado que cuando se usan juntos el tipo de tumor con el tipo histológico, el pronóstico predictivo es más acertado. Los hallazgos demuestran que al situar los carcinomas invasivos en grupos de buena, moderada o mala diferenciación se evitan problemas de subtipificación. Así, es mejor dar a todos los carcinomas invasivos, incluyendo los tipos especiales como lobular, tubular, medular, adenoquistico y cribiforme un grado histológico, que frecuentemente es de 1, excepto el carcinoma medular que es grado 3 casi siempre. De esta manera el grado ayuda a situar cualquier carcinoma invasor en su categoría terapéutica y pronóstica adecuada, especialmente cuando hay controversia o confusión acerca de la designación del subtipo apropiado.

Los criterios para evaluar el grado histológico se definen con el esquema MSBR, con el grado de formación tubular, pleomorfismo nuclear y cuentas mitóticas. Se deben considerar en todos los estudios los márgenes invasivos del tumor.

Índice de proliferación celular. La fracción de células tumorales sintetizadoras de DNA (fracción fase S) se correlaciona con el pronóstico de ciertos tumores. La fracción S se puede estimar de diversas maneras, incluyendo la medición de la incorporación de precursores de DNA al nuevo DNA sintetizado, citometría de flujo y determinación inmunohistoquímica de antígenos nucleares asociados a la proliferación. Cada una de estas técnicas provee información útil, pero todas requieren tiempo considerable, expertos técnicos y gastos extras de laboratorio, además de que incrementan el costo y retrasan los resultados de los reportes.

La incorporación de los precursores de DNA durante la fase S se considera generalmente como la prueba de oro para el análisis del ciclo celular, y la 3H-timidina ha sido usada para este propósito al determinar el índice de marcaje

de timidina. Recientemente un análogo no radiomarcado de la timidina, la bromodeoxyuridina (BRDU) ha mostrado dar resultados equivalentes a aquellos obtenidos con ³H -timidina. La determinación del índice de marcaje de BRDU se vuelve uno de los obstáculos que puede ser superado al determinar el índice de marcaje de la timidina. Pero la interpretación de tinciones inmunohistoquímicas realmente positivas como marcadores de proliferación como Ki-67 es subjetiva, porque depende de la técnica y de la fijación de la muestra. Además la medición de la fracción S por citometría de flujo es irrealizable si hay núcleos superpuestos, mezclados o debridados.

Contar las figuras mitóticas por microscopio de luz es un método rápido, barato y eficaz para estimar la proliferación celular tumoral. Un patólogo bien entrenado puede determinar el número de figuras mitóticas al momento del diagnóstico inicial usando un buen microscopio y la tinción estándar de H-E.

Con este método clásico las figuras mitóticas son contadas en la mayoría de las áreas celulares de la periferia del tumor, evitando áreas de necrosis, inflamación, calcificación, CA in situ y vasos largos en tanto sea posible. El campo inicial puede contener figuras mitóticas, pero los campos subsiguientes son seleccionados al azar de áreas adyacentes hasta que 10 campos representativos son contados. Para calificar como figuras mitóticas la membrana nuclear debe estar ausente, así las células han pasado la profase. Debe haber extensiones peludas del material nuclear (cromosomas condensados), amontonamiento (iniciando metafase), planos (meta-anafase) o agregados separados (telofase). El citoplasma de las células mitóticas es grande durante la mitosis. Una mitosis no real incluye extensiones regulares mínimas con una zona central vacía, cúmulos nucleares redondos separados o segmentos nucleares apoptóticos y citoplasma naranja. Si existe duda, no se considera como una mitosis real. El índice de actividad mitótica está determinado contando mitosis en 10 campos consecutivos a alto poder, iniciando en el área con la mayor densidad de figuras mitóticas. Si una célula tumoral se divide y forma 2 nuevas células, debe entrar al ciclo mitótico y aparecer como una figura mitótica. Así, contar figuras mitóticas debe ser la estimación más fácilmente realizable para la proliferación celular tumoral. El retardo en la fijación de la muestra puede alterar la cuenta de figuras mitóticas.

Comparando la cuenta de figuras mitóticas con la medición de BRDU se encontró una fuerte similitud entre ambas, además de que contar directamente las figuras mitóticas provee una buena estimación de la proliferación tumoral.

Sin embargo, la cuenta de figuras mitóticas, el índice de marcaje de timidina o el índice de marcaje de BRDU son métodos en los que no se ha esclarecido cuál provee mejores resultados que se correlacionen mejor con la

sobrevida libre de enfermedad. Claramente se necesitan más estudios clínico-patológicos para estimar cuál índice se correlaciona más con sobrevida.

Factores de influencia local. Se ha encontrado que un número de formas patológicas predice un riesgo elevado de recurrencia local del tumor después de la resección conservadora y radioterapia. Generalmente estas formas incluyen gran cantidad de tumor, grado histológico alto, componente invasivo intraductal, multifocalidad, márgenes de resección positivos o inciertos, marcada reacción inflamatoria peritumoral, IVL. Parece ser que el control local del tumor es significativamente mejor cuando se han extraído totalmente, examinando los bordes resecaados. Mientras más amplios los márgenes es mejor, con presencia de tejido sano entre el carcinoma y el margen. Pero un margen negativo no garantiza que todo el CA ha sido removido, tampoco un margen positivo indica que se encontrará CA residual en el espécimen de re-excisión. La examinación del margen quirúrgico es mejor determinada con la aplicación de tinta sobre estos márgenes, inmediatamente realizada por el cirujano después de la resección.

Es importante conocer cuáles márgenes son positivos, qué tan cerca está cada margen del componente invasor o del carcinoma ductal in situ.

Debido a que el carcinoma lobular invasor tiene predilección a la multifocalidad, se ha anticipado que tiene mayor recurrencia local que el carcinoma ductal cuando se trata de manera conservadora (cuadrantectomía + radiación). Al haber carcinoma ductal in situ extenso (CDE) se encuentra un componente ductal in situ entre el tumor invasor, generalmente en más del 25% y con extensión fuera de los márgenes del tejido adyacente, o bien con uno o más focos microscópicos de invasión estromal. Es importante que hacer diagnóstico de CDE no implica que deba realizarse mastectomía, ya que puede tratarse con re-excisión para obtener márgenes negativos, los cuales indicarán un bajo índice de recurrencia local. De esta manera, determinar el status de los márgenes es el más importante pronosticador para recurrencia. Así algunas pacientes reciben tratamiento conservador.

La recurrencia del carcinoma ductal in situ se ha ligado a un número de factores incluyendo la cantidad de tumor, grado histológico, patrón de arquitectura, presentación clínica, márgenes quirúrgicos positivos o inciertos, historia familiar positiva de carcinoma mamario. Algunos adjudican una lesión de >2.5 cm de CA in situ el límite para diferenciar una lesión de bajo riesgo a una de alto riesgo, por la presencia de focos invasivos ocultos y/o ganglios positivos.

Receptores estro-progestágenos. Desafortunadamente en nuestra institución no se realiza esta determinación. La expresión de receptores a estrógenos (RE), receptores a progesterona (RP) o ambos dentro de un tumor se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

correlaciona bien con grado histológico bajo y la respuesta a la manipulación hormonal, especialmente en pacientes postmenopásicas. Hay solo un 8 a 10% de diferencia absoluta en supervivencia libre de enfermedad entre las mujeres con RE positivos sin ganglios afectados y aquellas con RE negativos; aunque algunos estudios muestran que cualquier ventaja de la positividad de RE y RP se pierde después de 5 años de seguimiento. Aún así algunos CA mamarios con contenido de RE extremadamente altos (>900 fmol/mg) tienen un muy buen pronóstico.

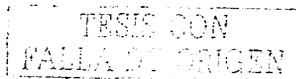
Se considera que los RE y RP deben medirse en todos los cánceres mamarios primarios y en las lesiones metastásicas si los resultados pueden influenciar el plan terapéutico; en la enfermedad metastásica la positividad de RE y RP apoyan el uso de hormonoterapia. A pesar del estado postmenopáusico, la positividad de RE y RP ayudan a identificar a las pacientes que se beneficiarían más con terapia hormonal adyuvante. Los niveles de RE y RP son indicadores pronósticos débiles y no deberían ser usados para determinar si se debe tratar o no una paciente con quimioterapia.

La disponibilidad reciente de anticuerpos monoclonales de segunda generación acoplados con técnicas de desmascaramiento de antígenos retrógrados han mejorado de gran manera la sensibilidad de técnicas inmunohistoquímicas para RE y RP en los tejidos fijados en formol y embebidos en parafina. A pesar de la técnica, la inmunohistoquímica no está influenciada por la heterogeneidad del tumor y la visualización de las células tumorales es posible. Estudios comparativos han mostrado una excelente correlación entre las técnicas bioquímicas e inmunohistoquímicas.

Se considera que un tumor tiene receptores positivos cuando se tiñe el 5% o más de los núcleos de color café al aplicar la tinción, ya sea bioquímica o inmunohistoquímica. Se puede teñir débil o intensamente.

Análisis de flujo citométrico. Ha habido numerosas publicaciones considerando el valor del flujo de la ploidia y el análisis de flujo de la fase S prediciendo la supervivencia en CA mamario. Desafortunadamente las conclusiones de estos artículos son a menudo conflictivas y confusas, pero aún así se pueden obtener conclusiones razonables.

El aumento de la aneuploidia se asocia generalmente con grado histológicamente alto, fracción mayor de fase S, índice mitótico incrementado y ausencia de RE y RP. El aumento de diploidia se asocia generalmente con tipos especiales de carcinoma que tienen un mejor pronóstico (excepto CA medular), grado histológico bajo, fracción S baja, índice mitótico disminuido y expresión de RE y RP. No ha habido asociación entre la citometría de flujo y la edad de la paciente, estado postmenopáusico, tamaño del tumor y status ganglionar axilar.



En análisis univariados hay una asociación consistente entre el aumento de flujo de fase S y una corta supervivencia. Aunque las pacientes con tumores aumentados en aneuploidías tienen un pronóstico más pobre que aquellas con tumores diploides, la diferencia es baja y no siempre tiene significancia estadística. Es más importante cuál citometría provee información pronóstica adicional aparte de los predictores tradicionales como el tamaño, grado histológico y status de RE y RP. Estudios multiparamétricos que comparan el flujo de ploidía con predictores tradicionales no apoyan la capacidad de la ploidía de flujo para aportar información pronóstica adicional. Además, algunos tumores con líneas celulares anormales y múltiples (multiploidía) no tienen pronóstico más adverso que aquellos con ploidías únicas.

En contraste, el análisis de la fase S mantiene su impacto pronóstico cuando los indicadores tradicionales se incluyen en el análisis multivariado. Sin embargo, debe obtenerse por visualización directa, ya que se pueden empalmar las células y haber error en la lectura computarizada, requiriendo el cultivo de líneas celulares aisladas.

Para determinar la técnica óptima para medir la tasa de proliferación celular se deben realizar estudios adicionales multiparamétricos para que se comparen con la supervivencia. Finalmente, no hay datos suficientes para apoyar la utilidad clínica de la citometría de DNA para influenciar en el pronóstico del CA de mama. A pesar de la ventaja potencial ofrecida por la selección visual de las células en la citometría, la lentitud y baja resolución de estas medidas han limitado el uso de estas técnicas.

En resumen, el índice de DNA derivado por la citometría de flujo no debería ser usado para el manejo del CA de mama. No hay datos suficientes para recomendar el uso de citometría de flujo y medición de la fase S (de acuerdo con las conclusiones de la ASCO en 1996).

Nuevos indicadores pronósticos. El indicador pronóstico ideal debe reunir ciertas características: debe ser una expresión de un fenómeno biológico relacionado al crecimiento tumoral, invasión y metástasis, su medición debe ser factible, reproducible y sensible; por análisis univariable debe tener un valor predictivo altamente significativo para el resultado en cuestión, por análisis multivariado debe ser independiente de otros factores clínico-patológicos, debe identificar un subgrupo distinto de pacientes con CA mamario destinados a tener recurrencia o morir por CA mamario; debe ser fácilmente interpretable, probarse en estudios prospectivos para mejorar resultados cuando se use para seleccionar subgrupos para tratamiento comparándose con métodos convencionales existentes, y sus hallazgos deben ser reproducidos en múltiples estudios en diferentes centros médicos con diferentes bancos de pacientes.

Desafortunadamente hay pocos pronosticadores ideales para el CA mamario que cumplan todos estos criterios. Se han estado ensayando múltiples indicadores que hasta el momento no cumplen totalmente las metas ideales, sin embargo se está realizando una ardua tarea competitiva para mejorarlos.

ENZIMAS. Se sugiere que enzimas proteolíticas como la catepsina D, el activador del plasminógeno, metaloproteinasas y los inhibidores de todas ellas son importantes para la invasión tumoral y metástasis. Probablemente ellas definen el fenotipo agresivo y metastásico del tumor. La que más ha sido investigada es la catepsina D, aunque sus resultados aún son contradictorios.

EXPRESIÓN DE PROTO-ONCOGENES. Los oncogenes fueron identificados como secuencias genómicas en retrovirus transformadores que causan tumores en el huésped. Posteriormente, secuencias genómicas homólogas se identificaron en células animales normales (proto-oncogenes). Estos proto-oncogenes juegan un papel fundamental en la proliferación y diferenciación celular normal, alterando su ciclo de vida. Estas anomalías incluyeron mutaciones, traslocaciones, amplificaciones y deleciones, las cuales se traducen en anomalías en el contenido de DNA, expresión del RNA y expresión de oncoproteínas. La metodología para estudiar estas anomalías incluyen al Southern blotting, Northern blotting, Western blotting, hibridación in situ, cariotipo, reacción en cadena de polimerasa, análisis de polimorfismo con restricción de longitud de fragmentos y la inmunohistoquímica.

En relación al CA de mama, se ha enfocado al estudio de c-erbB2(Her-2/neu), factor de crecimiento epidermal (EGFR), c-Ha-ras, c-myc, int-2 proto-oncogenes.

El más estudiado ha sido el c-erbB2(Her-2/neu), que se reporta en un 10-30% de los carcinomas mamarios, especialmente en los pobremente diferenciados, RE negativos, ganglios positivos, con aneuploidía o con índice de proliferación elevado. Es más común en el carcinoma ductal in situ (60%), especialmente en las variantes de alto grado y en los tipos agresivos.

El EGFR se asocia con sobrevida corta. El C-myc se asocia con carcinoma de alta proliferación y corta sobrevida. Int-2 se asocia con resultados clínicos pobres. El c-Ha-ras se encuentra en 40-70% de los casos y se relaciona con hiperplasia ductal atípica y carcinoma hiperplásico in situ.

GENES ONCOSUPRESORES. La fusión de células malignas con células normales puede crear células híbridas que no son tumorigénicas, creando así la presencia de genes que inhiben o suprimen el crecimiento tumoral, conocidos como genes oncosupresores o antioncogenes. Se incluyen en ellos la proteína p53, el gen de susceptibilidad al retinoblastoma (RB-1) y nm23.

La acumulación del p53 se asocia con sobrevida corta y elevada proliferación tumoral. Del RB-1 y nm 23 no se cuenta aún con resultados satisfactorios de valor pronóstico.

Angiogénesis tumoral. Sin los vasos sanguíneos, los cúmulos de células neoplásicos crecen hasta que la difusión pasiva no les permite proveer los nutrientes adecuados o eliminar sus desechos al medio adyacente. Estos grupos avasculares crecen de forma esférica, alcanzando 2 mm³, y el crecimiento posterior y las METs no ocurren hasta que haya vascularización. Las células tumorales inducen angiogénesis para obtener acceso a la vasculatura desde el tumor primario, aprovechar la circulación, escapar de la vigilancia inmunológica, localizar la microvasculatura del órgano blanco, crear angiogénesis tumoral. Si el tumor primario es angiogénico, las METs lo serán también.

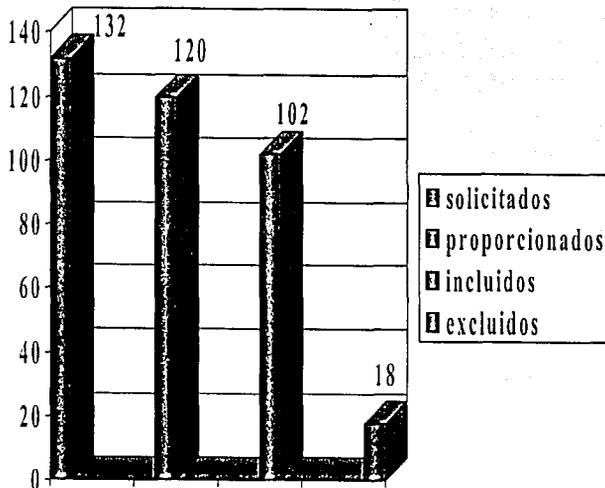
Numerosos estudios muestran que la medición de la densidad microvascular del tumor predice su agresividad. Un tumor altamente angiogénico puede sembrar clones a distancia, además de que las células endoteliales estimulan el crecimiento tumoral.

Para examinar la vasculatura se requiere observar un corte representativo del tumor, con grosor de micrometros, aplicar tinción inmunohistoquímica para marcar el endotelio e iluminar la densidad microvascular, contar todos los vasos en el área neovasular.

En cualquier tumor, la asociación de aumento de la densidad microvascular intratumoral con otras medidas de agresividad tumoral han incrementado el entendimiento acerca del papel crítico de la angiogénesis en el crecimiento tumoral y la capacidad de crear metástasis.

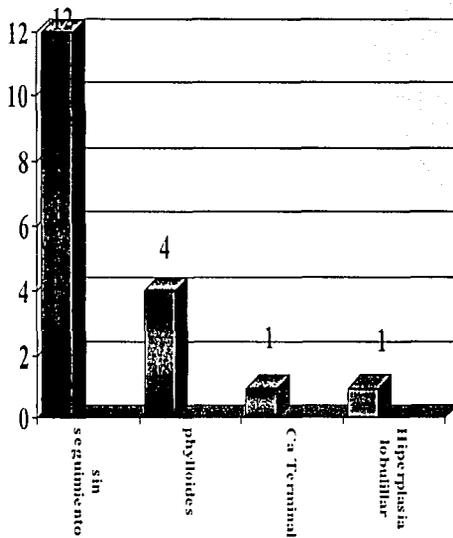
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA DE DISTRIBUCIÓN DE EXPEDIENTES



FUENTE: SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

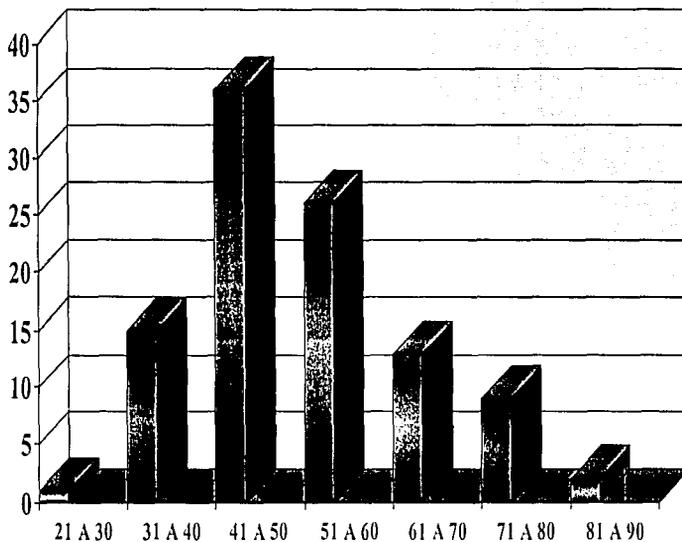
GRAFICA DE DISTRIBUCION DE EXPEDIENTES EXCLUIDOS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FUENTE: SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

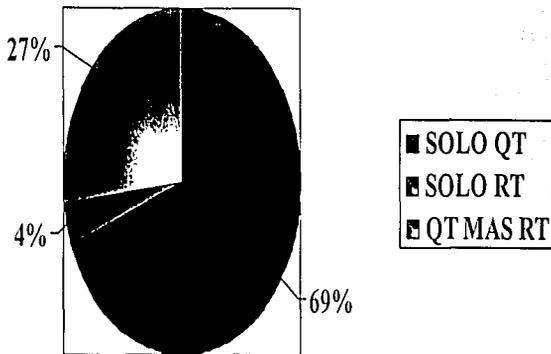
DISTRIBUCION POR EDADES



FUENTE: SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

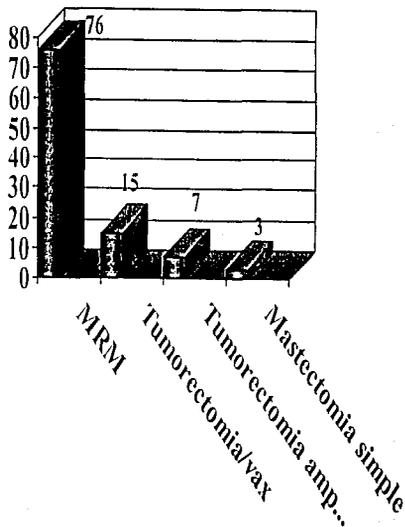
TESIS CON
PALABRA DE ORIGEN

GRAFICA DE PACIENTES CON TRATAMIENTO NEOADYUVANTE



FUENTE: SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

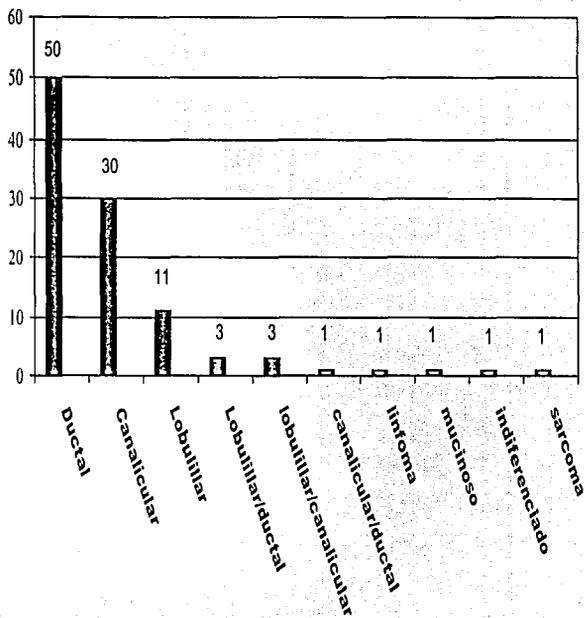
GRAFICA DE DISTRIBUCION DE TRATAMIENTO QUIRURGICO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FUENTE: SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

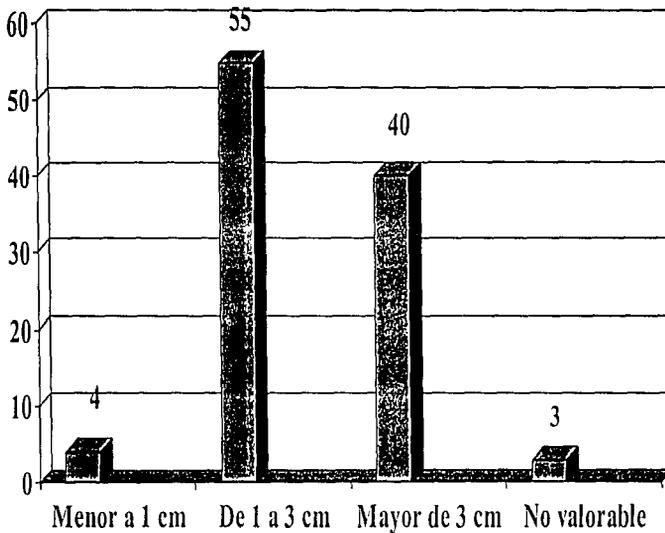
GRAFICA DE DISTRIBUCION DE TIPOS HISTOLOGICOS



FUENTE: SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

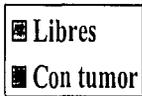
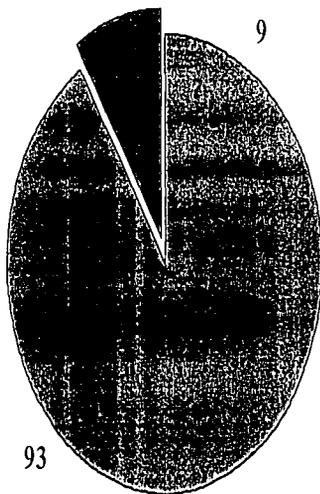
TESIS CON
 FALTA DE ORDEN

GRAFICA DE DISTRIBUCION DE TAMAÑO TUMORAL



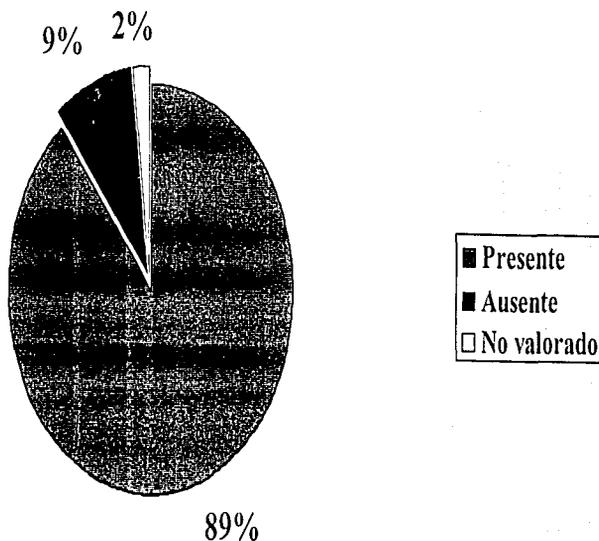
TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

GRAFICA DE DISTRIBUCION DE MARGENES QUIRURGICOS



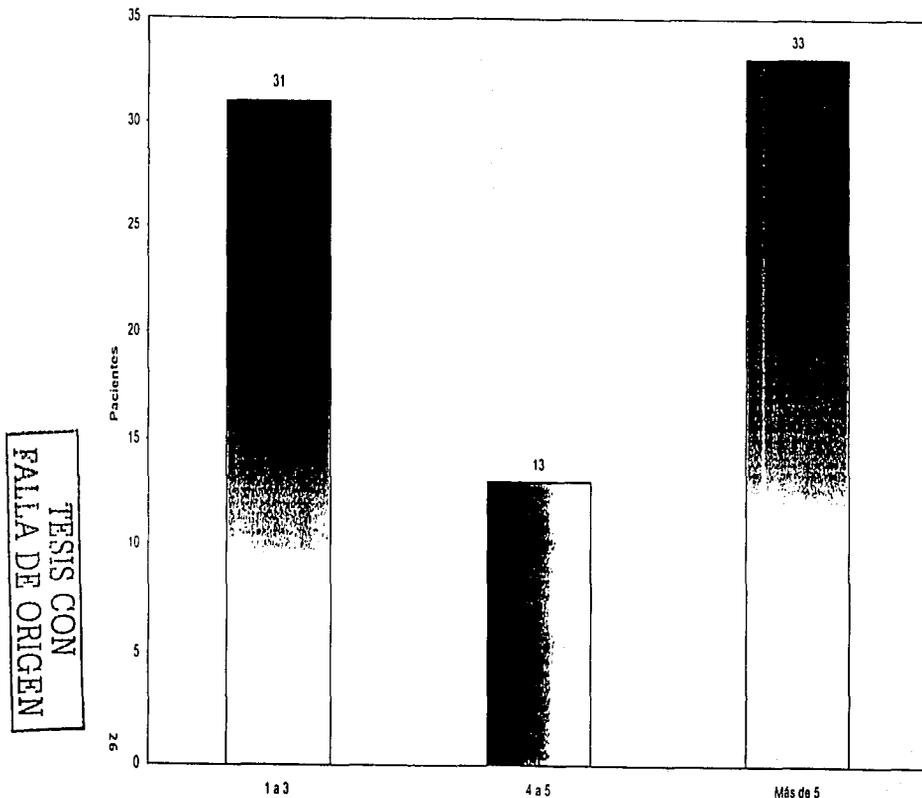
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica de invasión a linfáticos



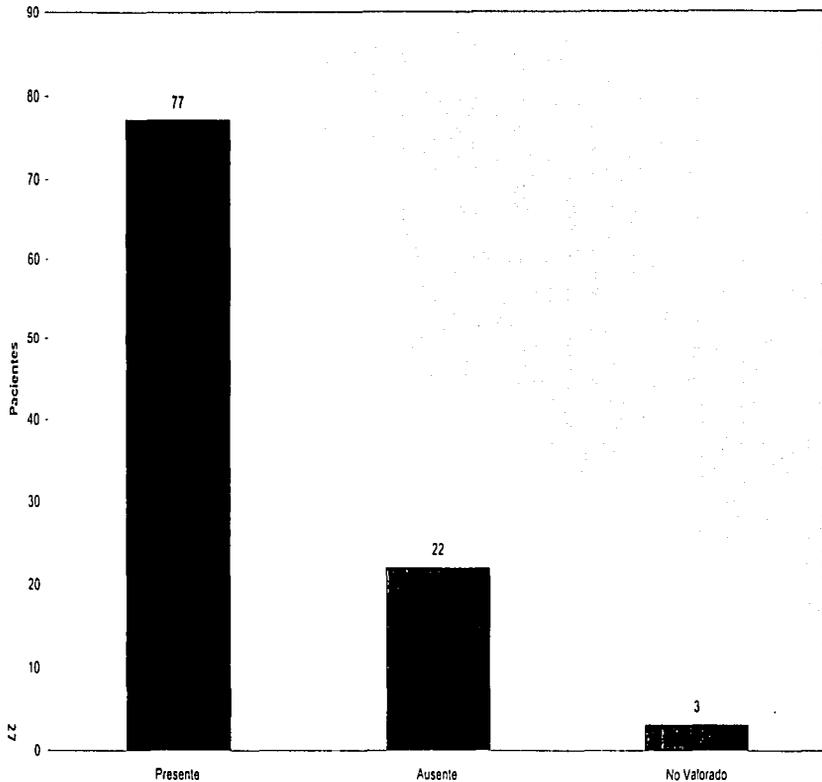
Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

Distribución de Número de Ganglios afectados



Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

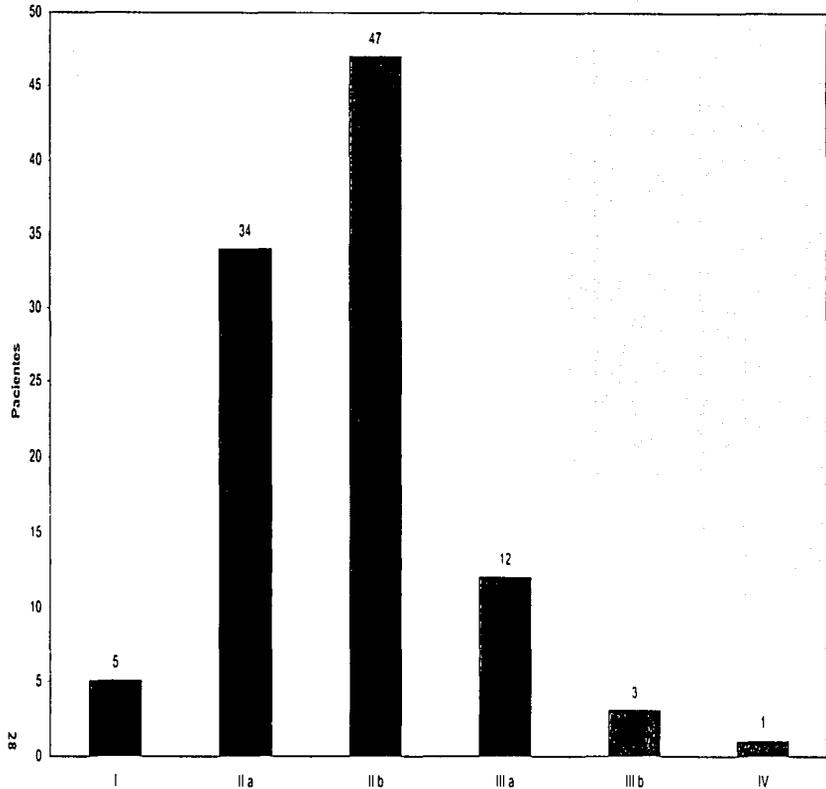
Gráfico de Invasión Ganglionar



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

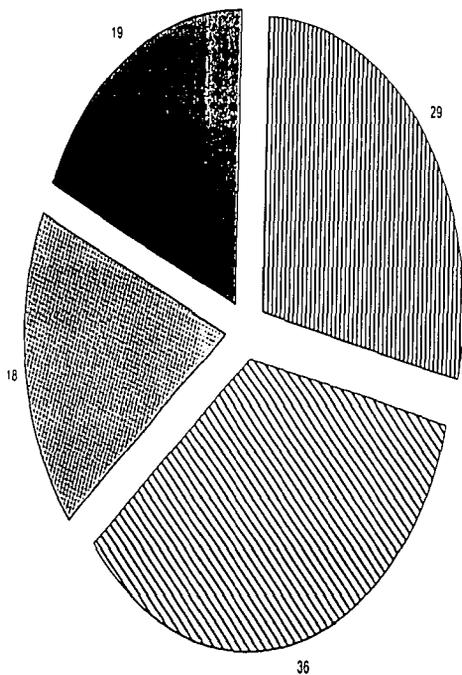
Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

Distribución de Estadios Clínicos



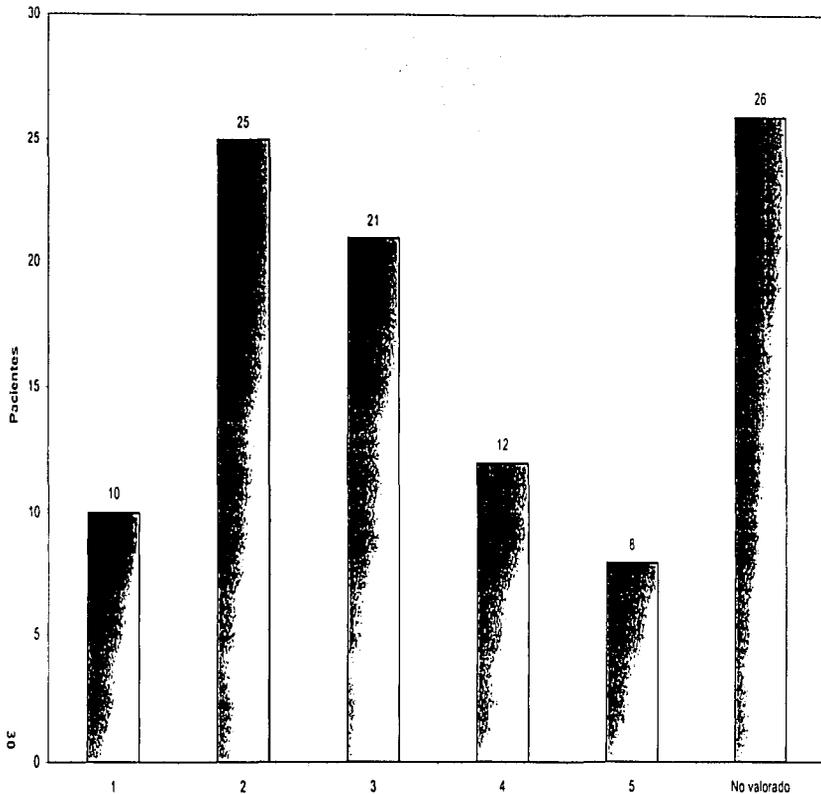
Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica Hospital Regional Llc. Adolfo López Mateos

Gráfica de Distribución por grado histológico SBR



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución por grado histológico MSBR



Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1 Etapa Clínica asociada a SBR

	1	2	3	No valorado
I	2	2	0	1
II a	11	10	5	8
II b	14	17	9	7
III a	2	5	2	3
III b	0	2	1	0
IV	0	0	1	0

Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



Tabla 2. Etapa Clínica Asociada a MSBR

	1	2	3	4	5	No valorado
I	1	1	1	0	0	2
II a	6	6	8	3	1	10
II b	3	14	9	7	6	9
III a	0	4	2	2	0	3
III b	0	0	1	0	0	2
IV	0	0	0	0	1	0

Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

MP CON
LA DE ORIGEN

Tabla 3. Tratamiento adyuvante correlacionado con SBR

	1	2	3	No valorado
Solo QT	7	9	8	9
QT y RT	13	21	9	5
Solo RT	3	3	0	1
Nada	6	4	4	4

Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica
Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos

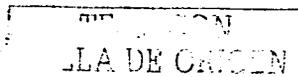


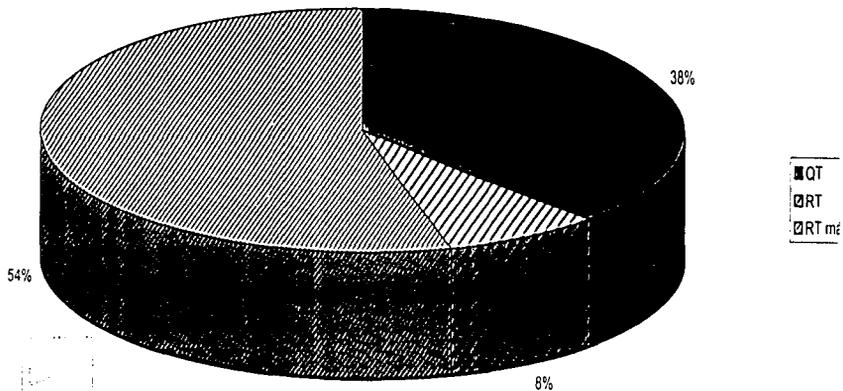
Tabla 4. Tratamiento adyuvante correlacionado con MSBR

	1	2	3	4	5	No Valorado
Solo QT	1	10	4	2	2	14
QT y RT	5	10	13	9	5	6
Solo RT	1	2	3	0	0	1
Nada	3	3	1	1	1	5

Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

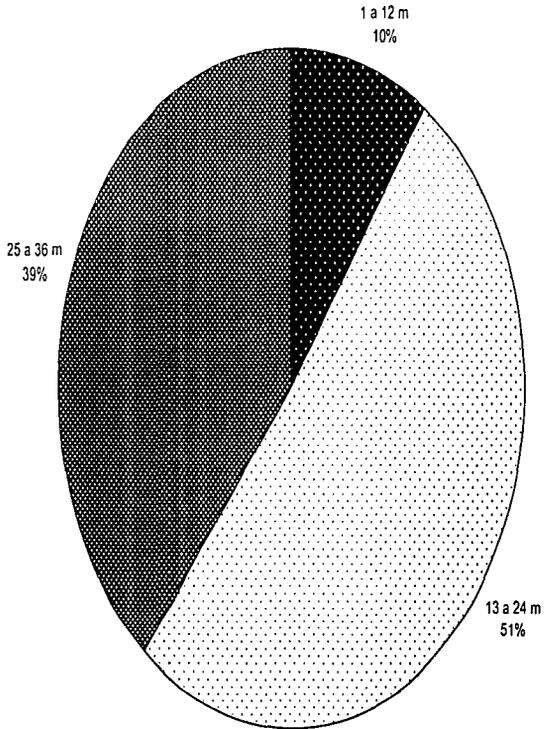
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Administración de tratamiento adyuvante



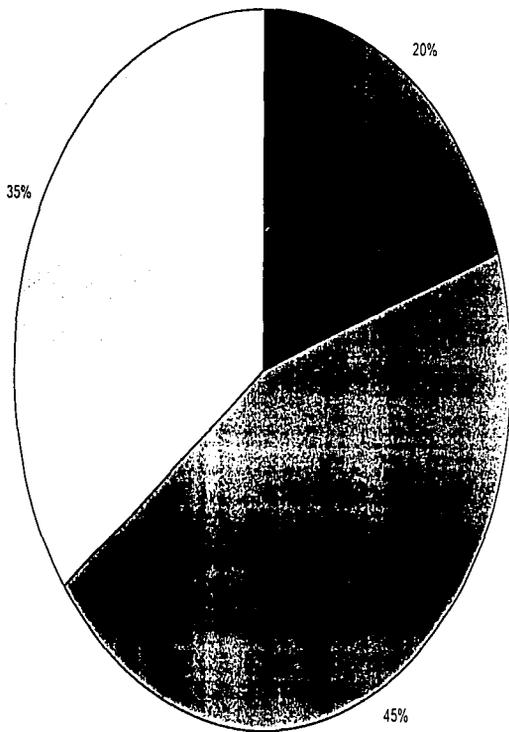
TRATAMIENTO CON
ORIGEN

GRAFICA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

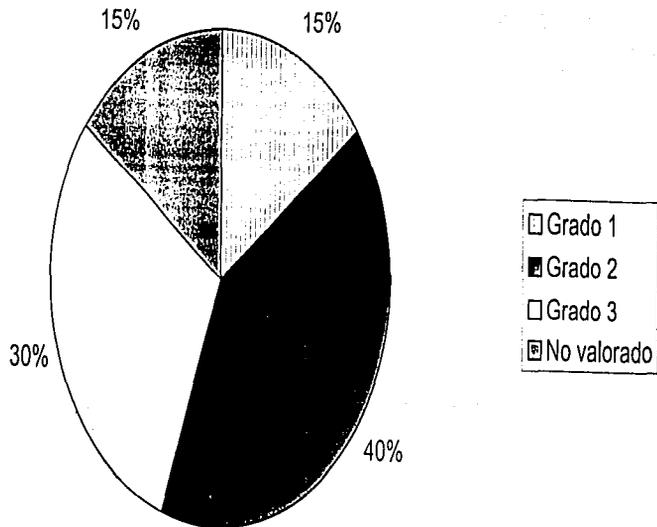
GRAFICO DE SOBREVIDA DE MESES LIBRES DE ENFERMEDAD



■ 1 a 12 m
▨ 13 a 24
□ 25 a 36

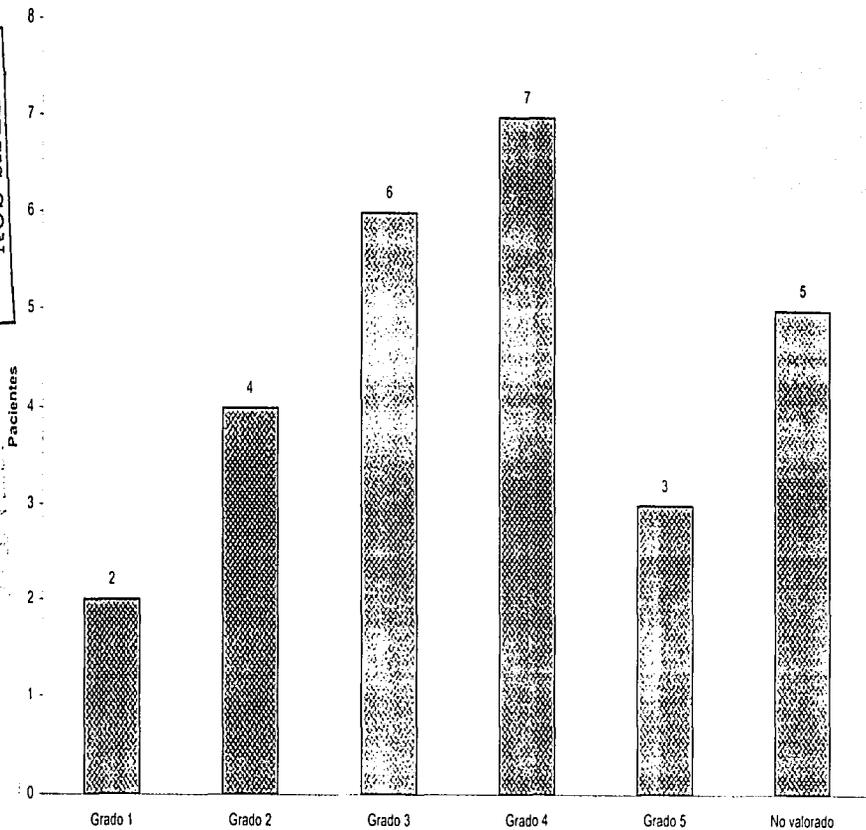
TESIS CON
FALLA DE CUBRIMIENTO

GRAFICO DE APARICION DE RECIDIVA ASOCIADO A SBR



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARICION DE RECIDIVA ASOCIADO A MSBR

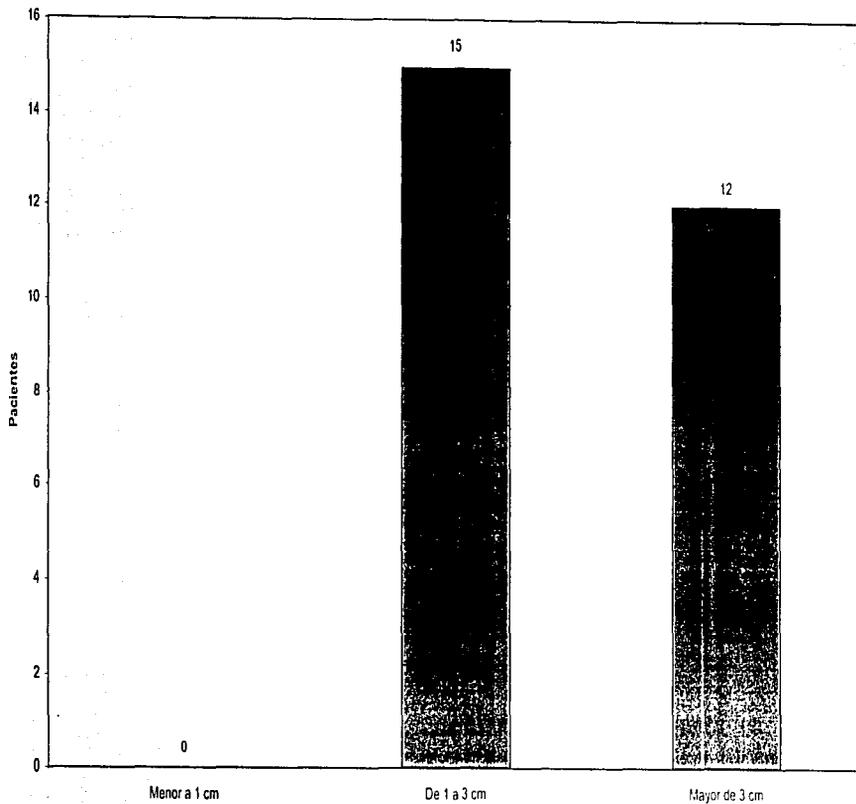


Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

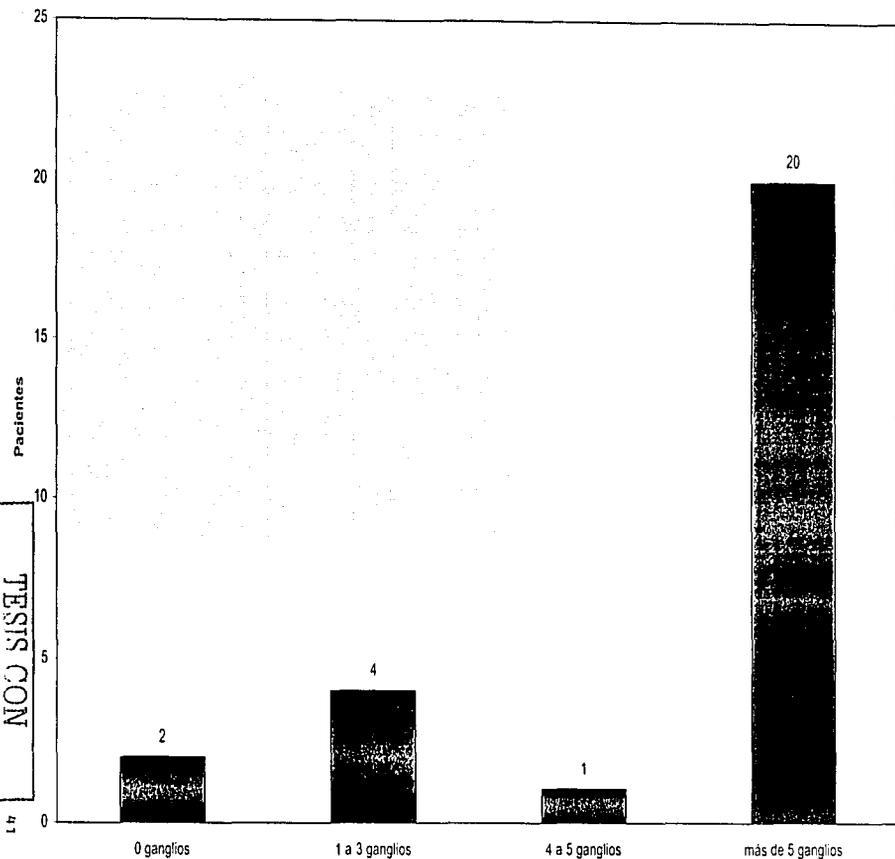
63

TAMAÑO DEL TUMOR Y RECIDIVA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AFECCION GANGLIONAR Y RECIDIVA DE ENFERMEDAD

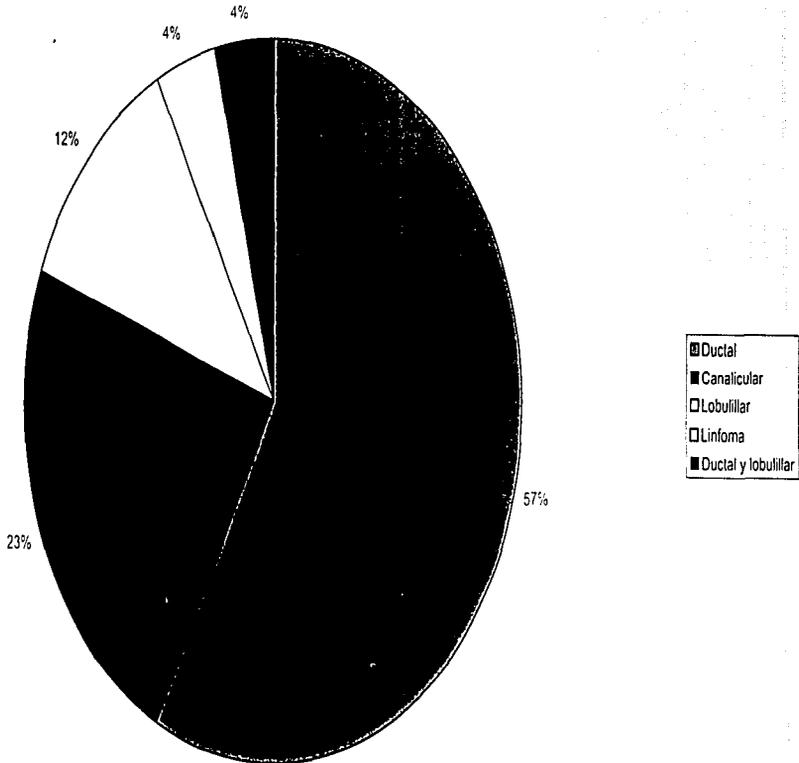


Fuente: Servicio de Ginecología Oncológica Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

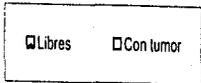
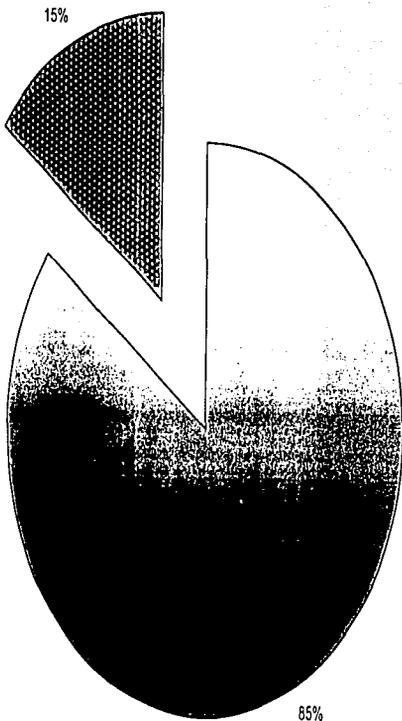
Lr

DISTRIBUCION DE RECIDIVA POR TIPO HISTOLOGICO



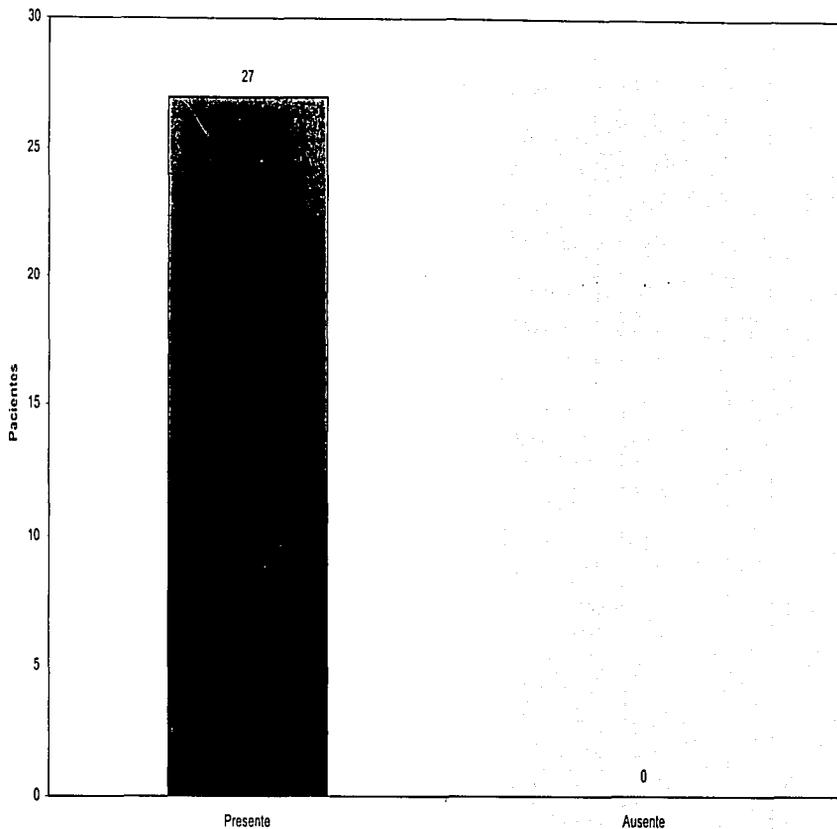
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Margenes Quirurgicos y recidiva



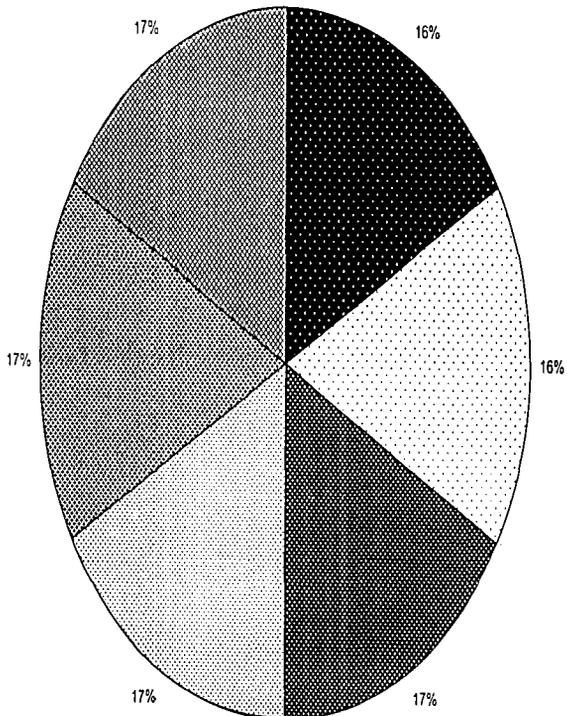
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INVASION A VASOS LINFATICOS Y RECIDIVA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEFUNCION POSTERIOR A RECIDIVA



INFORME RELATIVO
FALLA A LA ORDEN
DE RECIDIVA

CONCLUSIONES

La revisión de este estudio concuerda con la literatura revisada en que los factores pronósticos histopatológicos son útiles para predecir el comportamiento de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes.

Para tener una visión adecuada de la etapa clínica y el manejo que se debe dar al carcinoma mamario se debe tener un adecuado reposte histopatológico que nos ayude a contemplar adecuadamente todos los factores que son necesarios para adecuar el tratamiento y conocer el pronóstico del padecimiento.

El reporte debe incluir la siguiente información:

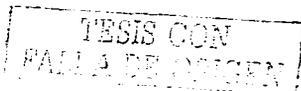
- a. Tipo de carcinoma en sus componentes in situ o invasor.
- b. Describir la cantidad y grado de carcinoma in situ, con porcentaje de carcinoma lobular tipo A o B, con número de lóbulos.
- c. Presencia o ausencia de invasión vascular linfática.
- d. Diámetro máximo de invasión tumoral y tejidos involucrados.
- e. Grado según SBR y MSBR.
- f. Evaluar márgenes entintados.
- g. Describir en detalle las microcalcificaciones.
- h. Número de ganglios positivos y medición del diámetro mayor de las metástasis.
- i. Examen de ganglios axilares.
- J. Presencia de tumor en los márgenes.

Si el cirujano está consciente de lo que implica el interpretar cada uno de los requisitos del reporte se adecuará al tratamiento a su paciente y tendrá los mejores resultados de supervivencia libre de enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al: Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341(8852):1039-1043, 1993.
2. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P et al: Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Onc* 12(3): 454-466, 1994.
3. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Eng J Med* 340(2): 77-84, 1999.
4. Eisen A, Weber BL: Prophylactic mastectomy—the price of the fear. *N Eng J Med* 340(2): 137-138, 1999.
5. Breast. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, PA: Lippincot-Raven publishers, 5th ed., 1997.
6. Fisher B, Dingman J, Wolmark N et al: Lumpectomy and radiation therapy of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-17. *J Clin Onc* 16(2):441-452, 1998.
7. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF et al: The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 82(11):2212-2220, 1998.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 351(9114):1451-1467, 1998.
9. Diab SG, Hilsenbeck SG, de Moor C et al: Radiation therapy and survival in breast cancer patients with 10 or more positive axillary lymph nodes treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 16(5):1655-1660, 1998.
10. Press MF, Bernstein L, Thomas PA et al: Her 2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 15(8):2898-2904, 1997.



11. Prognostic indicators for cancer. Surgical Oncology Clinics of Northamerica. Orlando, Fla. WB Saunders Company, Vol 6, No 3, July 1997, pp 415-456.

12. Kamby C, Sengelov L. Survival and pattern of failure following locoregional recurrence of breast cancer. Clin Oncol(R Coll Radiol) 1999, 11:156-163.

13. Whelan TJ, Julian J, Wright J et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 2000; 18:1220-1229.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN