

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



Tesis para optar al título de especialista en Patología.

Título:

“Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007- 31 Diciembre 2011.”

Autor: Albertina Ruiz Gutiérrez.

Residente de III año –Especialidad de Patología.

Tutor: Dra. Darling Valverde Luna.

Profesor titular Departamento de Patología

Abril 2012.

DEDICATORIA

A Dios por permitirme culminar la especialidad.

A mi Familia la que siempre me ha apoyado y ha estado conmigo en todo momento.

AGRADECIMIENTO

A Dios Padre todo poderoso por iluminarme en el camino del conocimiento.

A mi familia con quienes he contado en todo momento.

A mi tutora Dra. Darling Valverde Luna y Lic. Haroldo Argeñal por haberme guiado y apoyado en la elaboración de este trabajo.

A mis maestros quienes han aportado sus conocimientos para forjar profesionales que sirvan a la sociedad.

A mis amigos y compañeros de generación que siempre me apoyaron.

A todas aquellas personas que de una u otra forma me ayudaron a realizar este trabajo.

Resumen:

La presente investigación se realizó con el objetivo de describir los factores pronósticos en pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007- 31 Diciembre 2011, de tipo corte transversal, descriptivo, ambispectivo, observando que se diagnosticaron con carcinoma infiltrante de mama un total de 150 casos. La distribución por grupos etarios mostró que el mayor número de pacientes estaban en el rango de edad de 41-60 años: 77 pacientes (51.3%). Se observó que el grado histológico III fue el predominante, el estadio del tumor más frecuente fue T2; la invasión vascular linfática, sanguínea y perineural éstas estaban presentes en 31, 34, y 31 casos, para un 20, 22 y 20%, respectivamente y la necrosis se reportó en 61 pacientes (40.7%). El mayor número de casos estaba en la categoría de Índice pronóstico de Nottingham >5.41 con 43 pacientes (33.9%), lo que se traduce en un pobre pronóstico para las pacientes. Al evaluar el estadio del tumor los datos del presente estudio no muestran concordancia con otros estudios en relación a que la mayoría de pacientes correspondían a la categoría T2, aspecto que difiere de otras series en las cuales tanto para el carcinoma ductal y lobular infiltrante el estadio más frecuente era T1, lo que constituye también un aspecto de pronóstico adverso.

Palabras clave:

Cáncer, mama, invasión, TNM, Índice pronóstico de Nottingham.

INDICE

I	Introducción	12
II	Antecedentes	3-6
III	Planteamiento del problema	7
IV	Justificación.....	8
V	Objetivos	9
VI	Marco teórico	10-33
VII	Diseño metodológico	34-38
VIII	Resultados	39-48
IX	Discusión	49-53
X	Conclusiones	54-55
XI	Recomendaciones	56
XII	Bibliografía	57-63
XIII	Anexos	64-77

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

I-INTRODUCCION:

El cáncer de mama (CM) es la malignidad más común en la mujer afectando a una de cada ocho en el mundo occidental¹, oscilando entre 50-80 casos por cada 100.000 mujeres, y representando casi la tercera parte de los tumores malignos en la mujer. Si a esto añadimos la alta tasa de mortalidad y la escasa variación de la supervivencia en las enfermas que lo padecen durante los últimos años, está más que justificado el problema social que esta enfermedad representa en la actualidad.² Su diagnóstico y tratamiento requiere una estrecha colaboración de un equipo multidisciplinario compuesto por un ginecólogo, un radiólogo, un cirujano, un patólogo, un oncólogo y un cirujano plástico.³

El carcinoma invasivo de mama (CIM) es un grupo de tumores epiteliales malignos caracterizados por invadir tejidos adyacentes y con una marcada tendencia a metastatizar a distancia. La mayoría de estos tumores son adenocarcinomas y se cree que son derivados del parénquima epitelial particularmente células de la unidad ductulo-lobular terminal⁴, la mayoría de los subtipos designados como lobulares y ductales.⁵

Una vez establecido el diagnóstico de CIM, los factores pronósticos y predictivos ayudarán en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad. Se reconoce como *factor pronóstico* a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Factor predictivo es cualquier valor asociado al grado de respuesta a un tratamiento específico.⁶

Los factores pronósticos pueden dividirse en tres clases: clínicos, morfológicos y bioquímicos- moleculares. Las tres clases tienen en cuenta, a diferentes niveles, las características tumorales intrínsecas: velocidad y duración del crecimiento tumoral, invasividad tumoral y capacidad para metastatizar. Estos factores a menudo están relacionados entre sí; siendo conveniente distinguir entre factores pronósticos y factores predictivos.⁴

El CIM es el carcinoma más común en mujeres, representa 22% de todos los cánceres, el 26% en los países en vías de desarrollo; las áreas de mayor riesgo son las poblaciones de Norteamérica, Europa, y Australia, donde el 6% de mujeres desarrolla CIM antes de los 75 años.⁴

El riesgo de la enfermedad ha aumentado hasta el inicio de 1980, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, tendencia que persiste en estos últimos años.⁴

Varios autores han desarrollado índices pronósticos los cuales constituyen una combinación de varios factores pronósticos, el mejor conocido de estos es el *índice pronóstico de Nottingham* (NPI) , estratificando a las pacientes en buen, mal, y pobre pronóstico con tasa de mortalidad anual de 3, 7, y 30%, respectivamente.⁵

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

II-ANTECEDENTES

La estimación a nivel mundial de la incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer realizada por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) en el año 2002 dentro del proyecto GLOBOCAN1, definió que anualmente se diagnosticaban 1,15 millones de nuevos casos de CM en el mundo, siendo la neoplasia más prevalente con 4,4 millones de supervivientes a los 5 años del diagnóstico. Representa el 23% de todos los cánceres, siendo el segundo en frecuencia al considerar todos los tumores en ambos sexos. Al menos la mitad de los casos se dan en los países industrializados, 361.000 en Europa (27,3% de los tumores en mujeres) y 230.000 en Norteamérica (31,3%).⁷

Las mayores tasas de incidencia se encuentran en áreas más desarrolladas y las menores en África central (16,5 por 100.000 habitantes). La incidencia se encuentra en aumento globalmente, un 0,5% anual desde 1990, siendo mayores los cambios en aquellos países en que las tasas de incidencia eran previamente menores (llegan hasta un 4% en China). En cuanto a la supervivencia ajustada a la edad oscila entre el 73% en países desarrollados y el 57% en países en desarrollo, es la quinta causa de muerte por cáncer globalmente considerado y la primera en mujeres representando 411.000 muertes anuales (14% de muertes por cáncer en la mujer).⁷

Para 2008 se estimaron en Estados Unidos (EEUU) 182.460 nuevos casos de CM (26% de todas las neoplasias en mujeres estadounidenses) y 40.480 muertes (15% de los fallecimientos por cáncer en mujeres). Se calcula que aproximadamente un 30% de las pacientes afectadas en EEUU fallecerá debido a la enfermedad, y que 1

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

de cada 8 mujeres desarrollará CM a lo largo de su vida. En EEUU hay aproximadamente 2.278.269 mujeres vivas con historia de CM. Entre 1998 y 2002 la edad media al diagnóstico era de 61 años y para la defunción por CM de 69 años.^{8 -}

10

La incidencia estuvo en aumento en los años 80, como posible reflejo de la instauración de los programas de cribado poblacional con mamografía, dicho efecto se saturó aproximadamente a principios de 2001 y actualmente la incidencia ha descendido en torno a un 4,1% anual entre 2001-2003. Las campañas de detección precoz en la población tienen una influencia indirecta, al asociarse a ellas el establecimiento de guías y protocolos de tratamiento para estas mujeres en las que se realiza diagnóstico precoz, aplicables también a las que se diagnostican con tumores sintomáticos.¹¹

En la Unión Europea (UE) se registraron 220.836 nuevos casos en 1997, lo que suponía 51,67 casos de CM por cada 100.000 habitantes, y 74.984 fallecimientos, con 16,06 muertes por CM por cada 100.000 habitantes. Se estima que 1 de cada 10 mujeres europeas desarrollará CM a lo largo de su vida y en la UE la probabilidad de desarrollar un CM antes de los 75 años es del 8%. La supervivencia a los 5 años por CM en Europa es del 76.1% según el estudio EUROCARE-3, algo mayor en los países nórdicos, así como del sur y centroeuropa (casi el 80% a los 5 años) y menor en Europa del este (60-70% a los 5 años).^{12-16.}

Comparando las diferencias transatlánticas entre EEUU y Europa en cuanto a la

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Supervivencia a 5 años, hay un desequilibrio a favor de Norteamérica (89%) atribuible en principio a las diferencias existentes en cuanto estadio al diagnóstico, sobre todo en el diagnóstico precoz del subgrupo de población de mujeres de 65 o más años.^{17, 18}

En investigaciones realizadas a nivel nacional encontramos que: La mayoría de las mujeres eran mayores de 45 años^{19,20} aunque estos resultados difieren de los referidos por Herdocia Baus que encontró que esta patología era más frecuente en la tercera década de la vida (30.2%).²¹

Según Rodríguez Amador en su estudio (2002) las recidivas afectan principalmente pulmón.²⁰

En la tesis de Martínez AY, sobre diagnóstico de cáncer de mama (2005) el estadio clínico IIIb fue el de mayor prevalencia con 16 pacientes con una edad promedio de 46 años para un 29.1%, seguido del estadio clínico IIIa con 14 pacientes de 49 años para un 25.5%. Los estadios clínicos IIa y IIb fueron representados por 10 pacientes respectivamente con una media de 53 años respectivamente para un 18.2 %.²²

En las tesis realizadas incorporando características histopatológicas de valor pronóstico, se encontró que el tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante^{23,24} con grado de diferenciación 2²³ con un 74%.²¹

Según López Membreño en su tesis (2006), la edad promedio de las pacientes fue de 52 años, el grado histológico del cáncer fue predominantemente moderado (54.3%) y de alto grado (31.4%) indicando un mal pronóstico.²⁵

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

En la tesis de Berrios Bárcenas descriptivo de corte transversal en la que se incluyeron diez pacientes se encontró que las edades oscilaron entre 37 y 78 años, las masas tumorales se encontraban entre 1.7cms y 7 cms.²⁴

En la tesis de Flores Vergara (2010) se encontró que la mayoría de pacientes estaban en el rango de edad de 40- 60 años, el 94% de los casos correspondía a carcinoma ductal infiltrante. En el 59% y el 28% de los casos el tamaño tumoral fue de 2-4 cms y >5 cms respectivamente, el 32.5% tenían más de 4 ganglios linfáticos positivos y el 27% de 1-3 ganglios linfáticos positivos; el carcinoma ductal infiltrante grado III fue el tipo más frecuente con el 53% de casos.²⁶

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

III-PLANTEAMIENTO DE EL PROBLEMA:

¿Cuáles son las técnicas citológicas y quirúrgicas realizadas a las pacientes con cáncer de mama infiltrante?

¿Cuáles son las categorías de carcinoma infiltrante primario de la mama?

¿Cómo se relaciona el tipo histológico de acuerdo al índice pronóstico de Nottingham, estadio TNM, presencia de necrosis, invasión vascular sanguínea, linfática y perineural?

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

IV-JUSTIFICACION

Un factor pronóstico nos aporta información sobre la evolución clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico independientemente del tratamiento aplicado. En oncología suelen ser variables relacionadas con el crecimiento, invasión tumoral o el potencial metastásico del tumor. El valor de los factores pronósticos en estadios precoces de la enfermedad se ha confirmado en gran número de estudios, pero hay menos que analicen los factores pronósticos en la enfermedad avanzada. Este estudio es pertinente dada la importancia de parámetros clínicos, morfológicos, TNM e índice pronóstico de Nottingham en una misma población de pacientes con carcinoma infiltrante de la mama, aspectos que son pertinentes para conocer el comportamiento biológico y evolución de la enfermedad.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

V-OBJETIVOS

-General:

Describir los factores pronósticos en pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

-Específicos:

-Describir la distribución por grupos etarios en pacientes con cáncer infiltrante de mama.

-Categorizar los procedimientos diagnósticos empleados en el abordaje de las pacientes.

-Categorizar pacientes con cáncer de mama de acuerdo a factores pronósticos: tipo histológico, estadio TNM (anatómico y patológico) e Índice pronóstico de Nottingham.

- Describir el comportamiento de otros factores como: invasión vascular: sanguínea linfática, perineural y presencia de necrosis.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

VI- MARCO TEÓRICO:

Una vez establecido el CIM, existen diferentes parámetros para tratar de anticipar el comportamiento tumoral (factor pronóstico). Las guías publicadas para clasificar, evaluar y utilizar nuevos factores pronósticos y predictivos concuerdan en que todos los factores deben tener validez técnica, clínica y utilidad práctica.²⁷

1-FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS

a) VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

Edad:

Los estudios son muy heterogéneos al respecto para edades extremas, de modo que el número de pacientes incluidas en los ensayos clínicos en los grupos menores de 35 años o mayores de 65 son escasas, y en los ensayos clínicos de tratamientos específicos, como los de altas dosis de quimioterapia, la población podría estar seleccionada en cuanto a la edad para la elección del tratamiento^{28, 29}

Teniendo en cuenta estos factores, no hay consenso de modo que la edad resulta significativa como factor pronóstico independiente en algunos y no alcanza la significación en otros.³⁰⁻³⁶ Es posible que subyacentes a esta variable existan factores biológicos por descubrir en futuros análisis.²⁷⁻⁴³

b) VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR AL DIAGNÓSTICO:

• **Tipo y grado histológico.** Los carcinomas de mama han sido divididos en dos tipos: de pronóstico favorable y de pronóstico desfavorable. El tipo de tumor, aunque importante, no influye en el estadiaje del tumor. Ciertos tipos de carcinoma de mama medular, tubular, mucinoso (coloide), y carcinoma adenoide-quístico son cánceres

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

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 puede mejorar. Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los carcinomas de alto grado.^{32, 36-38,40-42}

El grado tumoral es otro indicador pronóstico importante aunque no sea utilizado como parámetro en el estadiaje del tumor; incluso en la década de 1920 a 1930 se demostró una clara asociación entre grado tumoral y supervivencia. En 1950, Bloom 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.^{32, 40,42}

Años más tarde, Bloom y Richardson 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,

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

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 o 7 como grado II (moderadamente diferenciado), y 8 o 9 como grado III (poco diferenciado).^{32, 36-38}

Posteriormente, Elston 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 (coloide, etc).

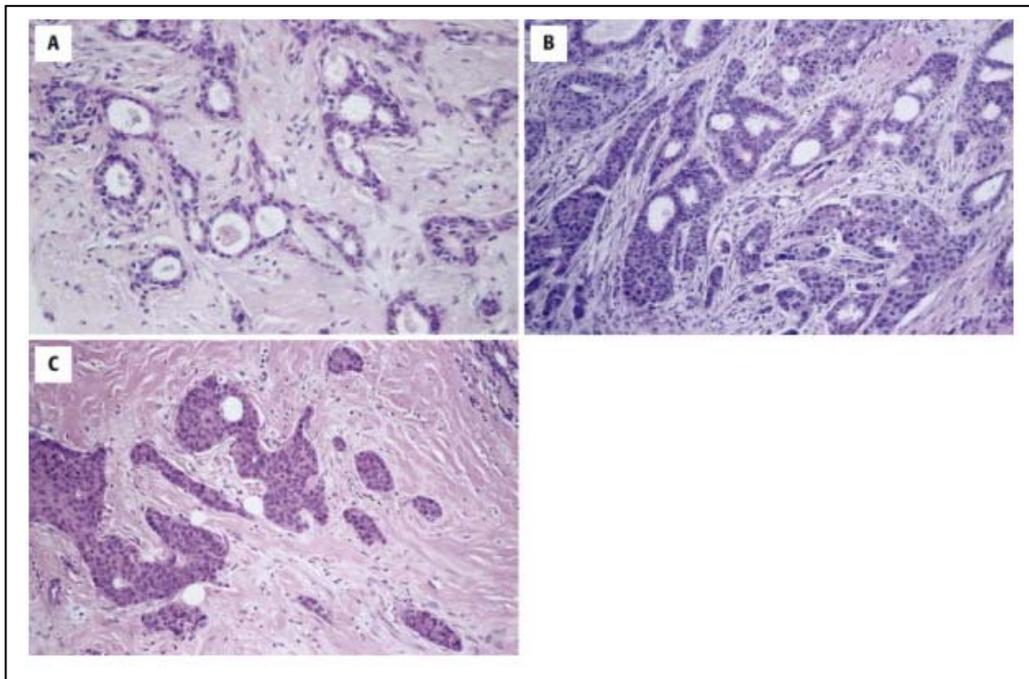


Figura 1: Se observa la diferenciación acinar-glandular, mayor al 75% del tumor(A), entre el 10 al 75% (B), y menor al 10% (C)⁴⁴.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Finalmente, Helpap ha propuesto una modificación del método de Bloom y Richardson para incluir los hallazgos nucleolares tales como su frecuencia, tamaño, número y localización. Por todo ello, es obvio que el sistema de graduación está aún en evolución y por tanto no se ha llegado todavía al sistema ideal.

Ambas variables anatomopatológicas han sido definidas clásicamente como factores pronósticos en la enfermedad limitada el documento consenso del colegio de patólogos americanos los reconoció como factores pronósticos de categoría. Sin embargo, su poder predictivo de la supervivencia en la enfermedad metastásica es más controvertido, hay trabajos que demuestran una correlación entre los patrones de diseminación metastásica y el grado histológico en pacientes con recaídas del tumor primario pero es escaso el número de trabajos que incluyen cualquiera de estas dos variables en sus modelos multivariantes, resultando frecuentemente negativos los resultados al respecto ^{32, 36-38}

• **Estado de receptores hormonales.** Mientras que se acepta el valor predictivo de la respuesta al tratamiento con hormonoterapia de los receptores hormonales, su valor como factor pronóstico es más controvertido, no siempre ha demostrado ser independiente ^{35, 45}, y muchos argumentan en este sentido que puede tratarse más de un marcador de la velocidad de crecimiento, pues su expresión se asocia a un fenotipo en cierta medida de mejor pronóstico e incluso se correlaciona con determinadas localizaciones metastásicas, como la ósea ⁴⁶. Otros estudios por el contrario, si encuentran potencial pronóstico en el estado de los receptores hormonales de tumor de manera independiente a pesar de las correlaciones

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

anteriormente ³⁹⁻⁴³ Por otra parte hay que puntualizar ciertas limitaciones al considerar esta variable; la heterogeneidad en cuanto a la determinación en distintos laboratorios de los receptores y la consideración conjunta o separada de los RE y RP en los diversos estudios que también complica las conclusiones al respecto, la determinación en el estadio diseminado de los receptores hormonales no siempre es completa lo cual limita su inclusión en los modelos multivariantes, y generalmente no se considera la posibilidad en los grandes estudios poblacionales de que la expresión de los receptores sea variable entre el tumor primario y las metástasis como han demostrado algunas series ^{33, 47, 48.}

• **Tamaño tumoral (T de la clasificación TNM).** El tamaño del tumor en el caso del CM en general se considera basándose en la clasificación TNM bien clínica o patológica, si se resecó el tumor primario. Este parámetro en el estadio limitado es de relevancia pronóstica y nos ayuda a decidir sobre el tratamiento adyuvante pero en la enfermedad diseminada solo algunos estudios han demostrado su valor pronóstico mientras que otros no han sido capaces al considerar su efecto conjuntamente con el de otros factores ^{36,38, 40-43.}

En cambio, el tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes se considera como uno de los más importantes factores pronósticos y junto con la afectación ganglionar constituyen dos de los tres criterios utilizados para el estadiaje. La manera en la cual el tamaño tumoral es medida por los patólogos varia, algunos reportan el tamaño del tumor macroscópico, otros reportan el tamaño del componente invasivo únicamente. Hay actualmente una relación directa entre

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares; 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.^{6,49-52} De acuerdo a la última clasificación TNM de American Joint Committee on Cancer (AJCC) la determinación del tamaño tumoral en tumores invasivos es la técnica ideal cuando este tiene un diámetro suficiente que requiera más de un bloque.⁵³

Por tanto, la indicación del tamaño tumoral debe de ser considerada obligatoria en los informes anatomopatológicos de patología quirúrgica mamaria.

• **Afectación ganglionar inicial (N de la clasificación TNM).** La afectación ganglionar axilar tiene un consolidado valor pronóstico en la enfermedad limitada como predictor de las recaídas pero el valor pronóstico en cuanto a la afectación ganglionar en la enfermedad inicialmente metastásica no está tan claro.⁴⁹

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. 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. Cuando no hay evidencia

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

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% en cuatro o más.⁵⁰

Por tanto, la presencia de ganglios axilares tumorales afecta desfavorablemente al pronóstico.⁶ 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. Además, las pacientes con ganglios axilares adheridos tienen un pronóstico peor que aquellas con ganglios axilares móviles o no palpables.^{50,51}

Los estudios europeos conceden un gran significado pronóstico a la presencia de metástasis axilares microscópicas (ocultas). Friedman y cols. encontraron que la presencia de micro metástasis 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.⁶

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

En un estudio prospectivo del Grupo de Estudio Internacional del Cáncer de Mama (Ludwig), se señaló que los cortes seriados de adenopatías axilares homolaterales consideradas libres de enfermedad después de un examen histológico rutinario revelaron micro metástasis 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.^{6,51, 52}

También, la presencia de micro metástasis se correlacionaba con la existencia de invasión vascular peri tumoral y con el tamaño del tumor; tumores con invasión vascular y tamaño mayor de 2 cm., era más probable que tuvieran micro metástasis. Las técnicas de Inmunotinción han sido útiles en detectar metástasis ganglionares pasadas por alto en los cortes de rutina con las técnicas habituales. Los estudios por métodos inmunohistoquímicos para la detección de metástasis ocultas también han mostrado una más alta recurrencia y peores cifras de supervivencia para las mujeres con carcinoma ductal infiltrante que se convertían en ganglio-positivas como resultado de los estudios especiales⁵¹

Por tanto, se podría concluir señalando que el examen patológico de un solo corte ganglionar teñido con hematoxilina-eosina probablemente no sea ya clínicamente defendible. Por ello, mientras la propuesta más óptima para la evaluación de los ganglios linfáticos está en estudio, se aconseja la división del ganglio axilar en filetes de 2 mm., y tinción de los cortes con métodos inmunohistoquímicos (y, si es

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

posible, la determinación de las propiedades funcionales del tumor primario (factores de crecimiento, protooncogenes, ploidía, etc.), pensando que todo ello pueda ser útil para identificar a las pacientes con un alto riesgo en el grupo de las ganglio-negativas, pero teniendo en cuenta que algunas de estas técnicas no son de utilización habitual sino más bien como método de investigación y por tanto no se utilizan en la rutina diagnóstica.^{6, 51, 52}

Metástasis: (M de Clasificación TNM.)

• **Localización de las metástasis.** Esencialmente hay dos formas de abordar este concepto, hay estudios que consideran por separado cada uno de los órganos afectados por metástasis, y otros que las agrupan en función de la localización predominante marcada por aquella que confiere peor pronóstico. Esta es una variable para la que esta establecida la relevancia pronóstica en la enfermedad metastásica. Particularizando por las principales localizaciones:

-Metástasis viscerales. Dentro de la afectación metastásica visceral, de gran relevancia por si misma frente a otras variables en determinadas series. Varios estudios se han centrado en la afectación hepática o cerebral como localizaciones con entidad propia, si bien el CM ha demostrado metástasis en tejidos como las glándulas adrenales o el tracto gastrointestinal y en definitiva múltiples nichos con frecuencias no desdeñables. La afectación hepática por CM se ha considerado clásicamente asociada a una supervivencia limitada pero las series más recientes advierten la posibilidad de que dicho pronóstico este mejorando recientemente en un subgrupo que se beneficia de tratamientos multidisciplinarios. En cuanto a la

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

afectación cerebral, de tradicional mal pronóstico, se advierten ciertas particularidades en su historia natural que merecen la atención de distintos grupos, no sólo en términos del comportamiento clínico de dichos tumores sino también de los factores biológicos, como la sobreexpresión de HER2, que pudieran determinar este tipo de recaídas.^{36,38,42,49}

-Metástasis pulmonares. La afectación visceral en general tiene reconocido mal pronóstico pero hay trabajos que sugieren que no todas las localizaciones viscerales tienen invariablemente dicha connotación, como es el caso de la localización pulmonar en forma nodular una de las más frecuentes según las series dentro de la afectación visceral.⁴⁹⁻⁵³

-Metástasis piel y partes blandas. Esta categoría incluye la afectación ganglionar más allá de los ganglios axilares o locorreionales, la piel y otros tejidos blandos. El pronóstico ha sido generalmente descrito como mejor que para la afectación visceral⁵⁴⁻⁵⁷, no sin cuestionarlo como hacen Dunphy *et al*²⁸ en su análisis de LS tras tratamientos quimioterápicos a altas dosis. Es necesario puntualizar que en la sexta edición de la clasificación TNM se pasó a considerar a las pacientes con ganglios supraclaviculares de M1 a N3 con lo cual dejaron de incluirse dentro de la enfermedad propiamente diseminada dando lugar a una “migración de estadio” que ha de ser considerada al analizar series de distintos periodos para sacar conclusiones válidas^{58, 59}. La afectación ganglionar a distancia ha sido incluida en modelos predictivos de supervivencia como el de Yamamoto *et al*⁶¹

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

-*Metástasis óseas*. Se trata de otra localización de buen pronóstico^{34, 5, 61} y de las más frecuentes en CM. Los trabajos que se han centrado en analizar las características de la enfermedad con esta localización la asocian a una evolución más prolongada y con mayores índices de respuesta a hormonoterapia dada la frecuente expresión de receptores hormonales en los tumores con metástasis óseas.^{62,63}

• **Carga tumoral**. La carga tumoral como medida de la afectación metastásica es otro concepto que se ha valorado en cuanto a la importancia pronóstica y se han descrito varias formas de medirla, bien a través del número de órganos afectados o incluso creando nuevas variables como la utilizada por el MD Anderson Cancer Center(MDACC) que ideó un método semicuantitativo que consideraba 12 posibles localizaciones metastásicas y su grado de afectación otorgando una escala de puntuaciones tratando de aproximarse lo más posible al concepto de “volumen tumoral”. En cualquiera de los casos es un concepto que se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad diseminada pero no de forma unánime en todos los estudios. Indirectamente el volumen tumoral se refleja también en cierta medida en parámetros más inespecíficos como los niveles de LDH sérica o el estado funcional.^{30,35, 39-43, 57,58, 64-69.}

c) ESTADÍO CLÍNICO: ANATÓMICO Y PATOLÓGICO

El estadio del cáncer de mama es esencial en la evaluación del tumor y en la determinación del tipo de tratamiento. El cáncer de mama se clasifica sobre la base de la extensión anatómica de la lesión en cuatro estadios; cada estadio identifica

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

un grupo de tumores que tienen aproximadamente un pronóstico similar⁵³ Se determina evaluando el estadio del tumor primario (T), estadio de ganglios linfáticos(N), y metástasis (M), conjuntamente. Los objetivos de la clasificación TNM son:

- Ayudar al clínico en la planificación del tratamiento.
- Dar orientación pronóstica.
- Facilitar la evaluación de los resultados.
- Permitir el intercambio de información, creando un único lenguaje entre los profesionales dedicados al tratamiento del cáncer.
- Favorecer la investigación en cáncer.

El estadio del carcinoma es un importante factor pronóstico de la supervivencia, y su valoración es crucial en el tratamiento de las pacientes .El estadiaje puede ser exclusivamente clínico que está basado en una combinación del examen clínico y radiológico .El examen clínico debería incluir la evaluación del tamaño, movilidad y cambios asociados en la piel por el tumor primario, valoración del tamaño y movilidad de los ganglios linfáticos regionales y cualquier evidencia de metástasis a distancia.⁵³

El estadiaje anatomopatológico, requiere un examen exhaustivo de la pieza, desde el tumor primario hasta los ganglios axilares para confirmar la presencia del tumor y el tamaño de la lesión.^{53, 57, 59}

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

El estadio clínico y patológico no siempre se correlacionan. Por ejemplo, los cambios inflamatorios en la piel de la mama no reflejan necesariamente invasión linfática dérmica (carcinoma inflamatorio), y la estimación clínica de la presencia o ausencia de afectación ganglionar es incorrecta en alrededor de un tercio de los casos.^{6, 51,53}

El sistema de estadiaje del cáncer de mama basado en una evaluación meticulosa del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N), y las metástasis a distancia (M) fue primeramente propuesta en 1954 por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC).¹⁵ Varias combinaciones de las subcategorías de T, N, y M definen cuatro estadios que son designados como I, II, III, y IV en orden ascendente de gravedad, y es conocido como el sistema TNM de estadiaje, que ha sufrido diversas revisiones desde su implantación. , la más reciente en la **Tabla 1**, presentada por el American Joint Committee on Cáncer (AJCC).⁵³

TABLA 1: ESTADIO ANATÓMICO TNM

ESTADIO	T	N	M
I a	T1*	N0	M0
I b	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
II a	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
II b	T3	N1	M0

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

	T3	N0	M0
III a	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III b	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
III c	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

La evaluación del tumor primario (T), se hace en base a los siguientes criterios:

(Ver **figura 2**)

T 1: Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor

T1 mi Micro invasión: menor a 0,1 cm en su diámetro mayor.

T1a Tumor > 0,1 cm, pero no > 0,5 cm en su diámetro mayor.

T1b Tumor > 0,5 cm, pero no > 1,0 cm en su diámetro mayor.

T1c Tumor > 1,0 cm, pero no > 2,0 cm en su diámetro mayor.

T 2: Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su diámetro mayor.

T 3: Tumor > 5 cm en su diámetro mayor.

T 4: Tumor de cualquier tamaño:

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

1. Con extensión directa a la pared del tórax
(pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y Serrato mayor, no el Pectoral Mayor y su aponeurosis).
2. Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama).
3. a + b.
4. Carcinoma Inflamatorio.

Nota.- La retracción de la piel, del pezón u otro cambio que ocurra en T1, T2 o T3 no cambia la clasificación. ⁵²

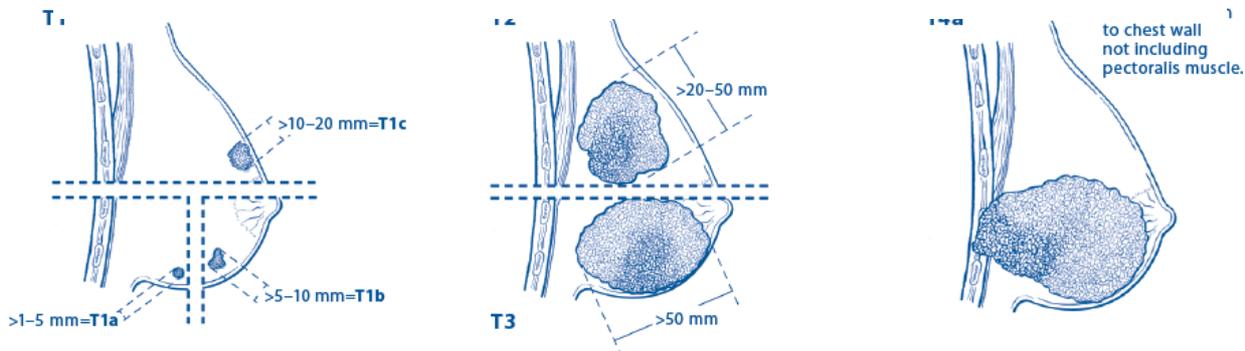


Figura 2: Estadios de tumor primario para cáncer de mama.⁵³

La evaluación del estadio de ganglios linfáticos (Patológico) considera los siguientes parámetros:

Tabla 2: Ganglios linfáticos regionales (N) ^{a-} Clínico

NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
----	--

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.
	O Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente ^b en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente ^b en <i>ausencia</i> de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular ipsilateral (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios ipsilaterale(s) interno(s) clínicamente detectado(s) ^b con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II.
	O
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(e)s ipsilaterale(s) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios internos ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilares.
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilaterales supraclaviculares.

La evaluación del estadio de ganglios linfáticos (Patológico) considera los siguientes parámetros:

Tabla 3: pN Patológico, estadio de ganglios linfáticos.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
<p><i>Nota:</i> los ITC se definen como pequeños grupos de células ≤ 0.2 mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de < 200 células en una sección histológica cruzada única. Las ITC podrían localizarse mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.</p>	
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regionale(s) ≤ 0.2 mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativo (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis.
	○
	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica
pN1mi	Micrometástasis ($> 0,2$ mm o > 200 células pero ninguna $> 2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $> 2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

	mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis in 4–9 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar).
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en <i>presencia</i> de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.
	○
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica
	○
Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.	
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm).
	○
	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectados clínicamente en <i>presencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥1 ganglio linfático axilar positivo;

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

	O
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

Tabla 4: Metástasis a distancia (M)^a

M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero si detección de depósitos células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales que tienen ≤0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

d) EL INDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM:

Este índice está basado en que las más importantes características pronosticas de un tumor son: su tamaño, el grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos. Con estos datos el grupo de Nottingham ha elaborado el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI). La fórmula es:

$$\text{NPI} = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm.)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos (1, 2, 3)} + \text{grado tumoral (1, 2, 3)}.$$

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

A menor valor de NPI, tiene el mejor pronóstico.^{6, 50, 51,70}, lo que ha conducido a crear una escala para interpretar su resultado:

Excelente < 2.41

Bueno ≥ 2.41<3.41

Moderado₁ ≥3.41<4.41

Moderado₂ ≥4.41>5.4

Pobre ≥ 5.41

INVASIÓN 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 distantes, indicando también una mayor probabilidad de fracaso terapéutico.

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, se han utilizado para confirmar este hallazgo técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex europeus, CD 31 ó CD 34, que tiñen las paredes vasculares.⁵⁰

CINÉTICA 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

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

los ganglios axilares y aplicables a las pacientes ganglio-negativas. 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, y directamente proporcional al grado histológico. 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.⁶⁷⁻⁶⁹

FACTORES PRONÓSTICOS 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

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

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 constituyen una ayuda en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del carcinoma de mama ⁶,

50,51

Catepsina D:

La Catepsina D es producida y secretada por las células cancerosa mamarias. Es uno de los últimos marcadores que están siendo actualmente evaluados como indicador pronóstico. 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

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

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.^{6, 50,51}

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.^{6, 50,51}

En conclusión, el estudio histopatológico es un componente vital del proceso diagnóstico no solo para registrar si una lesión es benigna o maligna sino también datos relacionados a la extensión y pronóstico y por lo tanto el manejo terapéutico; sumando a esto puede ser usado con fines académicos para la revisión y enseñanza, el reporte debería por lo tanto identificar o aclarar si la lesión es

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

benigna o maligna; si es maligna las características descritas en **tabla 5**. El uso de un listado ha sido recomendado para asegurar un sistema de reporte uniforme y brindar toda la información importante al clínico.¹

Tabla 5: Características a ser registradas en el examen histológico en carcinoma invasivo de mama.¹

Tipo histológico.
Grado histológico.
Presencia y tipo de cualquier asociación con carcinoma in situ.
Presencia o ausencia de invasión vascular (angiolímfática).
Diámetro máximo de componente invasivo.
Tamaño y extensión (proporción) de componente in situ.
Estado de los márgenes.
Presencia de calcificaciones y localización.
La correlación con mamograma cuando es relevante.
Receptor de hormonas esteroideas y Her2/neu cuando el estado es relevante.
Otros marcadores pronósticos y predictivos cuando son relevantes.
Otras características significantes (ejm. Enfermedad de Paget del Pezón).
Estado de los ganglios linfáticos cuando es relevante (número total de nódulos, presencia de invasión extracapsular, numero de depósitos >2cms.)
Estado patológico (estado de T y N).

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

VII - DISEÑO METODOLÓGICO.

- a) **Tipo de estudio:** De corte transversal, descriptivo, ambispectivo.
- b) **Población de estudio:** Todas las pacientes diagnosticadas de cáncer infiltrante primario de mama durante el período comprendido de 1 de Enero de 2007 - 31 de Diciembre de 2011.

c) **Área de estudio:**

Departamento de Patología, UNAN-LEON, situado en el sótano del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, donde se procesan muestras provenientes de pacientes de la ciudad de León y sus municipios.

d) **Criterios de inclusión:**

Paciente que haya sido sometida a PAAF y biopsia y/o mastectomía.

Muestra fijada adecuadamente que permita valorar las variables de este estudio

Casos con información clínica pertinente.

Paciente que cuente con expediente clínico en la institución y hoja de solicitud de biopsia.

e) **Criterio de exclusión:**

Paciente que no cumpla con todas y cada una de las características antes descritas.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

f) **Fuente:**

Secundaria:

Expediente clínico.

Hoja de solicitud de estudio histopatológico.

Reporte histopatológico.

g) Instrumento de recolección de datos: Fue una ficha estructurada que contenía las variables en estudio: edad; características histopatológicas que incluyen la clasificación, y parámetros para determinar la clasificación TNM e índice pronóstico de Nottingham.

h) Recolección de la información:

Para la recolección de información se solicitó autorización al director del hospital que permita la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes del estudio y así como también al jefe del departamento de patología para que permitiera revisar solicitud de estudio histopatológico, y /o PAAF y sus respectivos diagnósticos.

i) Análisis de la información

La información recopilada se procesó en el paquete estadístico SPSS versión 19, y la información se presentó en tablas, se analizó la distribución de frecuencias y porcentajes. Se calculó media, mediana, moda y rango en la variable edad y se relacionaron variables mediante tablas cruzadas.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

El Índice Pronóstico de Nottingham (NPI) se determinó mediante la fórmula siguiente:

$$\text{NPI} = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm.)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos (1, 2, 3)} + \text{grado tumoral (1, 2, 3)}^{70}.$$

El estadio será determinado en base a los criterios de la 7 edition AJCC⁵³

Consideraciones éticas: La confidencialidad y anonimato de la información recolectada por los investigadores será únicamente como objeto de estudio y no será divulgada la identidad de las pacientes.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Valor
Edad	Años cumplidos al momento del ingreso al estudio	Hoja de solicitud de biopsia	<ul style="list-style-type: none"> - 21-40 - 41-60 - 61-80 - 81 ó más
Tamaño del tumor Primario.	Valor del diámetro máximo en mm de la masa tumoral	Descripción macroscópica y microscópica del componente invasivo expresada en mm	<ul style="list-style-type: none"> - <20mm - 20-49mm - 50 o mas
Estadio de ganglios linfáticos	Numero de ganglios con presencia de células tumorales	Reporte histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> - 0 - 1-3 - 4-9 - 10 o más
Metástasis	Células malignas diseminadas.	<ul style="list-style-type: none"> - Expediente clínico. - Reporte histopatológico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulmonares. - Óseas

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Tipo histológico	Clasificación del tumor en base al tipo de células que le da origen	○ Reporte histopatológico.	<ul style="list-style-type: none"> - Ductal invasivo, sin otra especificación (NOS) - Carcinoma lobular invasivo - Carcinoma medular - Carcinoma mucinoso - Carcinoma papilar invasivo - Carcinoma metaplasico - Otros (según OMS)
Grado histológico	Grado de diferenciación del tumor	Reporte histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> - I - II - III
Necrosis	Muerte celular en tejido tumoral	Reporte histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - No reportado
Invasión vascular	Embolo tumoral en la luz de un vaso	Reporte histopatológico	<u>Linfática:</u> Positiva Negativa. <u>Sanguínea:</u> Positiva Negativa.
TNM	Factor pronóstico que evalúa estadio del tumor primario(T), estadio de ganglios linfáticos (N) y metástasis (M)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Expediente clínico. ○ Reporte histopatológico. 	<u>Escala de AJCC (VER MARCO TEÓRICO : página.22-28</u>
Índice pronóstico de Nottingham	Factor pronóstico que se determina mediante la fórmula:	○ Reporte histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Excelente</i> < 2.41 - <i>Bueno</i> ≥ 2.41 < 3.41 - <i>Moderado</i>¹ ≥ 3.41 < 4.41 - <i>Moderado</i>²

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

	0,2 x tamaño tumoral (cm.) + estadio de los ganglios linfáticos (1, 2, 3) + grado tumoral (1, 2, 3)		$\geq 4.41 > 5.4$ – <i>Pobre</i> ≥ 5.41
--	---	--	---

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

VIII- RESULTADOS

En el período de estudio se diagnosticaron con carcinoma infiltrante de mama un total de 150 casos. La distribución por grupos etarios mostró que el mayor número de pacientes estaban en el rango de edad de 41-60 años: 77 pacientes (51.3%), seguido del grupo de 61- 80 años: 50 pacientes (33.3%). La edad promedio de las pacientes con carcinoma infiltrante fue de 57 años y a su vez también fue el valor de la mediana; la edad osciló entre un mínimo de 30 años y un máximo de 89 años. (Tabla 6)

Tabla 6: Distribución por grupos etarios de pacientes con cáncer de mama diagnosticados en el departamento de Patología.

GRUPOS ETÁRIOS	N	%		
21 - 40	16	10.7%	Media:	57.12
41 - 60	77	51.3%	*Me:	57.00
61 -80	50	33.3%	**Mo:	56
≥81	7	4.7%	Mínimo	30
			Máximo	89

**Me: Mediana, **Mo: Moda*

En la **tabla 7** se observa el número de procedimientos o intervenciones que se les practicaron a las pacientes incluidas en el estudio, la mayoría de ellas: 106 (70,7%) se sometieron a dos procedimientos.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Tabla 7: Número de procedimientos diagnósticos realizados a las pacientes con cáncer de mama infiltrante.

Número de Procedimientos	Frecuencia	Porcentaje
1	29	19.3
2	106	70.7
3	15	10.0
Total	150	100.0

Del total de pacientes incluidas en el estudio, el diagnóstico inicial de cáncer de mama fue realizado mediante biopsia incisional en 101 pacientes; PAAF en 40 pacientes y en 9 mediante biopsia excisional. Como puede apreciarse en la tabla, algunas pacientes sólo tenían un procedimiento diagnósticos y/ o terapéutico, en cambio en otras se realizaron dos o tres procedimientos en el período estudiado. Dada la variabilidad de asociaciones encontradas se presenta la información paciente a paciente: **Tabla 8 (Anexo 2)**

En relación a la frecuencia de técnicas mediante las cuales se obtuvo el diagnóstico inicial de malignidad, así como el diagnóstico obtenido en las mismas, observando que de los 75 casos con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante: 69 (92%) se sometieron a biopsia incisional, de los 11 pacientes con carcinoma lobular infiltrante: 10 (90,9%) también se diagnosticaron en base a una biopsia incisional y en 40 pacientes el procedimiento empleado fue la PAAF, con 26,7%. De manera que el procedimiento más frecuentemente empleado fue la biopsia incisional que se practicó a 101 casos (67,3%) del total: **Tabla 9. (Anexo 3)**

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

En la **Tabla 10 (Anexo 4)** muestran los tipos de procedimientos quirúrgico en una segunda intervención en pacientes con cáncer de mama, así como las categorías de diagnósticos reportadas, observándose que del total de casos se realizó un segundo procedimiento a 144 pacientes, de las cuales, el más frecuente fue la mastectomía radical modificada en 88 pacientes, todos con diagnóstico de carcinoma ductal invasivo.

En la **Tabla 11 (Anexo 5)**, se observa que del total de casos estudiados, en 15 se realizaron tres procedimientos diagnósticos, y el último correspondía a Mastectomía radical modificada.

En base a los resultados de las tres tablas previas es notorio que la segunda intervención (**Tabla 9**) muestra el mayor número de casos en lo que a diagnóstico histopatológico se refiere, ya que no incluye reportes de citología, por tanto la determinación del tipo histológico se puede valorar tomándola como referente, así como también por el hecho de que pocos casos fueron los sometidos a tres procedimientos.

En la **Tabla 12** se muestra la distribución de los distintos tipos histológicos de cáncer de mama en relación a los grupos etarios, en la que se observa que en categoría de carcinoma ductal invasivo (NOS) el mayor número de casos estaba en el grupo de edad de 41-60 años con 57 pacientes (57.6%), pero en la categoría de carcinoma lobular infiltrante predominó las pacientes que estaban en el grupo etario de de 61-80 años con 4 pacientes (50%).

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Tabla 12. Relación entre tipos histológicos y grupos etarios en pacientes con cáncer infiltrante de mama.

Tipos histológicos	EDAD.AGRUPADA				Total
	21 -40	41- 60	61- 80	≥ 81	
C. ductal invasivo (NOS)	11	57	28	3	99
	11.1%	57.6%	28.3%	3.0%	100%
C. lobular invasivo	1	2	4	1	8
	12.5%	25.0%	50.0%	12.5%	100 %
C. Mucinoso	0	0	3	0	3
	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100 %
C. Medular	0	1	0	0	1
	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100 %
C. Papilar	0	1	2	0	3
	0.0%	33.3%	66.7%	0.0%	100 %
C. Metaplásico	0	0	2	0	2
	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
otros (OMS)	0	0	2	0	2
	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100 %
No datos	4	16	9	3	32
	12.5%	50.0%	28.1%	9.4%	100 %
TOTAL	16	77	50	7	150
	10.7%	51.3%	33.3%	4.7%	100 %

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

En la **tabla 13** se muestra la distribución de los casos en función del grado histológico: En 73 pacientes (48.7%) el tumor correspondía al grado III; en 36 pacientes (24%) el tumor era grado II; en 23 pacientes (15.3%) no se reportó grado histológico. En relación al estadio del tumor la categoría más frecuente fue T2 con 104 casos (69.3%) seguido de T1 con 25 casos (16.7%). En el sub grupo de pacientes que en el estadio correspondían a T1 no se encontró ningún caso en T1a, la mayoría de casos estaban en T1c con 19 pacientes (12.7%), seguido de T1b con 6 pacientes (4%). En cuanto a la clasificación del tumor basado en su tamaño, se encontró un mayor número de casos en la categoría de 2-4.9 cms, con 104 pacientes (69%). La distribución de pacientes con criterios para la categoría T4: 19 casos, en 11 casos (7,3%) del total la afectación estaba en piel, seguido de tejido celular subcutáneo con 4 casos (2,7%) del total de pacientes con cáncer de mama. En cuanto al número de ganglios disecados en 99 pacientes (66%) habían 10 ganglios o más y en 10 pacientes (6.7%) se encontraron de 4-9 ganglios, el estadio de ganglios mostró un mayor número de casos en la categoría N1 con 29 casos (19%). En relación a la invasión vascular linfática, sanguínea y perineural éstas estaban presentes en 31, 34, y 31 casos, para un 20, 22 y 20%, respectivamente. La necrosis se reportó en 61 pacientes (40.7%). La presencia de metástasis (M) no pudo ser evaluada de manera efectiva ya que los pacientes no fueron sometidos a exámenes imagenológicos o moleculares que pudieran

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

evidenciar estas lesiones, sin embargo, no se encontró información clínica compatible con esta complicación en las fuentes examinadas.

Tabla 13: Distribución de Grado histológico, estadio de tumor primario (T), estadio de ganglios linfáticos (N de TNM) reportados en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante.

Grado histológico	Frecuencia	Porcentaje
I	18	12.0
II	36	24.0
III	73	48.7
No reportado	23	15.3
Total	150	100.0
*Tumor primario (T)		
T1<2 cm	25	16.7
T1b	6	
T1c	19	
T 2: 2-4.9 cm	104	69.3
T 3: ≥5 cm	21	14.0
T4		
Piel	11	7.3
Tejido subcutáneo	4	2.7
Músculo pectoral	3	2.0
Celular subcutáneo y músculo	1	.7
Estadio de ganglios linfáticos (N)		
0	86	57.3
I	29	19.3
II	21	14.0
III	14	9.3
Invasión vascular linfática		
Si	31	20.7
No	64	42.7
No reportado	55	36.7
Invasión vascular sanguínea		
Si	34	22.7
No	63	42.0
No reportado	53	35.3

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Invasión peri neural		
Si	31	20.7
No	64	42.7
No reportado	55	36.7
Necrosis		
SI	61	40.7
NO	30	20.0
Desconocido.	59	39.3

Las categorías de índice pronóstico de Nottingham (IPN) (**Tabla 14**) revelan que en 62 pacientes (41.3%), el valor de este parámetro estaba entre 3.4 -5.4 y en 25 pacientes (16.7%) el valor fue superior a 5.4.

Tabla 14:

**Índice pronóstico de Nottingham en pacientes con
Cáncer infiltrante de mama.**

*Escala NPI (N:150)	Frecuencia	Porcentaje
< 3.40	40	26.7
3.40 -5.40	62	41.3
≥ 5.40	25	16.7
Total	127	84.7

**En 23 pacientes (15.3%) no se hizo el cálculo por no cumplir con los criterios para su determinación.*

En la **tabla 15** se muestra la distribución de los casos de cáncer infiltrante de mama en base a la escala del IPN con un total de 127 pacientes; encontrándose que el mayor número de casos estaba en la categoría de IPN ≥ 5.41 con 43

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

pacientes (33.9%), lo que se traduce en un pobre pronóstico para las pacientes , seguido de la categoría moderado₁ correspondiente al valor de IPN $\geq 2.41 < 3.41$ con 32 pacientes (25.2%) ; únicamente 13 casos (10.2%) mostraron un valor de IPN < 2.41 que corresponde a un pronóstico excelente .

Tabla 15:

Clasificación pronóstica mediante NPI en pacientes con cáncer de mama infiltrante.

Escala NPI en grados	Frecuencia	Porcentaje
<i>Excelente < 2.41</i>	13	10.2
<i>Bueno $\geq 2.41 < 3.41$</i>	29	22.8
<i>Moderado₁ $\geq 3.41 < 4.41$</i>	32	25.2
<i>Moderado₂ $\geq 4.41 > 5.4$</i>	10	7.9
<i>Pobre ≥ 5.41</i>	43	33.9
Total	127	100

En la **Tabla 16** se muestra la distribución de casos por estadio TNM mostrando que el estadio era T Ila en 61 pacientes (43.2%), TII b: con 31 casos (21,9%), 19 pacientes (13.4%), estaban en la categoría de TIII b, que corresponden a los casos con afección de piel, músculo y/o tejido subcutáneo con y que se categorizan como T4.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Tabla 16

Estadios clínico TNM de pacientes con cáncer infiltrante de de mama.

Estadio	No	%
IA	3	2.1
IB	3	2.1
II A	61	43.2
II B	31	21.9
IIIA	24	17
IIIB	19	13.4

En la **tabla 17** se muestra la relación entre el estadio TNM clínico y las dimensiones del diámetro del tumor primario, observándose la distribución de los casos en las subcategorías de cada estadio.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Tabla 17:

Estadio clínico TNM, y su agrupación conforme a estadio de tumor primario (T1-T4) en pacientes con cáncer de mama infiltrante.

Estadio	T	N	M	T1	T2	T3	T0
IA	T1*	N0	M0	3	0	0	0
I B	T0 T1*	N1mi N1mi	M0 M0	0	0	0	0
	T0 T1*	N1** N1**	M0 M0	3	0	0	0
II A	T2	N0	M0	0	58	0	0
	T3 T3	N1 N0	M0 M0	0	0	0	0
	T0 T1*	N2 N2	M0 M0	0 3	0	0	0
	T2 T3	N2 N1	M0 M0	0	0	21	0
II B	T3 T0	N2 N1mi	M0 M0	0	0	9	0
	T1*	N1mi	M0	0	0	0	0
III A	T0	N1**	M0	0	0	0	0
	T1* T2	N1** N0	M0 M0	0	18	0	0
	T3	N1	M0	0	0	6	0
	*T4	N0	M0	19			
*T4	N1	M0					
*T4	N2	M0					
*La clasificación como estadio de tumor primario T4 es independiente del tamaño del tumor.							

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

IX- DISCUSIÓN

El carcinoma de mama comprende un grupo heterogéneo de tumores con diferente morfología y pronóstico, constituyendo el carcinoma ductal invasivo la mayoría de los casos de cáncer de mama (75% - 80%) y el carcinoma lobular invasivo con un 5-15%. El carcinoma lobular muestra diferente fenotipo, inmunohistoquímica, características clínicas y radiológicas, patrón de metástasis y pronóstico en relación al carcinoma ductal. En relación al carcinoma ductal el carcinoma lobular se ha postulado que tiene un pronóstico similar o un poco mejor; pero grados variables de diferencias han sido reportados.^{53, 71}

El grado histológico, el estado de los ganglios, la edad del paciente, son variables útiles pronósticas del carcinoma de mama; un grado histológico alto se correlaciona con un peor pronóstico en el carcinoma ductal.⁷¹

En el presente estudio se diagnosticaron 150 pacientes con carcinoma infiltrante primarios de mama los que mostraron una edad promedio de 57 años, con un rango de edad de 30 a 89 años, con un comportamiento similar a lo reportado a la literatura en el sentido de que la mayoría de los casos se encontraban en los rangos de edad de 41 a 60 años y de 61 a 80 años.⁷¹ **(Ver tabla 6)**

En el estudio de Wachtel se encontró que el 46% de casos estaban en el grupo de 41 a 60 años y un 39.6% en el grupo comprendido de 61 a 80 años en los pacientes con carcinoma canalicular infiltrante de la mama.⁷¹

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Según Albergania, de las características del paciente y parámetros tumorales los datos más relevantes fueron: edad media de 59 años \pm 13 años, el rango de 28 – 92 años.⁷² Las pacientes con carcinomas lobulares son de mayor edad y presentan tumores más grandes que las diagnosticadas con carcinoma ductal.⁷¹

En relación al carcinoma lobular el comportamiento por grupos etarios fue distinto mostrando un mayor grupo de pacientes en el grupo de edad de 61 a 80 años con un 49% seguido del grupo de 41 a 60 años con 39.9%; estos resultados son similares a los observados en el presente estudio.⁷¹ **(Tablas 7-12)**

Un número sustancial de estudios han reportado buenos niveles de concordancia intra e inter observador en relación al grado histológico. La variación en la proporción de cada grado reportado en los diferentes estudios puede ser explicada por la variación en el sistema de grados utilizada, así como la influencia de otras variables como: grupos de edad, pacientes sintomáticas vs sintomáticas, cáncer temprano vs avanzado y detalles de la fijación del tejido, ya que el grado depende en gran medida de la preservación del tejido. (Niveles sub óptimos de los criterios para establecer el grado).^{72- 74}

En lo que respecta al grado histológico se observó concordancia con lo reportado en otros estudios que revelan que más del 70%de los casos se encuentran entre los grados histológicos II y III tanto para el carcinoma canalicular como para el lobular infiltrante.⁷¹ Los carcinomas lobulares bien diferenciados no mostraban mejor pronóstico que los ductales bien diferenciados, en contraste carcinomas

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

lobulares moderada a pobremente diferenciados tienen una supervivencia cáncer-específico mayor que el carcinoma ductal de esos grados.⁷¹ El grado histológico predominante fue el II con un 55%.⁷³ **(Ver tabla 13)**

EL valor pronóstico del grado histológico ha sido documentado en la mayoría de tipos de tumores, incluyendo el carcinoma lobular invasivo. El carcinoma Medular aparece como un sub tipo en el cual el grado es menos significativo, por definición estos tumores son de grado alto, pero tienen un pronóstico favorable a diferencia que otros de grado III; sin embargo un estudio reciente demuestra que el carcinoma medular representa menos del 1% de los carcinomas de mama al aplicar los criterios estrictos en su reconocimiento.⁷⁴

Al evaluar el estadio del tumor los datos del presente estudio no muestran concordancia con otros estudios en relación a que la mayoría de pacientes correspondían a la categoría T2 **(Ver tabla 13)**, aspecto que difiere de otras series en las cuales tanto para el carcinoma ductal y lobular infiltrante el estadio más frecuente era T1 con 65.5% y 55.4% respectivamente.⁷¹

El tamaño tumoral medio fue de 3.1±2 cms, el rango mínimo (0.4) máximo (0.16). El estadio tumoral más frecuente T2 (59.9%), la invasión a ganglios linfáticos fue reportada en el 56.6% de los pacientes, el grado histológico más frecuente fue el II con 51.2%.**(Ver tabla 13)**

El tamaño tumoral está teóricamente asociado con un incremento en la posibilidad de invasión a ganglios linfáticos en cáncer de mama, de manera que tumores más grandes de 5 cms presentan extensas metástasis, en cambio los que tienen menos

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

de 2 cms no mostraron metástasis a ganglios linfáticos. En el estudio de Megha la mayoría de casos se encontraba en el estadio T1 y dentro del mismo la sub-categoría más frecuente fue T1c con un 47.4%.^{72,73}

En relación al estadio de ganglios linfáticos este estudio (**Ver tabla 13**) revela que la gran mayoría de casos con ganglios positivos estaban en el estadio N1, este dato es similar con lo descrito en otros estudios en los que el mayor número de casos están en la categoría N0 y en la que se revela que el estadio N3 apenas alcanza un 3.5%, en los pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante y un 6% de los que tenían diagnóstico de carcinoma lobular.^{53,69,70} Según Wachtel en relación al estadio de los ganglios un 67% de casos estaba en la categoría N0.⁷¹ En este último aspecto se observó que en población estudiada existe un mayor número de casos en estadio N3 que el reportado por otros estudios.

En otro estudio en el que se evaluó la relación de este parámetro con los hallazgos de inmunohistoquímica se encontró que aquellas pacientes con cáncer de mama que no fueron triple negativo generalmente muestran ausencia de metástasis a ganglios linfáticos cuando el tamaño del tumor es menor de 2 cms con 66%, hallazgo similar con los pacientes triple negativo con un 60.8%.⁷²

Algunos estudios reportan invasión linfovascular en el 25% de los casos. Aspecto similar a los datos del presente estudio. La invasión a vasos sanguíneos ha sido reportada como un factor adverso en el curso clínico, oscilando entre 5-50%, la presencia de necrosis, ha sido asociado con peor pronóstico adverso, pero es

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

dependiente de su relación con el tamaño tumoral y grado histológico.⁷²⁻⁷⁴ **(Ver tabla 13).**

De acuerdo a Busterson y Megha el Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) es el método más objetivo de predecir la sobrevida en carcinoma de mama operable.

Según Algood el tamaño del tumor en promedio 15mm en el grupo de pacientes tamizadas y el grupo sintomático 20mm, el estado de los ganglios positivos en el 48% en pacientes sintomáticas y negativo en el 51.9%, en las escalas de IPN, excelente el 24.7%, bueno 33.3%, moderado₁ 23,7%, moderado₂ 11.2%, y pobre 7.2%.⁷³ . El IPN más frecuente en algunas series está en el grupo 3.4 ≤5.4 con un 46.4%.⁷¹⁻⁷³ **(Ver tabla 14 y 15)**

El último sistema de estadio TNM de la AJCC incorporó el sistema de grados de TNM, pero el grado no fue incluido en el sistema de estadio de TNM basado principalmente en el hecho de que no existe una clara evidencia del rol del grado histológico en tumores pequeños (pT1 y pT2), sin embargo a pesar de esta limitante hay varias líneas de evidencia que muestra el significado pronóstico del sistema de graduación de Nottingham en tumores pequeños. Aunque una elevada proporción de tumores grandes son grado III algunas formas de cáncer de mama de bajo grado, carcinoma lobular invasivo de bajo grado, frecuentemente presentan tumores ocultos que mamográficamente son grandes y no responden a la terapia hormonal.^{44, 45, 53,70, 74} **(Ver tablas 16-17)**

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

X-CONCLUSIONES

- En el período de estudio se diagnosticaron con carcinoma infiltrante de mama un total de 150 casos. La distribución por grupos etarios mostró que el mayor número de pacientes estaban en el rango de edad de 41-60 años: 77 pacientes (51.3%).
- En relación a la frecuencia de técnicas mediante las cuales se obtuvo el diagnóstico inicial de malignidad, se observó que de los 75 casos con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante: 69 (92%) se sometieron a biopsia incisional, siendo este el procedimiento más usado.
- Del total de casos estudiados, en 15 se realizaron tres procedimientos diagnósticos, y el último de ellos correspondía a Mastectomía radical modificada.
- La distribución de los distintos tipos histológicos de cáncer de mama en relación a los grupos etarios, en la que se observa que en categoría de carcinoma ductal invasivo (NOS) el mayor número de casos estaba en el grupo de edad de 41-60 años.
- Se observó que el grado histológico III fue el predominante, el estadio del tumor más frecuente fue T2; la invasión vascular linfática, sanguínea y perineural éstas estaban presentes en 31, 34, y 31 casos, para un 20, 22 y 20%, respectivamente, y la necrosis se reportó en 61 pacientes (40.7%).

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

- El mayor número de casos estaba en la categoría de IPN >5.41 con 43 pacientes (33.9%), lo que se traduce en un pobre pronóstico para las pacientes.
- Al evaluar el estadio del tumor los datos del presente estudio no muestran concordancia con otros estudios en relación a que la mayoría de pacientes correspondían a la categoría T2 , aspecto que difiere de otras series en las cuales tanto para el carcinoma ductal y lobular infiltrante el estadio más frecuente era T1, lo que implica un peor pronóstico.

XI-RECOMENDACIONES

-A las autoridades del sistema de salud:

- Creación de protocolos de abordaje a pacientes, que permitan discriminar aquellas de alto riesgo de las de bajo riesgo y garantizar el tamizaje oportuno y periódico de las pacientes.
- Dotar de tecnología al servicio de anatomía patológica, que permitan realizar una clasificación morfológica y o molecular (Diagnóstica y pronóstica) de los casos, lo que repercute positivamente en el éxito de la terapia y determinación de dianas terapéuticas.
- Fomentar campañas educativas sobre la importancia de la consulta oportuna y del uso de medios de imagen como los medios idóneos para la detección precoz de esta enfermedad.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

XII-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Mills, SE; Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Fifth ed. Ed Wolters Kluwer Lippincott William &Wilkins, pag. 285-350.
2. San Miguel, A. González Blanco, I. García Iglesias, R. Alonso, N. Rodríguez Bujez, A .B, Martin Medrano, E M, Martín Gil. F.J. Factores pronósticos del cáncer de mama y oncogén HER2/ NEU.
3. Aguilar, E. Evaluación de los factores pronósticos del cáncer de mama. Ginecología clínica y quirúrgica 2001-2 (4)- 200- 203.
4. Tavassoli, FA. Devilee, P. Tumours of the breast and Genital Organs, IARC Library, 2003.
5. Schmitt, S. J. Collins L. C. Biopsy interpretation of the breast, 4^{ta} edición, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
6. Domínguez, M A. Marcos M. Meiriño R. Villafranca E. Dueñas M T. Arias F. Martínez, E. *Prognostic and predictive factors in early breast cancer* ANALES Sis San Navarra 2001, Vol. 24, Suplemento: 99_110.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
9. Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101(1):3-27.
10. Ries L, Eisner M, Kosary C, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. 2005:En: Edwards BK (eds). National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/.
11. Quinn MJ. Cancer trends in the United States--a view from Europe. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1258-61.
12. Decline in breast cancer incidence--United States, 1999-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(22):549-53.
13. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* 2007; 9(3):R28.
14. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356(16):1670-4.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

15. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17):1784-92.
16. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1683-90.
17. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EUROCare-3 summary: Cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:v128-49.
18. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44(10):1345-89.
19. Sant M, Allemani C, Berrino F, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer* 2004; 100(4):715-22.
20. Rodríguez Amador, M. sobrevida al año 2001 de pacientes diagnosticados con cáncer de mama en 1996, hospital Berta Calderón Roque. Managua febrero del 2002. (Tesis para optar al título de Ginecoobstericia).
21. Herdocia Baus, G. Factores asociados a Cáncer mamario en HEODRA enero 1990-diciembre 1993. León -1994(Tesis para optar al título de especialista de cirugía general.)
22. Martínez, Y N. sobrevida de pacientes con diagnostico de cáncer de mama hospital Berta Calderón Roque. Managua, marzo del 2005. (Tesis para optar al título de Ginecoobstetra.)
23. Amoretty Huerta, C. Comportamiento del cáncer de mama en pacientes del hospital Bertha Calderón diagnosticada entre enero 2002 a junio 2007. Managua, Marzo 2008. (tesis monográfica para optar al título de Ginecoobstetra.)
24. Berrios, E M. Receptores hormonales Estrógeno y progesteronas expresión de p53 y Ki67 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el HEODRA-león, León- 2003. (Tesis para optar al título máster en bioquímica clínica).
25. López Membreño, C M. Descripción clínica, anatomopatológica y epidemiológica de los casos de cáncer de mama atendidos en el HEODRA – León 2004- 2005. León- 2006, (Tesis para optar al título especialista en patología).
26. Flores Vergara, M R. Factores pronósticos histopatológicos en especímenes de pacientes con carcinoma de mama in situ e invasor en el HEODRA durante el período 2006 – 2008. León, febrero 2010. (Tesis para optar al título de especialista en patología.)

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

- 27 Piña Oviedo, S. Biomarcadores como factores pronósticos y predictivos en Carcinoma de Glándula Mamaria. *Patología, Revista Latinoamericana*, Numero 1, volumen 44, 2006, pág. 45- 46.
- 28 Dunphy FR, Spitzer G, Fornoff JE, et al. Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support. *Cancer* 1994;73 (8):2157-67.
- 29 Nieto Y, Nawaz S, Jones RB, et al. Prognostic model for relapse after highdose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):707-18.
- 30 Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Roukema JA, et al. Trends in the prognosis of patients with primary metastatic breast cancer diagnosed between 1975 and 2002. *Breast* 2007; 16(4):344-51.
31. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005; 104(8):1742-50.
32. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo A, Buzdar A, Hortobagyi G, Giordano S. Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30):
33. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003; 97(3):545-53.
34. Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2001;12(1):81-7.
35. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743-9.
36. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical Removal of the Primary Tumor Increases Overall Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2187-94.
37. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*,2007;14(12):3345-51.

38. Vlastos G, Rapiti E, Bouchardy C, et al. Optimal loco-regional treatment of the primary tumor in metastatic breast cancer patients is associated with a significant survival advantage. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Sup 1):S233.

39. Barkley C, Bafford A, Burstein H, et al. Breast surgery for women presenting with stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Sup 1):S235.

40. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2008.

41. Falkson G, Gelman RS, Pretorius FJ. Age as a prognostic factor in recurrent breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4(5):663-71.

42. Nash CH, 3rd, Jones SE, Moon TE, Davis SL, Salmon SE. Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy. *Cancer* 1980;46(11):2380-8.

43. Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, et al. Can the resection of primary breast cancer improve survival of patients with stage IV breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Sup 1):S.236. Abst 5086.

44. O'Malley FP, Pinder S. *Breast Pathology*, 2nd. edition, 2011.

45. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7):966-78.

46. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(6):776-82.

47. Singhakowinta A, Potter HG, Buroker TR, Samal B, Brooks SC, Vaitkevicius VK. Estrogen receptor and natural course of breast cancer. *Ann Surg* 1976;183(1):84-8.

48. Gross GE, Clark GM, Chamness GC, McGuire WL. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res* 1984;44(2):836-40.

49. Spataro V, Price K, Goldhirsch A, et al. Sequential estrogen receptor determinations from primary breast cancer and at relapse: prognostic and therapeutic relevance. The International Breast Cancer Study Group (formerly Ludwig Group). *Ann Oncol* 1992;3(9):733-40.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

50. López S-Cobo T. Factores pronósticos en pacientes con Cáncer de mama metastásico de inicio y largas supervivientes. Universidad Complutense de Madrid Facultad de ciencias de medicina. Madrid, 2009• ISBN: 978-84-692-7608-2.
51. Álvarez, V. Factores pronosticos del cáncer de mama. Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel. Septiembre 2009.
52. Pérez , V.M, et al. Diagnostico histopatológico y factores pronósticos de mama infiltrante en glándula mamaria. *Cancerología*, 3 (2008): 7- 17.
53. Edge B, et al. Cancer staging manual AJCC, 7 ed. Springer, 2009.
54. Elder EE, Kennedy CW, Gluch L, et al. Patterns of breast cancer relapse. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(9):922-7.
55. Pedrazzini A, Cavalli F, Brunner KW, Goldhirsch A, Mermillod B. Complete remission following endocrine or combined cytotoxic and hormonal treatment in advanced breast cancer. A retrospective analysis. *Oncology* 1987; 44(1):51-9.
56. Jimeno A, Amador ML, Gonzalez-Cortijo L, et al. Initially metastatic breast carcinoma has a distinct disease pattern but an equivalent outcome 195 compared with recurrent metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100(9):1833-42.
57. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56(1):67-78.
58. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132(4):620-6.
59. Chen SC, Chang HK, Lin YC, et al. Prognosis of breast cancer after supraclavicular lymph node metastasis: not a distant metastasis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(11):1457-65.
60. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3628-36.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

61. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2401-8.
62. Hellman S, Harris JR. The appropriate breast cancer paradigm. *Cancer Res* 1987; 47(2):339-42.
63. Briasoulis E, Karavasilis V, Kostadima L, Ignatiadis M, Fountzilas G, Pavlidis N. Metastatic breast carcinoma confined to bone: portrait of a clinical entity. *Cancer* 2004;101(7):1524-8.
64. Nieto Y, Nawaz S, Jones RB, et al. Prognostic model for relapse after highdose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):707-18.
65. Falkson G, Gelman R, Falkson CI, Glick J, Harris J. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9(12):2153-61.
66. Clark GM, Sledge GW, Jr., Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5(1):55-61.
67. Blanchard D, Bathia P, Hilsenbeck S, Elledge R. Does surgical management of stage IV breast cancer affect outcome? *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Sup 1):S118. Abst 2110.
68. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732-8.
69. Le Scodan R, Stevens D, Tubiana-Hulin M, et al. Breast cancer with synchronous metastases: Impact of locoregional radiotherapy (LRR) on survival. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(15S):Abst 1038.
70. Algood PC, et al. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancers. *British Journal of Cancer* (2011) 104, 1680 – 1685.
71. Wachtel, MS, Halldorsson, Dissanaik S. Nottingham Grades of Lobular Carcinoma Lack the Prognostic Implications. They Bear for Ductal Carcinoma *Journal of Surgical Research* 166, 19–27 (2011)

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

72. Albergaria A , Ricardo S , Milanezi F , Carneiro V , Amendoeira I , Vieira D , Cameselle-Teijeiro J and Schmitt F. Nottingham Prognostic Index in Triple-Negative Breast Cancer: a reliable prognostic tool? . *BMC Cancer* 2011, 11:299.

73. Megha T, Neri A, Malagnino V, Caruso S, Onorat M, Roviello F, Tosi P Traditional and new prognosticators in breast cancer. Nottingham index, Mib-1 and estrogen receptor signaling remain the best predictors of relapse and survival in a series of 289 cases, *Cancer Biology & Therapy* 9:4, 266-273; 2010.

74. Rakha E A , Reis-Filho J S, Baehner F 3, Dabbs D J , Decker Th, Eusebi V, Fox S B , Ichihara S, Jacquemier J , Lakhani S R , Palacios J , Richardson A L , Schnitt S J , Schmitt F C , Badve S and Ellis IO . Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research* 2010, 12:207

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

ANEXOS

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

ANEXO I

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

I-DATOS GENERALES

- Número de laboratorio:
- Edad:
- Procedimiento realizado:
 - ✓ PAAF____
 - ✓ Biopsia incisional____
 - ✓ Biopsia excisional____
 - ✓ Mastectomía simple____
 - ✓ Mastectomía radical____

II-CARACTERÍSTICAS MORFOLOGICAS

- Tamaño del tumor:
- Numero de Ganglios y ganglios positivos :
- Tipo histológico:
 - Carcinoma ductal invasivo, sin otra especificación (NOS)
 - Carcinoma lobular invasivo
 - Carcinoma medular
 - Carcinoma mucinoso

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Carcinoma papilar invasivo

Carcinoma metaplásico

Otros (según OMS)

- Grado histológico:

I: _____ II: _____ III: _____

- Necrosis :

Si No Desconocida

- Invasión vascular:

Linfática:

Positiva Negativa.

Sanguínea:

Positiva Negativa

Perineural:

Positiva Negativa

- Índice pronóstico de Nottingham:

- TNM

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Anexo 2:

Tabla 8:

Procedimientos diagnósticos citológico- Quirúrgico realizados en pacientes con cáncer de mama infiltrante.

Número de caso	Primer procedimiento	Segundo procedimiento.	Tercer procedimiento.
1	PAAF	B. incisional	M.R.M
2	PAAF	B. incisional	M.R.M
3	PAAF	B. incisional	no. realizado
4	PAAF	Cuadrantectomía	M.R.M
5	PAAF	Cuadrantectomía	no. realizado
6	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
7	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
8	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
9	PAAF	M.R.M	no. realizado
10	PAAF	M.R.M	no. realizado
11	PAAF	M.R.M	no. realizado
12	PAAF	M.R.M	no. realizado
13	PAAF	M.SIMPLE	NO.DATOS
14	PAAF	M.SIMPLE	NO.DATOS
15	PAAF	M.SIMPLE	no. realizado
16	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
17	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
18	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

19	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
20	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
21	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
22	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
23	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
24	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
25	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
26	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
27	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
28	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
29	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
30	B. incisional	M.R.M	no. realizado
31	B. incisional	M.R.M	no. realizado
32	B. incisional	M.R.M	no. realizado
33	B. incisional	M.R.M	no. realizado
34	B. incisional	M.R.M	no. realizado
35	B. incisional	M.R.M	no. realizado
36	B. incisional	M.R.M	no. realizado
37	B. incisional	M.R.M	no. realizado

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

38	B. incisional	M.R.M	no. realizado
39	B. incisional	M.R.M	no. realizado
40	B. incisional	M.R.M	no. realizado
41	B. incisional	M.R.M	no. realizado
42	B. incisional	M.R.M	no. realizado
43	B. incisional	M.R.M	no. realizado
44	B. incisional	M.R.M	no. realizado
45	B. incisional	M.R.M	no. realizado
46	B. incisional	M.R.M	no. realizado
47	B. incisional	M.R.M	no. realizado
48	B. incisional	M.R.M	no. realizado
49	B. incisional	M.R.M	no. realizado
50	B. incisional	M.R.M	no. realizado
51	B. incisional	M.R.M	no. realizado
52	B. incisional	M.SIMPLE	no. realizado
53	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
54	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
55	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
56	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

57	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
58	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
59	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
60	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
61	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
62	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
63	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
64	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
65	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
66	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
67	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
68	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
69	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
70	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
71	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
72	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
73	B. incisional	NO.DATOS	NO.DATOS
74	B. incisional	no. realizado	no. realizado
75	B. incisional	no. realizado	no. realizado
76	B.EXCISIONAL	M.R.M	NO.DATOS

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

77	B.EXCISIONAL	M.R.M	no. realizado
78	B.EXCISIONAL	M.R.M	no. realizado
79	B.EXCISIONAL	NO.DATOS	NO.DATOS
80	B.EXCISIONAL	NO.DATOS	NO.DATOS
81	B.EXCISIONAL	no. realizado	no. realizado
82	B.EXCISIONAL	no. realizado	no. realizado
83	B.EXCISIONAL	no. realizado	no. realizado
84	B.EXCISIONAL	no. realizado	no. realizado
85	B. incisional	M.R.M	B. incisional
86	B. incisional	M.R.M	B. incisional
87	PAAF	B. incisional	M.R.M
88	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
89	B. incisional	M.R.M	B. excisional
90	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
91	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
92	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
93	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
94	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
95	B. incisional	M.R.M	no. realizado
96	B. incisional	M.R.M	no. realizado

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

97	B. incisional	M.R.M	no. realizado
98	B. incisional	M.R.M	no. realizado
99	B. incisional	M.R.M	no. realizado
100	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
101	PAAF	M.R.M	no. realizado
102	PAAF	M.R.M	no. realizado
103	PAAF	M.R.M	no. realizado
104	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
105	B. incisional	M.R.M	no. realizado
106	PAAF	M.R.M	Biopsia incisional
107	PAAF	M.R.M	no. realizado
108	PAAF	M.R.M	no. realizado
109	PAAF	M.R.M	no. realizado
110	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
111	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
112	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
113	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
114	B. incisional	M.R.M	no. realizado
115	B. incisional	M.R.M	B. incisional

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

116	PAAF	B. incisional	M.R.M
117	PAAF	B. incisional	M.R.M
118	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
119	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
120	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
121	B. incisional	M.R.M	no. realizado
122	B. incisional	M.R.M	no. realizado
123	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
124	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
125	PAAF	M.R.M	no. realizado
126	PAAF	M.R.M	no. realizado
127	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
128	B. incisional	M.R.M	no. realizado
129	B. incisional	M.R.M	no. realizado
130	PAAF	M.R.M	no. realizado
131	PAAF	M.R.M	no. realizado
132	B. incisional	M.R.M	no. realizado
133	B. incisional	M.R.M	no. realizado
134	B. incisional	M.R.M	no. realizado

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

135	PAAF	M.R.M	Biopsia incisional
136	B. incisional	M.R.M	no. realizado
137	PAAF	B. incisional	M.R.M
138	PAAF	M.R.M	B. incisional
139	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
140	PAAF	M.R.M	no. realizado
141	B. incisional	B.EXCISIONAL	M.R.M
142	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
143	B. incisional	M.R.M	no. realizado
144	B. incisional	M.R.M	no. realizado
145	B. incisional	M.R.M	no. realizado
146	B. incisional	M.R.M	no. realizado
147	PAAF	M.R.M	NO.DATOS
148	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
149	B. incisional	M.R.M	NO.DATOS
150	PAAF	M.R.M	no. realizado
Total	N	150	150

PAAF: Punción aspiración con aguja fina.

MRM: Mastectomía radical modificada.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 Enero 2007-31 Diciembre 2011.

Anexo 3

Diagnóstico citológico o/ histopatológico en la primera intervención	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO EN LA SEGUNDA INTERVENCIÓN							
	C. ductal (NOS)	C.lobular	C. mucinoso	C. medular	C. papilar	C. metaplásico	Otros (OMS)	No datos
C. ductal. (NOS)	50	1	1	0	0	1	0	22
C. lobular.	1	4	0	0	0	0	0	6
C. mucinoso.	1	0	2	0	0	0	0	1
C. medular.	3	0	0	1	0	0	0	0
C. papilar.	0	0	0	0	3	0	0	1
C. Metaplásico	0	0	0	0	0	1	0	1
otros OMS	0	0	0	0	0	0	1	0
No datos	8	0	0	0	0	0	0	1
Positivo para malignidad	36	3	0	0	0	0	1	0

Tabla 9: Relación entre la clasificación inicial de cáncer de mama y la obtenida luego de una segunda intervención en pacientes con cáncer de mama infiltrante.

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 enero 2007-31 Diciembre 2011.

Anexo 4

Tabla 10.

Relación de tipo de procedimiento quirúrgico y diagnóstico histopatológico en una segunda intervención en pacientes con cáncer de mama

Diagnóstico	Procedimiento						
	Biopsia incisional	Biopsia Excisional	Cuadrantectomía	M.R.M	M.SIMPLE	No datos	No realizado
Carcinoma ductal invasivo, sin otra especificación (NOS)	5		2	88	4		
Carcinoma lobular invasivo	2			6			
Carcinoma mucinoso				3			
Carcinoma medular				1			
Carcinoma papilar invasivo				3			
carcinoma metaplásico				2			
otros según OMS		1		1			
No datos				3		23	6

Factores pronósticos de pacientes con cáncer infiltrante primario de mama diagnosticadas en el departamento de Patología, Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 01 enero 2007-31 Diciembre 2011.

Anexo 5

Tabla 11:

Relación de tipo de procedimiento quirúrgico y diagnóstico histopatológico en una tercera intervención en pacientes con cáncer mama.

Diagnóstico	Biopsia incisional	Biopsia excisional	Mastectomía radical modificada	Sin datos	No realizado
Carcinoma ductal invasivo, sin otra especificación (NOS)	6	0	7	0	2
Carcinoma papilar invasivo	0	1	0	0	0
otros (OMS)	0	0	1	0	0
No datos	0	0	0	66	67
Carcinoma ductal invasivo, sin otra especificación (NOS)	6	0	7	0	2
Carcinoma papilar invasivo	0	1	0	0	0
TOTAL	6	1	8	66	69
	4.0%	0.7%	5.3%	44.0%	46.0%