

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MASTER UNIVERSITARIO CIENCIAS DE ENFERMERIA

FACTORES PRONÓSTICOS COMO ESTIMACIÓN DE RIESGO DE RECIDIVA EN MUJERES CON CANCER DE MAMA TEMPRANO

Justa Calle Fernández

Junio 2012

Tutora: Pilar Goñi Cepero

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	1
1. EPIDEMIOLOGÍA.....	2
2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	4
2.1. Edad y raza	4
2.2. Factores hormonales y reproductivos	5
2.3. Factores ligados a la dieta y estilo de vida	6
2.4. Antecedentes personales.....	7
2.5. Exposiciones ambientales y ocupacionales	8
2.6. Susceptibilidad genética	9
3. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS	10
3.1. Estado de los ganglios axilares.....	11
3.2. Tamaño tumoral.....	12
3.3. Grado tumoral histológico y nuclear	13
3.4. Tipo histológico.....	14
3.5. Edad.....	15
3.6. Localización del tumor	15
3.7. Receptores hormonales.....	16
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	16
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y METODOS	18
1. Selección de la muestra.....	18

1.1. Criterios de inclusión	18
1.2. Criterios de exclusión	18
2. Definición de variables	19
3. Consideraciones éticas	20
4. Limitaciones de estudio	21
RESULTADO	21
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

Objetivos: Identificar los factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y verificar la relación entre estos factores y el riesgo de recidiva. **Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio 215 mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama tratadas en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Se excluyeron a pacientes gestantes. El seguimiento se realizó, desde mayo del 2000 hasta julio del 2008. **Resultados:** La edad media fue de 55,8 años. La localización más repetida fue en el cuadrante superior externo de la mama izquierda (26%). El tamaño tumoral es menor de 2 cm (T1) en el 54,9% de pacientes. El tipo histológico más habitual es el carcinoma ductal infiltrante (91,2%). El Grado II es el de mayor frecuencia, en el 44,2% de los casos. La media de ganglios axilares localizados fue de 8,5. Los receptores de estrógenos encontrados fueron un 64,2% negativos y un 35,8% positivos. Los receptores de progesterona fueron negativos en el 66% de los casos y positivos en el 34% de ellos. **Conclusiones:** Las recidivas son estadísticamente significativas en relación con los factores pronósticos estudiados, excepto en el caso de los receptores hormonales.

Palabras clave: Cáncer de mama. Factor pronóstico. Recidiva.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la frecuente aparición de casos de cáncer de mama, ha conseguido sensibilizar a todas las mujeres ya que la enfermedad y sus consecuencias salpican a todos los ámbitos de la vida de la mujer.

Esta patología, suscita además un gran interés social por el número creciente de mujeres afectadas y el consiguiente impacto físico, mental, familiar, laboral, el gasto sanitario creciente, por el estigma personal y porque todavía siguen muriendo mujeres por cáncer

de mama, aunque cada vez menos gracias a la detección temprana y los avances tecnológicos.

Por otra parte, la heterogeneidad y complejidad de este tipo de cáncer que incluye desde neoplasias que responden favorablemente, hasta tumores de crecimiento rápido y gran agresividad, cuya investigación ofrece grandes posibilidades de avance en el campo de la salud.

Por último, la investigación en este campo por parte de los profesionales de la oncología, ayuda a las mujeres que padecen esta patología y las mujeres que lo van a padecer en un futuro.

1.- EPIDEMIOLOGIA

Con aproximadamente un 16% de las defunciones por cáncer en mujeres adultas, el cáncer de mama sigue siendo la causa más frecuente de mortalidad en las mujeres¹.

En la actualidad, el cáncer de mama, es el único tipo de cáncer en el que se ha comprobado que la detección temprana reduce la mortalidad por la enfermedad. Hay pruebas suficientes que demuestran que un cribado mediante mamografía en las mujeres de edades comprendidas entre 50 y 69 años podría reducir la mortalidad por esta patología en un 15–25%¹.

Este tipo de tumor es más frecuente en los países desarrollados, observándose las tasas de incidencia más altas en Norteamérica, Australia, Países Nórdicos y Europa Occidental².

Que las tasas más altas se den en los países más ricos es consecuencia de una combinación de factores: aumento de longevidad y un menor riesgo de morir por otra causas, mayor exposición a factores de riesgo de cáncer de mama, como el sobrepeso y el tratamiento de sustitución hormonal, y una menor presencia de factores de protección, como la lactancia materna y la fecundidad.

El cáncer de mama es relativamente infrecuente en hombres, la relación mujer/hombre es de 100:1 aproximadamente³.

Las últimas estimaciones de incidencia y mortalidad, disponibles para Europa, del cáncer de mama se refieren al año 2006 ⁴.

Dentro de Europa la mayor incidencia corresponde a los Países Nórdicos y a los países de la Europa Occidental, mientras que es inferior en los Países del Este. España, con una tasa ajustada de 93,6 casos por 100.000 mujeres año, nos sitúa en el decimo quinto lugar, en una posición intermedia entre los países occidentales y Europa del Este. No obstante, según datos calculados por la SEOM, más de 220.000 personas serán diagnosticadas de cáncer en España en el año 2015, y entre ellas, el cáncer de mama será el tercero en incidencia, con 21.262 personas⁵.

La incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad, duplicándose prácticamente cada 10 años hasta llegar a la menopausia, momento en el cual disminuye de un modo importante⁶.

Según los datos de la American Cancer Society⁶, la supervivencia global de las mujeres con cáncer de mama ha mejorado de un 63% desde los años 60 hasta el 89% actualmente, siendo la tasa de supervivencia para mujeres diagnosticadas con carcinomas sin afectación ganglionar del 98%. Si existe afectación ganglionar la tasa se sitúa en el 84% de supervivencia a los 5 años y 27% si existe enfermedad metastásica. La supervivencia continua descendiendo después de 5 años, observándose tasas para todos los estadios juntos, del 81% y 74% a los 10 y 15 años del diagnóstico respectivamente.

Pero para evaluar la incidencia prevalencia y supervivencia de los pacientes, es imprescindible conocer los registros poblacionales del cáncer ⁷.

En España, hasta el año 2003, solamente existen registros de cáncer poblacionales en: Cantabria, Comunidad Autónoma Vasca, Navarra, Zaragoza, Girona, Tarragona, Mallorca, Albacete, Cuenca, Murcia, Granada, Islas Canarias, Asturias y La Rioja, siendo los más antiguos los de Navarra y Zaragoza⁸.

Durante el periodo 1991-1997, la mayor incidencia del cáncer de mama se registró Gerona, Navarra, Tarragona, y Canarias y las de menor incidencia fueron Granada, Cuenca y Asturias. Sin embargo, a la hora de interpretar estas tasas hay que tener en cuenta las diferencias en la población cubierta en programas de diagnóstico precoz en ese momento en España. El primero de estos programas se puso en marcha en Navarra en 1990 y las diferentes CCAA fueron implantándolo en esa misma década, alcanzando de manera progresiva al total de la población diana⁹.

Aunque el cáncer de mama sigue siendo el tumor más frecuente en mujeres y en los últimos años la incidencia ha presentado una tendencia creciente¹⁰, sin embargo, la mortalidad por esta enfermedad ha descendido¹¹. Diversos estudios realizados en Europa y Estados Unidos concluyen que este cambio de tendencia en la mortalidad se produjo en la década de los 90^{12,13}.

Este descenso se atribuye, no sólo a los programas de detección precoz con mamografía, sino también a los importantes cambios producidos en el diagnóstico, tratamientos adyuvantes con quimioterapia y/o hormonoterapia¹⁴, y el desarrollo de nuevas técnicas como el ganglio centinela y la cirugía conservadora^{15,16}.

2.- ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Numerosos factores de riesgo han sido asociados con el desarrollo del cáncer de mama. La etiología es, por lo tanto, multifactorial e, incluye influencias genéticas, ambientales, hormonales y nutricionales, considerándose como el resultado de una serie de fenómenos que ocurren de forma constante en el tiempo. Sin embargo, cuando se estudian todos los datos disponibles, sobre los factores de riesgo del cáncer de mama, resulta que el 75% de mujeres con esta patología no presentan dichos factores¹⁷, por lo que parece. Está claro que la etiología finalmente se puede considerar como desconocida¹⁸.

Esto da un mayor interés al estudio epidemiológico del cáncer de mama porque permite conocer el riesgo individual de cada paciente.

2.1.- EDAD Y RAZA

La probabilidad de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad, siendo infrecuente antes de los 25 años. El incremento empieza a partir de los 30 a 49 años, con unas tasas de incidencia del 20%, y es a partir de los 50 años cuando se diagnostican la mayoría de los cánceres de mama. La distribución por edades tiene características diferentes según los países, siendo mayor el incremento después de la menopausia en los lugares en que la incidencia es alta¹⁹.

En lo que respecta a las variaciones según la raza, la caucásica lo presenta con mayor frecuencia que la asiática o africana. Hay una gran diferencia en la incidencia del cáncer

de mama entre los diferentes países, siendo significativamente menor en Japón, Tailandia, Nigeria e India que en los países occidentales, mientras que las mayores tasas se dan en mujeres blancas Norteamericanas, una diferencia que parece estar disminuyendo y puede ser debido a la dieta, concretamente al consumo de grasas²⁰. También influye el estilo de vida, nivel socio-económico y factores biológicos y genéticos²¹.

2.2.-FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS

El cáncer de mama se considera una enfermedad hormonodependiente. Los estrógenos juegan un papel importante en la aparición del cáncer de mama; por tanto, la menarquia antes de los 11 y menopausia después de los 54 años de edad incrementan el riesgo del padecerlo, además de la nuliparidad²². Del mismo modo, el primer embarazo después de los 30 años de edad se considera un factor de riesgo, pues éste produce un efecto protector, como resultado de la proliferación y diferenciación del tejido mamario durante la gestación²³. También se considera que cuanto más duradera es la lactancia, menor es el riesgo de contraer cáncer de mama, considerándose factor protector a un periodo mayor de seis meses, esto significa que se acorta el tiempo de exposición a estrógenos ováricos²⁴.

En cuanto a la relación entre el embarazo a término y el desarrollo de cáncer de mama, se ha demostrado que las mujeres nulíparas presentan un riesgo mayor. El embarazo tiene un doble efecto, a corto y a largo plazo, ya que se asocia un incremento del riesgo inicial ligado al aumento de las hormonas circulantes, pero a la larga constituye un factor de protección, debido a la maduración del tejido mamario. La mama puberal y la de las mujeres nulíparas está constituida principalmente por estructuras lobulares y conductos indiferenciados, por tanto, un embarazo a término es un factor de protección frente al cáncer de mama ya que provoca la diferenciación final del tejido mamario²⁵.

En general se puede afirmar que la gestación retrasa significativamente el diagnóstico del cáncer de mama²⁶. Sin embargo, la forma de aparición más común del cáncer de mama durante el embarazo es el nódulo palpable²⁷, siendo la mastitis carcinomatosa excepcional, 1-2% de los casos²⁸.

La terapia hormonal sustitutiva por un periodo de tiempo prolongado a más de cinco años incrementa en 2% anual el riesgo de padecer cáncer de mama²⁹. Este riesgo

permanece latente cinco años después de suspender el tratamiento; posterior a este periodo, el riesgo se iguala al de las mujeres que nunca recibieron terapia hormonal³⁰.

2.3.-FACTORES LIGADOS A LA DIETA Y ESTILO DE VIDA

La ingesta de alcohol, el tabaco y la dieta aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. Los estudios epidemiológicos sobre el consumo de grasa no han ofrecido resultados concluyentes³¹.

Una dieta rica en frutas, verduras y antioxidantes, reduce el riesgo de cáncer de mama, debido a que la fibra inhibe la absorción de estrógenos en el aparato digestivo, mientras, que una dieta abundante en grasa de origen animal lo incrementa, sobre esto tampoco hay resultados concluyentes^{32, 33}.

La obesidad y el sedentarismo son dos factores muy relacionados con el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres sedentarias incrementan fácilmente su índice de masa corporal y aumentan su volumen de tejido adiposo. En la mama abunda este tejido, que a su vez es rico en lípidos, donde se acumulan una gran cantidad de compuestos químicos, muchos de ellos procarcinógenos que se van liberando lentamente, exponiendo las células epiteliales de los ductos glandulares a sus efectos nocivos, actuando como potenciales iniciadores del tumor³⁴.

Por lo tanto, la obesidad, y más en mujeres posmenopáusicas, promueve la retención de agentes genotóxicos en células proliferantes, lo que aumenta la probabilidad de acumular mutaciones en genes que desencadenan el desarrollo del carcinoma³⁴.

La ingesta excesiva de alcohol se asocia con el riesgo a desarrollar cáncer de mama en función de la dosis. Entre sus productos se encuentra el acetaldehído, que es un carcinógeno primario en animales³⁵, y que se ha encontrado en niveles elevados en leucocitos de consumidores de alcohol³⁶. También aumenta la actividad microsomal de la enzimas CYP450, hecho éste que se observa en consumidores crónicos, en los que hay más activación de procarcinógenos y mutágenos³⁷.

De los productos químicos contenidos en el tabaco, alguno de ellos se han descrito como carcinógenos humanos³⁸, que actúan indirectamente a través del flujo sanguíneo³⁹. Hay indicios de que algunos derivados del humo del cigarrillo están involucrados en la carcinogénesis de mama, tales como el Benzo-Pireno, aminas aromáticas heterocíclicas y nitrosaminas^{38, 40}. Otras evidencias moleculares de la acción del tabaco se han

sugerido por los altos niveles de aductos en el DNA, en fumadores afectados por cáncer de mama⁴¹. El riesgo se incrementa con la intensidad y duración del hábito, ya que estos derivados generan radicales libres bastante reactivos que atacan al material genético promoviendo mutaciones que inducen al descontrol de la división celular que se presenta en las neoplasias³⁹.

2.4.-ANTECEDENTES PERSONALES

Entre los factores de riesgo más significativos para el cáncer de mama, están los antecedentes familiares. Aproximadamente entre el 20 y el 30% de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama tiene al menos un familiar con la enfermedad, sin embargo sólo un 5 a 10% puede ser atribuible a mutación de los genes BRCA1 y BRCA2^{42,43}. En 1990, mediante estudios de vínculos de ADN en familias⁴⁴, se identificaron los primeros genes asociados con el cáncer de mama. Los científicos denominaron a estos genes breast cancer 1 o BRCA1, localizado en el cromosoma 17 y breast cáncer 2 o BRCA2, localizado en el cromosoma 13. Las mutaciones en ambos genes se transmiten en familias con un patrón autosómico dominante. Tanto el BRCA1 como el BRCA2 son genes supresores tumorales que tienen la función de controlar el crecimiento y la muerte celular. Cuando un individuo tiene una copia alterada o mutada del gen BRCA1 o BRCA2, aumenta su riesgo de sufrir diversos tipos de cánceres, para ello, ambas copias de los genes supresores tumorales deben estar alteradas. En el cáncer de mama hereditario, la primera mutación se hereda de la madre o del padre y, por lo tanto, está presente en todas las células del cuerpo. Esto se denomina mutación de línea germinal.

La identificación de estas portadoras es de vital importancia para permitir a los médicos una óptima detección de estos cánceres y el uso de métodos de reducción de riesgo^{45, 46}. Existen numerosas estrategias para identificar mujeres que son posibles portadoras de mutaciones genéticas BRCA, incluyendo el uso de modelos basados en la historia familiar pruebas directas a pacientes de acuerdo a criterios definidos o referencia de mujeres en alto riesgo⁴⁷.

La asesoría genética es importante para el manejo de detección de cáncer de mama reducción de riesgo, o ambos, y a desarrollar recomendaciones para miembros cercanos

de la familia. Una vez identificadas, las portadoras de mutaciones genéticas BRCA deben someterse a una vigilancia de cáncer de mama más intensiva. Los familiares en primer grado de portadoras a las que aún no se les hayan realizado pruebas, también deben someterse a una mayor vigilancia hasta que todos sus exámenes se completen. En esta población de mujeres se recomienda, además de mamografía anual, un examen clínico de mama dos veces al año, una Resonancia Magnética y autoexamen de mama mensual, comenzando a la edad de 25 años. Además, basándose en la estimación de riesgo con modelos que utilizan familiares en primero y segundo grados de las ramas paterna y materna, las mujeres con un riesgo de cáncer de mama de 20% o más, requieren una vigilancia de cáncer de mama más intensiva⁴⁸.

Las mujeres que se han sometido a una biopsia previa de mama con un diagnóstico histológico ya sea de carcinoma lobulillar in situ o de hiperplasia atípica de mama ductal o lobulillar tienen un elevado riesgo futuro de cáncer invasivo de mama. Las mujeres con carcinoma lobulillar in situ tienen un riesgo estimado de 10% a 20% por un periodo de 15 años, mientras que en mujeres con hiperplasia atípica es 4.1 a 5.3 veces más alto que el de la población general^{45, 46}.

2.5.-EXPOSICIONES AMBIENTALES Y OCUPACIONALES

Uno de los factores ambientales que se ha relacionado con el cáncer de mama es la exposición a radiaciones ionizantes, que según se ha descrito, pueden producir lesiones en el ADN a través de formación de dímeros de timina y rotura de las cadenas de ADN⁴⁹.

Se ha demostrado que las radiaciones ionizantes sobre el tórax en dosis moderadas o altas, entre 1-3 Gy, antes de los 40 años incrementa el riesgo de cáncer de mama⁵⁰, que aumenta en función de la cantidad de dosis recibida y de la edad a la que se produjo la exposición. El riesgo es mayor en aquellas mujeres que fueron expuestas a radiación entre los 10 y 14 años, decreciendo progresivamente con el aumento de la edad a la primera exposición⁵¹.

No hay muchos estudios sobre el riesgo que puede conllevar la exposición a radiaciones ionizantes con intención diagnóstica. Los procedimientos diagnósticos como la radiografía de tórax o la mamografía, depositan una dosis media al tejido mamario de

0.0002 y 0.00015 Gy respectivamente⁵¹, estimándose que menos de un 1% de los tumores malignos de mama pueden ser atribuibles a procedimientos diagnósticos radiológicos⁵².

En general no hay evidencias que algún compuesto químico DDT, DDE, o eléctrico en la naturaleza pueda aumentar el riesgo de cáncer de mama⁵³.

2.6.- SUCEPTIBILIDAD GENÉTICA

La probabilidad de que una mujer sea portadora de mutaciones predisponentes al cáncer de mama viene determinada por su genealogía⁵⁴. Un reducido número de pacientes con cáncer de mama de predisposición genética se atribuye a síndromes poco frecuentes como el Li-Fraumeni y Cowden⁵⁴.

Existen variaciones raciales respecto a las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Un ejemplo de esto son las familias de ascendencia Judía Asquenazí del centro o este de Europa⁵⁵. Se ha visto que en este grupo la frecuencia de mutaciones se da en una relación de 1:40 de la población, comparado con 1:800 para la población occidental general⁵⁶. Por otro lado, un estudio británico evaluó a mujeres con diagnóstico de cáncer de mama menores de 45 años sin antecedentes familiares, encontrando que un 5% de eran portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2⁵⁷, este porcentaje es del 20% para descendientes de Judías Asquenazís⁵⁸.

Estos datos indican que hay un grupo de pacientes genéticamente susceptibles de padecer cáncer de mama.

En 1990 se identificó un gen en el cromosoma 17q21, que actualmente se llama BRCA1 y se ha relacionado con el cáncer de mama y de ovario⁵⁹. La frecuencia de esta mutación en la población general es de menos del 1%^{60,61}, pero en las mujeres de muy alto riesgo alcanza hasta un 20 a 30 %^{62,63}. El gen BRCA2 fue detectado en 1994 en el cromosoma 13q12-13⁶⁴.

La incidencia promedio para la edad de 50 años fue estimada en 50% para las portadoras de mutaciones en BRCA1⁶⁵ y de 28% para las BRCA 2⁶⁶. El riesgo a lo largo de la vida de tener un cáncer de mama para la población general es del 2% para los 50 años de edad y 7% para los 70 años⁶⁷.

Respecto a la indicación de pruebas genéticas para estas mutaciones, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), recomienda realizar las pruebas de BRCA1/2

⁶⁸. A familiares de pacientes con cáncer de mama en edades tempranas, para que, según el resultado, pueda influir o cambiar el manejo del paciente o de sus familiares.

3.- FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Son muchos los factores pronósticos y predictivos potenciales en el cáncer de mama y su número aumenta continuamente. Sin embargo, para que un factor pronóstico pueda ser considerado como tal tiene que cumplir los siguientes criterios, según el American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁶⁹: significación estadística, independencia y relevancia clínica, mientras que el factor predictivo es cualquier valor asociado al grado de respuesta al tratamiento específico⁶⁹.

En los últimos años gracias a los grandes avances que se han producido en el campo de la biomedicina, se han desarrollado nuevas técnicas de investigación y se ha descubierto un gran número de biomarcadores muy importantes en la regulación de los procesos implicados en la carcinogénesis. Muchos investigadores han aplicado estos avances a la identificación de factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama.

Los marcadores biológicos utilizados con fines pronósticos o predictivos, en el cáncer de mama han sido de gran importancia y utilidad⁷⁰.

El grado histológico, el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos axilares y el estudio de los receptores hormonales en el tumor, receptores de estrógenos y de progesterona, son marcadores pronósticos utilizados universalmente, que condicionan el tratamiento empleado.

En la mayoría de las mujeres con cáncer mamario puede predecirse quiénes recidivaran, tanto a nivel locorregional como el grado de diseminación, dependiendo de factores de alto riesgo y del pronóstico en el estudio histológico de la neoplasia. Por tanto, la historia natural de la enfermedad definirá el lapso de vida en cada caso, siendo los ganglios linfáticos axilares con metástasis el factor pronóstico más relevante para la evolución de la enfermedad y para la supervivencia global, mientras que el número de ganglios metastásicos se relaciona directamente con la recidiva local y disminución de la supervivencia⁷¹.

Entre los principales estudios sobre los factores pronóstico en el cáncer mamario destacan los siguientes: en 1920 Broders y colaboradores⁷², describieron el primer análisis sobre el grado de diferenciación celular y el comportamiento de las neoplasias.

En 1925 Greenhouegh⁷³, aplicó este concepto a la enfermedad mamaria, lo que le permitió definir tres grados de anaplasia: bajo, medio y alto.

Más tarde, Bloom y Richardson⁷⁴, así como Black y colaboradores⁷⁵, utilizando parámetros histológicos pudieron correlacionar el grado de diferenciación con el comportamiento clínico del cáncer mamario.

Gran parte de los cánceres mamarios se originan en el epitelio de los conductos y de los acinos⁷⁶. Ackerman los clasificó para fines pronósticos según su tipo histológico en: carcinomas in situ, carcinomas de buen pronóstico, y carcinomas infiltrantes de mal pronóstico⁷⁷.

En este estudio vamos a ver los denominados factores pronósticos y predictivos clásicos en el cáncer de mama.

El estadiaje universalmente aceptado es el de la AJCC⁶⁹. Dicho sistema de estadiaje es tanto clínico como patológico y está basado en la clasificación TNM donde el T se refiere al tumor, el N a los ganglios y el M a las metástasis.

3.1.- ESTADO DE LOS GANGLIOS AXILARES

Se ha demostrado en numerosos estudios que el estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de mama^{78,79}. El 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años mientras que, en los pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reduce a un 20-30%. El número de ganglios afectados es también pronósticamente muy significativo. Para establecer el estado de los ganglios axilares afectados es importante que se examinen un número suficiente de los mismos. Los investigadores indican que se deben obtener al menos 10 ganglios de la axila, especialmente si estos son negativos⁸⁰.

En esta misma línea están los trabajos realizado por Fisher⁸¹ y Clayton⁸², ambos, demostraron que el número de ganglios axilares afectados es inversamente proporcional a la supervivencia del paciente. Cuanto mayor es el número de ganglios linfáticos afectados peor será el pronóstico.

La clasificación TNM de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC. A dividido la afectación ganglionar en dos grupos, sin afectación ganglionar (N0) y con afectación ganglionar (N1, N2, N3) posteriormente como N negativo o positivo.

3.2. - TAMAÑO TUMORAL

El tamaño del tumor es uno de los factores pronósticos principales del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁸³.

El tamaño del tumor se considera al diámetro máximo, expresado en milímetros, según el informe histopatológico.

Se ha descrito una fuerte correlación entre el tamaño tumoral y el riesgo de recidiva e incluso de supervivencia de tal forma que cuanto mayor sea el tamaño del tumor peor será el pronóstico⁸⁴. En 1969, Ficher y cols⁸⁵ señalan que esta relación se debe a que cuanto mayor es el tumor más posibilidad hay de que los ganglios axilares estén afectados, aumentando el número de recidivas y disminuyendo la supervivencia.

Sin embargo, los resultados obtenidos por la SEER⁸⁶ concluyen que, el tamaño del tumor es un factor pronóstico independiente, siendo la influencia mayor en las enfermas con adenopatías positivas que negativas, pero significativa en los dos grupos. Según, este mismo estudio, cuando el tamaño, con ganglios negativos, es menor de 0,5 cm la mortalidad es del 0,8%, entre 0,5 y 0,9 cm sería del 1,7%, si el tamaño está entre 1 y 1,9 cm aumentaría hasta el 4,2%, entre 3 y 3,9 cm el 13,8%, entre 4 y 4,9 cm del 15% y si es mayor de 5 cm el riesgo sería del 17,8%.

Se define como carcinoma mínimo de la glándula mamaria al carcinoma ductal in situ, lobulillar in situ o carcinoma invasor que mide menos de 0,5 cm de diámetro⁸⁷.

Rosen y cols. encontraron un periodo libre de enfermedad en el 91% de los casos, a los 10 años y 87 % a los 20 años, para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor ≤ 1 cm. Por otro lado aquellos pacientes con tumores mayores tuvieron un periodo libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente⁸⁸.

A la hora de analizar el tumor hay que hacerlo de la forma más exacta posible, para ello hay que seguir las siguientes pautas⁸⁹:

Medir el tumor en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación.

El tamaño macroscópico y microscópico debe estar correlacionado.

En tumores con componente in situ, sólo se tomará como tamaño el del componente invasor, el cual se medirá durante el examen microscópico.

Si en el examen se encuentran dos o más tumores, estos se analizarán por separado.

La clasificación TNM⁹⁰, para el tamaño tumoral en el cáncer de mama es la siguiente:

Tx: el tamaño del tumor primario no puede ser determinado.

T0: No evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ (carcinoma intraductal, lobulillar enfermedad de Paget del pezón).

T1: Tumor menor de 2 cm en su diámetro máximo.

T2: Tumor mayor de 2 cm pero menor de 5 cm en su diámetro máximo.

T3: Tumor mayor de 5 cm en su diámetro máximo

T4: Tumor de cualquier tamaño pero que infiltra la pared costal o la piel.

3.3. - GRADO TUMORAL HISTOLÓGICO Y NUCLEAR

El grado histológico es otro indicador pronóstico importante aunque no se utiliza como parámetro en el estadiaje del tumor. En la década de 1920^{91,92} y de 1930⁹³, se demostró una clara asociación entre grado tumoral y supervivencia.

El modelo de gradación de agresividad del tumor propuesto Bloom y Richardson en 1957⁹⁴, basado en características arquitecturales. Fue modificado posteriormente, por el grado histológico que se aplica en la actualidad (sistema de Scarff-Bloom-Richardson) se estima a partir de la media de puntuación sobre tres datos patológicos: grado de diferenciación arquitectural, pleomorfismo o anisonucleosis e índice mitótico. Basado en la evaluación subjetiva de estos hallazgos, los tumores fueron clasificados como de bajo, moderado, o alto grado de malignidad. El grado histológico definido por características nucleares (pleomorfismo e índice mitótico) parece tener mayor importancia pronostica, además de poderse aplicar a subtipos histológicos del cáncer de mama ya que el grado histológico sólo se aplica en el carcinoma ductal infiltrante⁹⁵. Helpap, también propone una modificación del método de Bloom y Richardson para

incluir los hallazgos nucleolares tales como su frecuencia, tamaño, número y localización⁹⁶.

La American Joint Commission on Cancer recomienda las siguientes directivas para asignar un grado a los tumores⁹⁷.

GX: No es posible asignar un grado (Grado indeterminado)

G1: Bien diferenciado (Grado bajo)

G2: Moderadamente diferenciado (Grado intermedio)

G3: Mal diferenciado (Grado alto)

G4: Indiferenciado (Grado alto)

3.4.- TIPO HISTOLÓGICO

Actualmente, existen varias clasificaciones histopatológicas del cáncer de mama. Las más utilizadas son las de la Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)⁹⁸ y la de la World Health Organization⁹⁹. Los carcinomas de mama se clasifican en ductales o lobulares, en función de si se originan en el ducto o en el lóbulo de la mama normal.

El carcinoma ductal infiltrante y el lobulillar infiltrante son los tipos histológicos más frecuentes en el cáncer de mama. Generalmente el CDI tiene mayor incidencia de afectación axilar y peor pronóstico que otros tipos histológicos¹⁰⁰, mientras que el carcinoma lobulillar infiltrante es de interés por su frecuente bilateralidad y multicentricidad en la misma mama¹⁰¹.

La AJCC¹⁰², ha desarrollado un sistema de clasificación histológica para los tumores de mama.

Carcinoma ductal in situ, representa entre el 10-15% de todas las neoplasias. Suponiendo un 20-30% de las lesiones detectadas en la mamografía.

Carcinoma ductal infiltrante, supone el 70-80% de los tumores infiltrantes de la mama. Este tipo de tumor metastatiza en la axila.

Carcinoma lobulillar infiltrante, es poco frecuente, representa el 5-10% de los tumores infiltrantes de la mama, metastatiza en lugares diferentes a la axila.

3.5.-EDAD

La edad en el momento del diagnóstico es un punto de controversia respecto a las características del cáncer de mama. Mientras que algunos estudios sugieren que el cáncer de mama tiene peor pronóstico clínico en mujeres menores de 35 años que en mayores de 51 años¹⁰³. Otros, sin embargo, no han encontrado la relación de que las mujeres jóvenes presentan formas más agresivas, en este tipo de tumor, con respecto a las de mayor edad¹⁰⁴.

3.6.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La mayoría de los autores no le concede valor pronóstico y por tanto es el menos estudiado.

En el estudio iniciado por Clemmesen con 17.219 pacientes y posteriormente recopilado por Haagensen¹⁰⁵, se observa una mayor incidencia de tumores en la mama izquierda.

Veronesi¹⁰⁶, refiere mayor proporción de recidivas cuando el tumor primario se sitúa en los cuadrantes internos de la mama, las pacientes tienen peor pronóstico que cuando el tumor está localizado en los cuadrantes externos.

La localización del tumor en el cuadrante inferior interno está asociada con el empeoramiento de la supervivencia en las mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos¹⁰⁷.

Sarp y cols.¹⁰⁷, encuentran una evidencia cada vez más creciente que los tumores de los cuadrantes internos metastatizan con más frecuencia a la cadena mamaria interna. Como esas metástasis no son investigadas, las pacientes con tumores en los CII tienen un mayor riesgo de muerte por cáncer de mama.

3.7.- RECEPTORES HORMONALES

La determinación de receptores hormonales de estrógeno y progesterona se ha convertido en una práctica estándar en la evaluación de pacientes con cáncer primario de mama¹⁰⁸. Los RE y RP, se ha establecido, a partir de mediados de los 70, como factor pronóstico importante¹⁰⁹.

Hay una buena correlación entre RP positivos, tumores bien diferenciados con bajos índices proliferativos y buena respuesta a la terapia hormonal. Mas del 50% de los tumores con RE positivos responden a esta terapia, frente al 10% de tumores con RE negativos En cambio, los tumores RE negativos están, en general, peor diferenciados, con altos índices proliferativos, tienen mayor recurrencia visceral y generalmente no responden a la terapia hormonal¹¹⁰.

Numerosos estudios han confirmado que el periodo libre de enfermedad y la media de supervivencia son mayores en pacientes con tumores RE y RP positivos¹¹¹.

Los RE son proteínas intracelulares que al unirse al núcleo favorecen la expresión de genes específicos. Los efectos de la combinación hormona-receptor se traducen en una estimulación de la división celular e inducción de la síntesis de otras proteínas. El gen para el RE humano está en el cromosoma 6 y produce alrededor de 10.000 RE¹¹².

La determinación de los RE y RP en la biopsia de la mama se puede medir de dos formas; bien, cualitativamente en cortes de tejido tumoral o cuantitativamente en el citosol de las células.

Entre los métodos utilizados para su determinación tenemos los inmunológicos, que no usan isótopos radiactivos y que determinan proteínas por medio de anticuerpos específicos. Actualmente los más utilizados son los inmunohistoquímico¹¹³.

4.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de mama representa una patología de incidencia creciente en nuestro país y es responsable de la mayoría de las muertes por cáncer en la mujer en nuestro medio.

Los continuos avances científicos y la adquirida conciencia social con respecto a esta patología, favorecen un diagnóstico cada vez más precoz, con el consiguiente beneficio para el control de la enfermedad.

El pronóstico del cáncer de mama depende de su estadio en el momento del diagnóstico, las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre el 84% en las mujeres diagnosticadas con enfermedad en el estadio I y el 18% en las mujeres diagnosticadas con enfermedad en estadio IV^{114,115}.

Con estas bases, se plantea un estudio retrospectivo con el que se pretende establecer la relación entre los factores pronósticos y el riesgo de recidiva en mujeres con cáncer de mama en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

HIPÓTESIS

A la vista de lo expuesto, hay que plantearse que algunos de los factores descritos pueden actuar como factores pronóstico que permitan determinar el riesgo de recidiva en las mujeres con cáncer de mama temprano.

OBJETIVOS

El presente estudio se plantea como objetivo general, identificar aquellos factores que permitan predecir la evolución de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama identificando los grupos de mayor o menor riesgo de recidiva.

Este objetivo general se concreta en los siguientes objetivos específicos:

1º Identificar los factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama, tomando como factores a analizar: edad, localización tumoral, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, estado de los ganglios axilares, número de ganglios axilares y receptores hormonales.

2º Verificar la relación entre estos factores y el riesgo de recidiva

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Selección de la muestra

Se realizó un estudio retrospectivo, de todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estudiadas en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en el período comprendido entre mayo del 2000 a julio del 2008. Nuestro universo de estudio estuvo constituido por las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inscritas en el sector III de Zaragoza durante los años antes mencionados.

Para identificar los casos, fueron consultados los archivos hospitalarios y la base de datos del registro hospitalario de la consulta de oncología y cirugía. Los datos de las pacientes se obtuvieron a partir de revisiones de las historias clínicas, los mismos se registraron en unas planillas Excel creadas para tal efecto, donde se incluyeron las variables relacionadas con los datos generales del paciente, fecha de diagnóstico, edad, estado de los ganglios axilares, número de ganglios axilares, tamaño del tumor, localización del tumor grado y tipo histológico, receptores hormonales, tratamiento, cirugía, seguimiento y recidiva.

El número de pacientes que fueron estudiadas por cumplir los criterios de inclusión fue de 215 mujeres.

1.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.

1.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes gestantes.
- Pacientes varones.
- Pacientes sin historia clínica completa.

2.- Definición de variables

Los datos utilizados se han obtenido mediante el estudio de las historias clínicas de las pacientes seleccionadas. Las diferentes variables se definen a continuación:

- Edad: es una variable cuantitativa discreta. Se obtiene del registro de la historia clínica de la paciente. Se han establecido, posteriormente, tres grupos de edad, pasando a ser considerada esta variable como ordinal.
- Localización tumoral: es una variable cualitativa, medida a nivel nominal. Se obtiene del registro de codificación del hospital. Se han establecido ocho categorías cuatro para la mama izquierda (CSE, CSI, CIE, CII) y las mismas para la mama derecha. Según los criterios descritos en la clasificación de la OMS⁶⁷.
- Tamaño tumoral: es una variable cualitativa medida a nivel ordinal. Para una mayor facilidad de estudio se dividieron las pacientes en tres grupos, con tumores de menos de 2 cm, o sea, (T1), entre 2 y 5 cm (T2), y más de 5 cm (T3). Siguiendo las características de la clasificación de los tumores.
- Tipo histológico: es una variable cualitativa medida a nivel nominal. Se incluyen los tipos histológicos de los carcinomas infiltrantes de los tumores epiteliales. Recogida del registro de codificación del hospital.
- Grado histológico: es una variable cualitativa medida a nivel ordinal. Se han establecido tres grados I, II, III. Siguiendo la clasificación de acuerdo de los estadios de la OMS.
- Estado de los ganglios axilares: es una variable cualitativa dicotómica, medida a nivel nominal. Obtenido del libro de registro de la consulta de cirugía, se registró en Excel el n° de ganglios axilares resecados, así como los que resultaron ser positivos y negativo.
- Número de ganglios linfáticos: es una variable cuantitativa discreta medida a nivel de razón.
- Receptores hormonales: es una variable cualitativa dicotómica, receptores de estrógenos y de progesterona, medida a nivel nominal. Las determinaciones de los receptores hormonales son procedimientos establecidos como rutinarios para el manejo de las pacientes con cáncer de mama. Los datos se obtuvieron de las biopsias de mama registradas en el libro de consulta de cirugía.

- Riesgo de recidiva: es una variable cualitativa dicotómica, medida a nivel nominal.

En el análisis univariante, para las variables cualitativas, se han confeccionado tablas de frecuencias (frecuencias absolutas y porcentajes) y para las variables cuantitativas se han calculado una serie de medidas de resumen (media, mediana, desviación típica y percentiles). Estos análisis numéricos se han complementado con análisis gráficos que han consistido en gráficos de sectores y gráficos de barras, para las variables cualitativas e histogramas para las variables cuantitativas.

En los análisis bivariantes, se ha considerado como variable dependiente el riesgo de de recidiva y el resto de variables se han tratado como variables independientes.

En su desarrollo, se han realizado, cuando la variable independiente era cualitativa, tablas de contingencia y, posteriormente, la prueba Chi-cuadrado, acompañando los resultados de gráficos de barras agrupadas. En el caso de variables independientes cuantitativas se ha procedido a la comparación de medias y a la realización de la prueba t de Student o la de Mann-Whitney según que la variable se distribuyera o no como una normal (para comprobar lo cual se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov).

En todos los casos se considera que existen diferencias estadísticamente significativas cuando se obtengan valores de $p < 0.05$.

Para la confección de la matriz de datos se ha empleado la hoja de cálculo Microsoft Excel 2007. Como procesador de texto se ha empleado Microsoft Word. El análisis estadístico se realizó con el software profesional SPSS 15.0 para Windows.

3.- Consideraciones éticas

La realización de este trabajo se puso en conocimiento de la Unidad de Calidad Asistencial del Hospital Clínico Universitario, así como de las Direcciones Médica y de Enfermería del hospital, que dieron el beneplácito para su elaboración. No se identificó conflicto ético alguno que justificase el ser sometido a evaluación por el Comité de Ética del centro.

Se obtuvieron los permisos correspondientes para extraer datos del libro de registro de la consulta de oncología y cirugía.

4.- Limitaciones del estudio

Se presenta una clara dificultad al ser un estudio retrospectivo, sobre todo en el sentido de historias clínicas recogidas en diferentes centros del sector III. En el caso en que la historia clínica no estuviera completa, para perfeccionar los datos de nuestro estudio, se excluyó la paciente, para eliminar posibles sesgos de selección.

RESULTADOS

1.- Identificar los factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama.

1.1.- Edad.

La edad mínima encontrada en el estudio, fue de 24 años y la máxima de 87 años. La edad media fue de 55,8 años con una mediana de 55 años y una desviación típica de 11,6 años. Al calcular el percentil 25, se observó un valor de 48 años, y en el percentil 75 el valor fue de 64 años como se observa en la tabla 1.

Estadísticos		
Edad		
N	Válidos	215
	Perdidos	0
Media		55,82
Mediana		55,00
Desv. típ.		11,610
Mínimo		24
Máximo		87
Percentiles	25	48,00
	50	55,00
	75	64,00

Tabla 1. Estadísticos de la edad del paciente

Al observar la distribución por edades, se ve que en el 8,8% (n=19) de las pacientes tienen menos de 41 años. A partir de los 60 años el porcentaje es de 36,3% (n=78) de pacientes. Entre los 41 años y los 60 es donde aumenta de forma importante la incidencia presentándose la mayoría de los casos con el 54,9% (n=118), como podemos observar en la tabla 2.

Edad				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menos de 41 años	19	8,8	8,8	8,8
Entre 41 y 60 años	118	54,9	54,9	63,7
Más de 60 años	78	36,3	36,3	100,0
Total	215	100,0	100,0	

Tabla 2. Frecuencia de la edad

1.2.- Localización tumoral.

Para la localización del tumor de la mama, se describen unas ubicaciones siguiendo el sistema admitido por la OMS⁶⁷.

Según la localización tumoral, se aprecia que el CSE (cuadrante superior externo) ocupa el primer lugar con el 26,0% (n=56) en la MI (mama izquierda) y el 26,5% (n=57) en la MD (mama derecha). Se aprecian diferencias en el CSI (cuadrante superior interno) ocupa el tercer lugar en la MI con 8,8% (n=19), y el segundo en la MD con el 8,4% (n=18). Lo mismo ocurre con el CII (cuadrante inferior interno), se sitúa en segundo lugar en la MI con el 11,6% (n=25) y en tercer lugar en la MD con el 6,0% (n=13), y, por último el CIE (cuadrante inferior externo) con el 6,5% (n=14) MI y 6,0% (n=13). MD. Como se puede apreciar en la tabla 3.

Localización				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CSE M	56	26,0	26,0	26,0
CSI M	19	8,8	8,8	34,9
CII M	25	11,6	11,6	46,5
CIE M	14	6,5	6,5	53,0
CSE MD	57	26,5	26,5	79,5
CSI MD	18	8,4	8,4	87,9
CII MD	13	6,0	6,0	94,0
CIE MD	13	6,0	6,0	100,0
Total	215	100,0	100,0	

Tabla 3. Localización del tumor

1.3.- Tamaño tumoral.

En nuestra serie, los tumores más frecuentes son los menores de 2 cm (T1) con el 54,9% (n=118), seguidos por tumores entre 2 y 5 cm (T2) con el 42,8% (n=92) y por último los tumores de más de 5 cm (T3) con el 2,3% (n=5). Tabla 4. Figura 1.

Tamaño del tumor				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
T1 (Menos de 2 cm.)	118	54,9	54,9	54,9
T2 (Entre 2 y 5 cm.)	92	42,8	42,8	97,7
T3 (Más de 5 cm.)	5	2,3	2,3	100,0
Total	215	100,0	100,0	

Tabla 4. Tamaño del tumor

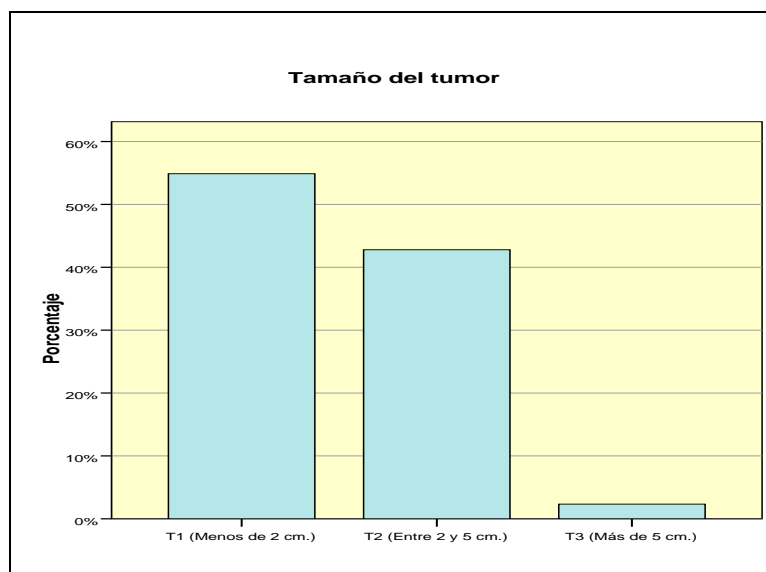


Figura 1. Tamaño del tumor

1.4.- Tipo histológico.

En el estudio realizado, podemos observar que el carcinoma ductal infiltrante es el que predomina con un alto porcentaje, ocupando el primer lugar con el 91,2% (n=196), le siguen en frecuencia el carcinoma lobulillar infiltrante con el 6,5% (n=14), seguido de otros con el 2,3% (n=5). Según observamos en la tabla 5. Figura 2.

Tipo histológico				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CDI	196	91,2	91,2	91,2
CLI	14	6,5	6,5	97,7
OTROS	5	2,3	2,3	100,0
Total	215	100,0	100,0	

Tabla 5. Tipo histológico

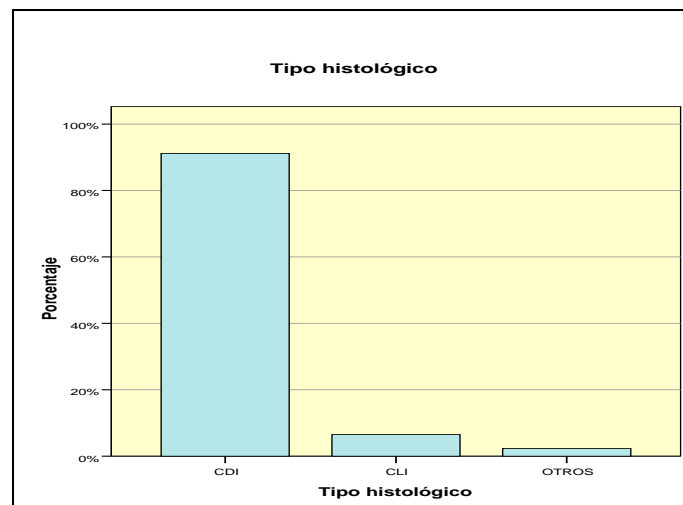


Figura 2. Tipo histológico

1.5.- Grado tumoral.

En el estudio de acuerdo al grado tumoral, se detectó que el grado II, es el de mayor porcentaje con un 44,2% (n=95), seguido por el grado III con un 41,9% (n=90) y por último el grado I con un 14,0% (n=30). Tabla 6. Figura 3.

Grado tumoral				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado I	30	14,0	14,0	14,0
Grado II	95	44,2	44,2	58,1
Grado III	90	41,9	41,9	100,0
Total	215	100,0	100,0	

Tabla 6. Grado tumoral

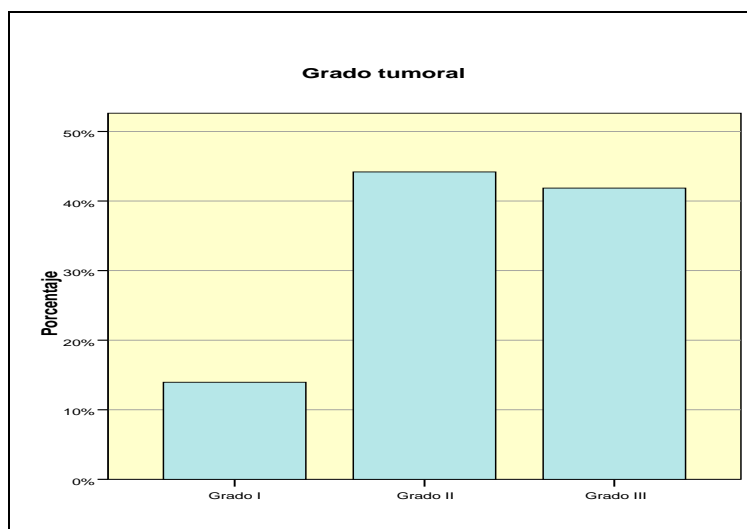


Figura 3. Grado tumoral

1.6.- Número de ganglios axilares.

El número ganglios axilares encontrados en el estudio va desde 1 hasta 34. La media fue de 8,5 con un mediana de 8 y una desviación típica de 6,2. Al calcular el percentil 25 se observa un valor de 3, y en el percentil 75 el valor 14. Tabla 7.

Estadísticos		
Nº de ganglios linfáticos totales		
N	Válidos	215
	Perdidos	0
Media		8,53
Mediana		8,00
Desv. típ.		6,250
Mínimo		1
Máximo		34
Percentiles	25	3,00
	50	8,00
	75	14,00

Tabla 7. Nº de ganglios axilares

Al observar la distribución nos encontramos con el 83,7% (n=180) de ganglios negativos y 16,3% (n=35) de ganglios positivos. Tabla 8.

Tipo de ganglio linfático				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Negativo	180	83,7	83,7	83,7
Positivo	35	16,3	16,3	100,0
Total	215	100,0	100,0	

Tabla 8. Ganglios linfáticos axilares

1.7.- Receptores hormonales.

1.7.1 Estrógeno.

En nuestro trabajo se observó que el total de las piezas quirúrgicas estudiadas, en el 64,2% (n=138) se detectaron receptores estrogénicos negativos, mientras que el 35,8% (n=77) fueron receptores estrogénicos positivos. Tabla 9.

Estrógenos				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Negativo	138	64,2	64,2	64,2
Positivo	77	35,8	35,8	100,0
Total	215	100,0	100,0	

Tabla 9. Receptores estrogénicos

1.7.2 Progesterona.

También observamos que el 66% (n=142) resultaron ser receptores de progesterona negativos y positivos 34% (n=73). Tabla 10.

Progesterona				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Negativo	142	66,0	66,0	66,0
Positivo	73	34,0	34,0	100,0
Total	215	100,0	100,0	

Tabla 10. Receptores de progesterona

2. Verificar la relación entre estos factores y el riesgo de recidiva

2.1. Edad-Recidiva.

En la tabla se observa que, aún siendo en todas las categorías de edad mayoritarios los porcentajes del No (con un mínimo del 64%), en el grupo de menor edad, el porcentaje de recidivas es bastante más elevado que en los otros dos grupos. Incluso se observa que el porcentaje de recidivas parece aumentar al disminuir la edad. Así, mientras que en el grupo de menos de 41 años es del 35,7%, en el grupo de 41-60 años pasa a ser del 10,5% y, por último, en el de mayor edad es de tan sólo el 2,7%.

Realizada la prueba de Chi-cuadrado se obtiene un valor del estadístico de 22,2 y un valor de $p = 0,000$; por lo que se concluye que hay relación entre la edad y la recidiva.

Tabla 11. Figura 4.

Tabla de contingencia Edad * Recidiva				
Edad		Recidiva		Total
		No	Sí	
Menos de 41 años	N	18	10	28
	% de fila	64,3%	35,7%	100,0%
Entre 41 y 60 años	N	102	12	114
	% de fila	89,5%	10,5%	100,0%
Más de 60 años	N	71	2	73
	% de fila	97,3%	2,7%	100,0%
Total	N	191	24	215
	% de fila	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 11. Edad-Recidiva

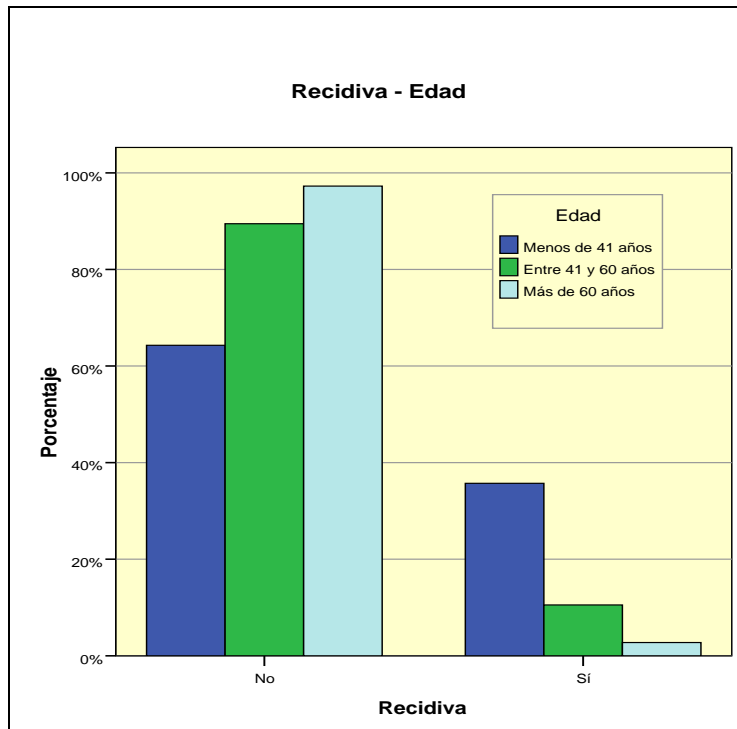


Figura 4. Edad - Recidiva

2.2. Localización-Recidiva.

Se utilizó el análisis estadístico de Chi-cuadrado obteniendo un valor de $P = 0,008$ por lo que se puede afirmar que la localización si está relacionada con el riesgo de recidiva.

Localización		Recidiva		Total
		No	Sí	
CSE MI	N	42	14	56
	% de fila	75,0%	25,0%	100,0%
CSI MI	N	18	1	19
	% de fila	94,7%	5,3%	100,0%
CII MI	N	25	0	25
	% de fila	100,0%	,0%	100,0%
CIE MI	N	14	0	14
	% de fila	100,0%	,0%	100,0%
CSE MD	N	50	7	57
	% de fila	87,7%	12,3%	100,0%
CSI MD	N	18	0	18
	% de fila	100,0%	,0%	100,0%
CII MD	N	12	1	13
	% de fila	92,3%	7,7%	100,0%
CIE MD	N	12	1	13
	% de fila	92,3%	7,7%	100,0%
Total	N	191	24	215
	% de fila	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 12. Localización – Recidiva

2.3. Tamaño tumoral-Recidiva.

Podemos ver como la recidiva aumenta gradualmente a medida que aumenta el tamaño del tumor. La tasa más alta de recidiva se detectó en pacientes con tumores T3.

En la prueba de Chi-cuadrado se obtiene un estadístico de 12,9 y un valor de $p = 0,002$ lo que llevaría a afirmar que el tamaño tumoral está relacionado con el riesgo de recidiva. Tabla 13. Figura 5.

Tamaño del tumor		Recidiva		Total
		No	Sí	
T1 (Menos de 2 cm.)	N	108	10	118
	% de fila	91,5%	8,5%	100,0%
T2 (Entre 2 y 5 cm.)	N	81	11	92
	% de fila	88,0%	12,0%	100,0%
T3 (Más de 5 cm.)	N	2	3	5
	% de fila	40,0%	60,0%	100,0%
Total	N	191	24	215
	% de fila	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 13. Tamaño del tumor – Recidiva

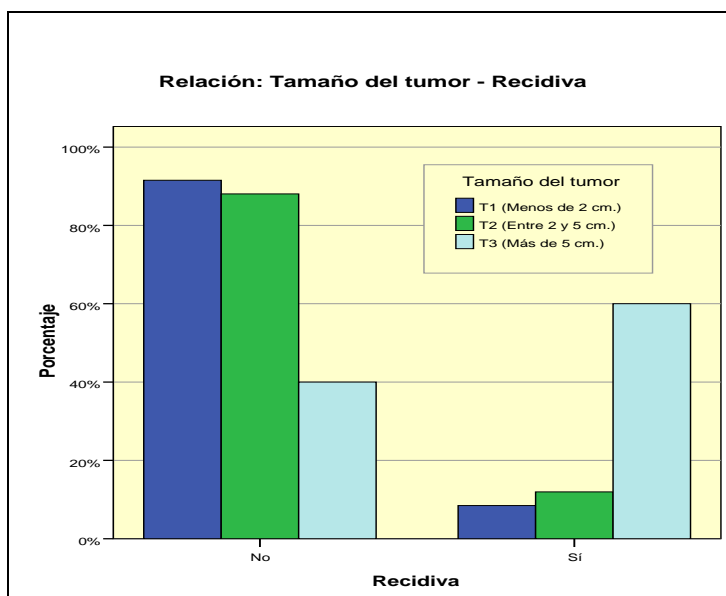


Figura 5. Tamaño – Recidiva

2.4. Tipo histológico – Recidiva.

En la tabla se observa que sólo en el CDI (Carcinoma Ductal Infiltrante) hay casos con recidiva

Sin embargo en la prueba Chi-cuadrado se obtiene un valor del estadístico de 2,619 y un valor de $p = 0,270$ que lleva a afirmar que no hay relación entre el Tipo histológico y el riesgo de recidiva. Tabla 14.

Tipo histológico		Recidiva		Total
		No	Sí	
CDI	N	172	24	196
	% de fila	87,8%	12,2%	100,0%
CLI	N	14	0	14
	% de fila	100,0%	,0%	100,0%
OTROS	N	5	0	5
	% de fila	100,0%	,0%	100,0%
Total	N	191	24	215
	% de fila	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 14. Tipo histológico-Recidiva

2.5. Grado tumoral – Recidiva.

En la tabla se observa que a medida que se incrementa el Grado Tumoral, también se incrementa el porcentaje de recidivas. En la prueba Chi-cuadrado se obtiene un estadístico de 6,792 y un valor de $p = 0,034$ por lo que se concluye que existe relación entre el Grado Tumoral y el riesgo de recidiva. Tabla 15.

Grado tumoral		Recidiva		Total
		No	Sí	
Grado I	N	30	0	30
	% de fila	100,0%	,0%	100,0%
Grado II	N	86	9	95
	% de fila	90,5%	9,5%	100,0%
Grado III	N	75	15	90
	% de fila	83,3%	16,7%	100,0%
Total	N	191	24	215
	% de fila	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 15. Grado tumoral – Recidiva

2.6. Ganglios axilares - Recidiva.

Se comprueba que las pacientes con recidiva tienen un número medio de ganglios linfáticos totales mayor (11,4) que las pacientes que no han tenido recidiva (8,2). Tabla 16.

Realizada la prueba de Mann-Whitney, se ha obtenido un valor del estadístico de 2,796 y un valor de $p = 0,005$; por lo que se concluye que el número de ganglios linfáticos totales de las pacientes con recidiva es significativamente superior al de las pacientes sin recidiva.

En el siguiente gráfico se presentan los respectivos intervalos de confianza de las medias al (95%) y en él se confirma la significatividad de la diferencia de medias al no presentar los intervalos ningún valor en común. Figura 6.

Nº de ganglios linfáticos totales			
Recidiva	N	Media	Desv. t.p.
No	191	8,2	6,3
Sí	24	11,4	4,6
Total	215	8,5	6,3

Tabla 16 . Nº de ganglios linfáticos-Recidiva

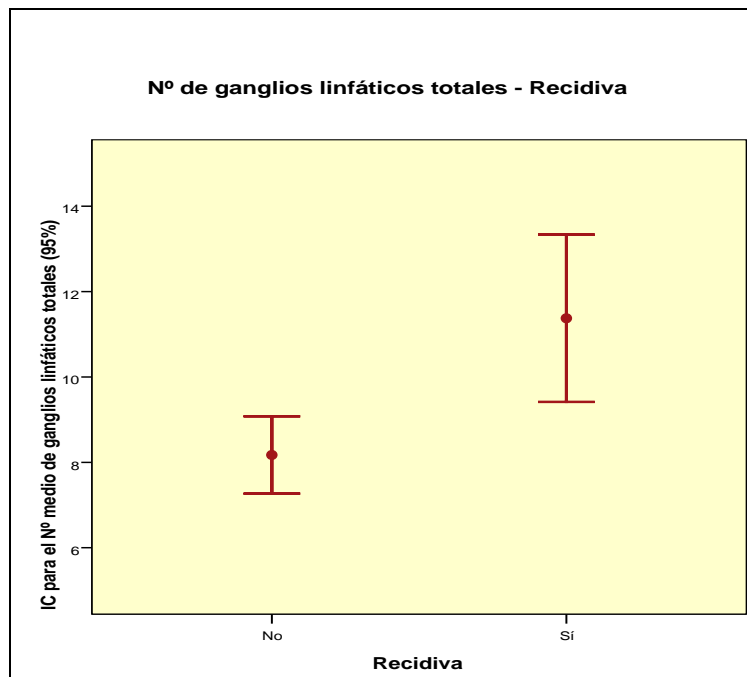


Figura 6. Ganglios linfáticos - Recidiva

2.7. Receptores hormonales – Recidiva.

En la tabla se observa que ambos perfiles son muy similares en cuanto al porcentaje de recidivas. Tablas 17 y 18.

Realizada la prueba Chi-cuadrado, se obtiene un valor del estadístico de 2,074 y un valor de $p = 0,176$, lo que lleva a afirmar que no hay relación entre el nivel de estrógenos y el tener o no recidiva.

Estrógenos		Recidiva		Total
		No	Sí	
Negativo	N	119	19	138
	% de fila	86,2%	13,8%	100,0%
Positivo	N	72	5	77
	% de fila	93,5%	6,5%	100,0%
Total	N	191	24	215
	% de fila	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 17. Receptores de estrógeno-Recidiva

En la tabla se observa que ambos perfiles son casi idénticos, ya que el porcentaje de recidivas de ambos grupos solo difiere en un 0,3%.

En la prueba Chi-cuadrado se obtiene un estadístico de 0,005 y un valor de $p = 1,000$ por lo que se concluye que no existe relación entre el nivel de progesterona y el tener o no recidiva.

Progesterona		Recidiva		Total
		No	Sí	
Negativo	N	126	16	142
	% de fila	88,7%	11,3%	100,0%
Positivo	N	65	8	73
	% de fila	89,0%	11,0%	100,0%
Total	N	191	24	215
	% de fila	88,8%	11,2%	100,0%

Tabla 18. Receptores de progesterona - Recidiva

DISCUSIÓN

Los factores pronósticos en el cáncer de mama, son indicadores que reflejan las características individuales del tumor y del paciente. Su análisis y evaluación juegan un papel fundamental en la selección de una terapia onco-específica más efectiva, que a su vez minimiza los efectos tóxicos innecesarios producidos por los esquemas de tratamientos no adecuados. Además, permiten predecir el pronóstico de la enfermedad, contribuyendo de manera directa, especialmente a corto plazo, en la mortalidad por este cáncer.

Se conoce desde hace muchos años que la edad es un factor de riesgo importante para desarrollar un cáncer de mama, conforme avanza la edad, aumenta el riesgo. Con respecto a la edad se suele citar que los tumores que aparecen en pacientes de edad avanzada son menos agresivos, y a diferencia de las pacientes jóvenes con más frecuencia tienen recidivas locales^{116,117}. Lo que se corresponde con nuestros resultados.

El grupo de edad que predominó en nuestro estudio fue de 41-60 años lo que concuerda con parte de la literatura revisada que reflejan el mayor número de pacientes en este grupo^{118,119}.

La afectación axilar ganglionar se ha demostrado repetidamente como el factor único más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de mama^{120,121}. El 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años mientras que, en los pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reduce a un 20-30%.

El número de ganglios afectados es también pronósticamente muy significativo¹²². Datos que se confirman en nuestro estudio.

El incremento del tamaño del tumor se asocia con un incremento de recidivas por cáncer de mama. Estos datos ilustran un hecho conocido clásicamente: que el tamaño tumoral es un potente factor pronóstico del comportamiento de esta enfermedad^{121,123,124}.

En nuestro estudio la tasa más alta de recidiva se detectó en pacientes con tumores T3.

Al realizar la prueba Chi-Cuadrado se obtiene un valor de $p = 0,002$ lo que llevaría a confirmar que el tamaño tumoral está relacionado con el riesgo de recidiva.

Al haber, en la muestra, sólo 5 casos con tamaño superior a 5 cm no se cumplen los requisitos para que esta prueba sea concluyente, pero sí que nos sirve como indicador de lo que sucedería, seguramente, si el tamaño muestral fuera mayor.

El grado histológico también es reconocido como un factor pronóstico clásico¹²⁵. La utilidad del grado histológico como un indicador de la agresividad tumoral ha ganado aceptación progresivamente, al tiempo que han estado disponibles técnicas específicas y consistentes para su determinación con resultados reproducibles.

La importancia del grado histológico en pacientes con pequeños carcinomas se ha visto también reafirmada recientemente. Joensuu y col¹²⁶.

En cuanto a la distribución según el tipo histológico. En nuestro estudio, eran ductales el 91,2% y solo el 6,5% lobulillares. Estos datos, son similares a los que se describe en la mayoría de los estudios españoles e internacionales^{127,128}.

En nuestro estudio se observa algún caso de recidiva en el carcinoma ductal infiltrante. Sin embargo al realizar la prueba Chi-cuadrado se obtiene un valor del estadístico del 2,619 y un valor de $p = 0,270$ que lleva a afirmar que no hay relación entre el tipo histológico y el riesgo de recidiva. No obstante, Dado que el 50% de las casillas las frecuencias son menores de 5, la prueba no es concluyente.

La localización del tumor fue más frecuente en mama izquierda, lo cual coincide con lo publicado por Robbins y col.¹²⁹, así como en otras publicaciones¹³⁰.

Las determinaciones de los receptores hormonales (RE y RP) son procedimientos establecidos como rutinarios para el manejo de las pacientes con cáncer de mama. Aunque se han incluido entre las características determinantes de subgrupos pronósticos^{131,132}, la mayoría de los estudios han mostrado que la presencia de RE y/o RP no tiene un impacto pronóstico importante. En nuestro estudio no existe relación entre los receptores hormonales y el riesgo de recidiva. Datos similar a los descritos en la mayoría de estudio como los de Silvestrini y col, y de Arriagada y col^{133,134}.

Su valor pronóstico, en cualquier caso, está basado en estudios conducidos en las dos últimas décadas con determinaciones del estado de los receptores hormonales por el método bioquímico. Sin embargo, actualmente el análisis inmunohistoquímico, como está recogido en nuestro estudio, es el procedimiento preferido para la cuantificación de los RE y RP en las muestras tumorales¹³⁵. La correlación entre el método bioquímico y el inmunohistoquímico es buena, pero existen pocos estudios clínicos evaluando el valor pronóstico y predictivo de los RE, y especialmente de los RP, determinados por el método inmunohistoquímico⁸⁹.

CONCLUSIONES

- La mayoría de las pacientes se encuentra en el rango de edad comprendido entre 41 y 60 años, siendo el grupo de mayor riesgo de recidiva las menores de 41 años.
- La mayoría de los tumores se localizan en el cuadrante superior externo, resultando estos cuadrantes los de mayor riesgo de recidiva.
- La mayoría de los tumores son inferiores a los 2 centímetros, observándose un aumento del riesgo de recidiva a medida que aumenta el tamaño del tumor.
- La mayoría de las pacientes padecen CDI, no siendo éste un factor de riesgo para la recidiva.
- La mayoría de los casos pertenecen a los grados II y III, observándose un aumento del riesgo de recidiva a medida que aumenta el grado tumoral.
- El tipo de ganglio linfático mayoritario es el negativo; observándose un evidente riesgo de recidiva en aquellos casos que son positivos.
- El número de ganglios resultó un factor de riesgo de recidiva.
- Tanto los estrógenos como la progesterona no resultaron ser factores de riesgo para la recidiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2008. Mortalidad y cribado. [Fecha de consulta 24 de abril de 2012]. Disponible en: [www. Who.int/whostat/PDF ES WHS08 Full.pdf](http://www.who.int/whostat/PDF ES WHS08 Full.pdf).
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. 2004. Lyon, IARC Press.
3. JardinesL, Halfy B, Doroshowj, et al. Breast cancer overview: Risk factors, screening, genetic testing and prevention. En: Cancer Management: A multidisciplinary approach. Melville PRR; 2001
4. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581-92.
5. GLOBOCAN 2002. [Fecha de consulta 24 de abril 2012] Disponible en <http://www.dep-iarc.fr>. Datos extrapolados para la población estimada para 2015 en España por el INE.
6. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
7. Quinn MJ, Martinez-Garcia C, Berrino F. Variations in survival frombreast cancer in Europe by age and country, 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2204-2211.
8. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. 2005. www.msc.es.
9. Ascunce N, Ederria M, Barcos A, Zubizarreta R, Fernández AB, Casamitjana M. Situación del cribado de cáncer de mama. Características y principales resultados de los programas existentes. In: Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas MD, Zubizarreta R, Casamitjana M, editors. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2007
10. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns ofcancer incidence, mortality, and prevalence acrossfive continents: defining priorities to reduce cancerdisparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2137-2150.
11. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A,Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* .2006;119(10):2417-2422.
12. Clèries R, Ribes J, Esteban L, Martinez JM, BorrásJM. Time trends of breast cancer mortality in Spainduring the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1783-1791.

13. Cabanes A, Vidal E, Perez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Pollan M. Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: Changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol.* 2009; 33 (3-4): 169-75.
14. MacMahon B, Cole P. Is the incidence of breast cancer declining? *Epidemiology* 2008;19(2):268-9.
15. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784-1792.
16. Mariotto AB, Feuer EJ, Harlan LC, Abrams J. Dissemination of adjuvant multiagent chemotherapy and tamoxifen for breast cancer in the United States using estrogen receptor information: 1975-1999. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2006;(36)(36):7 15.
17. Jardines JR, Neuman S. Natural history of breast cancer. En: Harris JR: *Diseases of the breast.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:.
18. Lombardía J, et al. *La mama paso a paso, Guía Práctica en Patología Mamaria.* Madrid: Ergon, 2002.
19. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. En: *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional.* 7th ed. Madrid, España. Elsevier. 2005
20. Byers T. Nutritional Risk Factors for Breast Cancer. *Cancer* 1994; 4(1): 288 295. 642.
21. N.C.I. (National Cancer Institute). Five-years relative survival rates by primary site and racial group, SEER Program, 1973-81. En: *cancer among blacks and other minorities statistical profiles.* US, National Cancer Institute, Bethesda. 1986
22. Rodríguez S, Carpuso M. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Max* 2006;74(11):585-93.
23. Cnattingius S, Torráng A, Ekblom A, Granath F, et al. Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *JAMA* 2005;294:2474-80.
24. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003;237:474-82.
25. Liehr JG. Dual role of oestrogens as hormones and pro-carcinogens: tumour initiation by metabolic activation of oestrogens. *Eur J Cancer Prev* 1997;6(1):3-10
26. DL, Theriault RL. Holmes FA et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17: 855.
27. Fernández-Cid A. Dexeus S y Mallafró J. Cáncer de mama embarazo y puerperio. In: Fernández-Cid A. *Mastología.* 20 ed. Barcelona: Masson SA. 2000: 711 23.

28. Ouerleu D. Cancers el grossesse. In: *Encycl Méd Chir Gynécologie/ Obstétrique* Paris: Editions Scienlifiques et Medicales Elsevier SAS. 2000: 5-049-C-10, 12 pp.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without trie disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
30. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH. Trie epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1120-31.
31. Lombardía J, Fernández M. Patología tumoral del aparato genital femeninoy mama. *Ginecología y Obstetricia, Manual de Consulta Rápida*. Madrid: FEDEC MEIJI FARMA S.A., 2003.
32. Burstein HJ, Harris JR and Morrow M. Malignant Tumors on the breast. In: de Vita Hellman, Rosenberg, editors. *Cancer : Principles & Practice of Oncology* . 8ª ed. . Philadelphia: Lippincott-Williams.
33. IARC (International agency for research on cancer) Press Release No. 157: Vegetables and fruits do not protect against breast cancer. www.iarc.fr; 2005.
34. Martin F. L., Venitt S., Carmichael P. L., Crofton-Sleigh C., Stone E. M., Cole K. J., et al., DNA damage in breast epithelial cells: detection by the single-cell gel (comet) assay and induction by human mammary lipid extracts, *Carcinogenesis*, 18 (1997) 2299-2305.
35. Blot W. J., Invited commentary: more evidence of increased risks of cancer among drinkes. *Am J Epidemiol*, 150 (1999) 1138-1140.
36. Fang J. L., Vaca C. E., Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers, *Carcinogenesis*, 18 (1997) 627-632.
37. Seitz H. K., Garro A. J., Lieber C. S., Enhanced pulmonary and intestinal activation of procarcinógenos and mutagens after chronic ethanol consumption in the rat. *Eur J Clin Investig*, 11 (1981) 33-38.
38. Schoket B., Phillips D., Kostic S., Vincze I., Smoking-associated bulky DNA adducts in bronchial tissue related to CYP1A1 MspI and GSTM1 genotypes in lung patients. *Carcinogenesis*, 19 (1998) 841-846.
39. González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., Tumino, T., et al., Smoking and the risk of gastric cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) *Int. J. Cancer*, 107 (2003) 629-634.
40. Mirvish, S. S., Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett.*, 93 (1995) 17-48.

41. Iwata, F., Zhang, X. Y., Leung, F. W., Aggravation of gastric mucosal lesions in rat stomach by tobacco cigarette smoke. *Digest. Dis. Sci.*, 40 (1995) 1118-1124.
42. Slattery ML, Kerber RA: A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *Jama* 270:1563-8, 1993.
43. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, et al: The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 77:2318-24, 1996.
44. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA y cols. Assesment and counselling for women with a family history of breast cancer. A guide to clinicians. *JAMA* 1995; 273:557-585.
45. Breast cancer screening and diagnosis. National Comprehensive Cancer Network practical guidelines in oncology 2010. Ft. Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2009.
46. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach M, Lehman C. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75–89.
47. BRCAPRO. Fecha de consulta Noviembre 2011. Disponible en: <http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/brcapro.html>.
48. Breast cancer risk reduction. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) practical guidelines in oncology 2010. Ft. Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2009.
49. Heredia AM, Bautista LS. Correlación de factores de riesgo y hallazgos clínicos para cáncer mamario en pre y posmenopáusicas. *Rev Fac Med UNAM* 2007;50(3):110-4.
50. John EM Kelsey J . Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:157.
51. Miller AB Howe GR Sherman GJ. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated from tuberculosis. *N Engl. J Med.* 1989; 321:1285-1289.
52. Evans JS, Wemberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukaemia. *N Engl. J Med.* 1986; 315: 810.
53. Harris J: *Diseases of the Breast*, 2nd Ed. Lippincott W&W, Epidemiologic and Assessing and Managing Risk. 1999.
54. Morrow M, Jordan: *Managing Breast Cancer Risk*. BC Decker Inc., 2003.
55. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al: The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336:1401-8, 1997.

56. Ford D, Easton DF, Peto J: Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 57:1457-62, 1995.
57. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al: Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:943-9, 1999.
58. Satagopan JM, Offit K, Foulkes W, et al: The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:467-73, 2001.
59. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al: Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-9, 1990.
60. Newman B, Mu H, Butler LM, et al: Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *Jama* 279:915-21, 1998.
61. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J: Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 60:496-504, 1997.
62. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al: BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 336:1409-15, 1997.
63. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, et al: BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *Jama* 278:1242-50, 1997.
64. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265:2088-90, 1994.
65. Easton DF, Ford D, Bishop DT: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56:265-71, 1995.
66. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62:676-89, 1998.
67. Ries LAG, Kosary, C.L., Hankey, B.F., Miller, B.A., and Edwards, B.K.: SEER Cancer Statistics Review, 1973- 1995. National Cancer Institute Bethesda, MD, 1998.
68. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* 14:1730-6; discussion 1737-40, 1996.

69. Burke HB, Henson DE. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic sistem cáncer 1993; 72: 3131-5.
70. Domínguez MA, Marcos M, Meiriño R, et al. Factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama temprano. Anales Sis San Navarra 2001;24:99-110.
71. Yoshimoto M, Sakamoto G, Ohashi Y. Time dependency of the influence of prognostic factors on relapse in breast cancer. Cancer 1193;72(10):2993-3001.
72. Broders AC. Squamous cell epitehlioma of the skin. Ann Surg 1921;73:141-60.
73. Greenhouegh RB. Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. J Cancer Res 1925;9:452-63.
74. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. Br J Cancer 1957;11(3):359-77.
75. Black MM, Barclay TH, Hankey BF. Prognosis in breast cancer utilizing histology characteristics of the primary tumor. Cancer 1975;36:2048-55.
76. Robbins S. Patología estructural y funcional. México, Interamericana, 1988;pp:1218-48.
77. Ackerman LV. Surgical pathology. 7th ed. St Louis: Mosby, 1989;pp:1218-45.
78. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. Cancer 1993; 71: 2507-2514.
79. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, limph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-187.
80. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is importan in breast cancer clasification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1992; 28A: 1415-1418.
81. Fisher B, SalK NH, Bross IDJ: Cancer of the breast. Size of neoplasm and prognosis. Cancer 1996; 24:1071-80.
82. Clayton F, and Carlotte Lynn Hopkins. Pathologic correlates of prognosis in Lymph node positive breast cancer. Cancer. 1993; 71:1780-90.
83. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M Eds. American Joint Committee on Cancer . Cancer staging handbook. Sixth Edition TNM Classification of malignant tumors 2002. p: 257-281.
84. Masood S. Prognostic factors in breast cancer. Breast J 1997; 3: 267-283
- 85 Fisher B, Slack NH, Ausman RK, Bross IDJ. Location of breast carcinoma and prognosis. Surg Gynecol Obstet 1969; 129: 705-716.

86. National Center for health statistics. SEER Cancer statistics review 1973-1995. Bethesda MD: US National Cancer Institute 1998
87. Hartman WH. Minimal Breast Cancer . An up date. *Cancer* 53: 681–84, 1984.
88. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW y cols. Factors influencing prognosis in node negative breast carcinoma. Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with longterm follow up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-2100.
89. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D y cols. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists. Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 124: 966-78.
90. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.
91. Greenhough RB: Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *Cancer Res* 1925; 9: 452-463.
92. Patey DH, Scarff RW: The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet* 1928; 1: 801-804.
93. Haagensen CD: The basis for histologic grading of carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1933; 1: 285-257.
94. Bloom HJG, Richardson WW: Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1.709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 2: 353-377.
95. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff Bloom Richardson. An important score modifications based on multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989; 64: 1914-21.
96. Helpap B: Nucleolar grading of breast cancer. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1989; 415: 501-508.
97. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002.
98. World Health Organization. Histologic typing of breast tumor. *Tumori* 1982; 68: 181.
99. Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.W., Meyers M.H. (eds.): *Manual of Staging of Cancer*, 3rd edition. Philadelphia, J.B.Lippincott, 1988.

100. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al. Tumor microvasses density, p53 expresión, tumor size, and peritumoral lymphatic invasion are relevant prognostic markers in node negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:454-66.
101. Fisher ER, Fisher B. Lobular carcinoma of the breast: an overview. *Ann Surg* 1977; 185: 377-85.
102. Solin L.J. Fowble B.L. Yeh I. et al.: Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast conserving surgery and definitive irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992. 23: 961-968.
103. Han W, Kim SW, Park IA, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004;4:82.
104. Hartley MC, McKinley BP, Rogers EA. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young breast cancer patients a case control study. *Am Surg.* 2006;72(12):118994.
105. Haagensen CD. The natural history of breast carcinoma. In. Haagensen CD, ed. *Diseases of de Breast. (Third edition).* Philadelphia:W.B Saunders Company,1986; (chapter 41):635-718.
106. Veronesi V, Salvadori B, Saccozzi R, Del Vecchio M, Cascinelli N, Greco M, et al. Radiotherapy after breas. Preserving surgery in women with localized cáncer of the breast. *N Engl J Med.* 1993;328:1587-91.
107. Sarp S, Fioretta G, Verkooijen HM. Tumor location of the lower inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early-stage breast cancer . *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1031-9.
108. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C; Christensen I, Rasmussen BB, Poulsen HS. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays . *Eur J Cancer* 1990, 26: 442-449.
109. Zaccanti, G. 1991. Prognostic factors in resecable breast cancer. *Sem. Oncol.* 18:53-57.
110. Maynard. P., Davis, C., Blamey, R. et al. 1978. Relationship between estrogen-receptor content and histological grade in human primary breast tumors. *Br. J. Cancer* 38:745-748.
111. Pinto AE, Andre S, Pereira T, Nobrega S, Soares J. C-erB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of strogen receptor positive (ER +) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol* 2001 Apr; 12(4): 525-533.
112. Beatson, G.T. 1896. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for new methods of treatment with illustrative cases. *Lancet* 2:104-107.

113. Hernández, G., Bernardillo, E., Pinotti, J. 1998. *Cáncer de Mama*. McGraw-Hill Interamericana de Venezuela, Caracas. 248-259.
114. Boyle P, Maisonneuve P, Autier P. Towards cancer control in women. *J Epidemiol Biostat*. 1998; 3: 137-68.
115. Breast Cancer Incidence and Mortality United States, 1992. *MMWR*.1996; 45:8357.
116. Balducci L, Silliman RA, Baekky P. Breast Cancer : An oncological perspective. In *Comprehensive Geriatric Oncology* : Balducci L, Lyman GH, Ershler WR (eds) . London, England, Harwood Academic Publishers,1998 ; pp 629-660.
117. Holmes FF. Clinical evidence for changes in tumor aggressiveness with age. In *Comprehensive Geriatric Oncology* : Balducci L, Lyman GH, Ershler WR (eds) . London, England, Harwood Academic Publishers,1998 ; pp 223-226.
118. Yang CH, Gonzalez-Angulo AM, Reuben JM, Booser DJ, Pusztai L, Krishnamurthy S. *et al*. Bortezomib (VELCADE-R) in metastatic breast cancer: pharmacodynamics, biological effects, and prediction of clinical benefits. *Annals of Oncology*. 10: 131- 5;2006.
119. Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky W, Retsky M, Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour. *Breast Cancer Research*. 6(6): 689-696;2004.
120. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71: 2507-2514.
121. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
122. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1415-1418.
123. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D *et al*. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202: 702-707.
124. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictor of recurrences for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995; 76: 2266-2274.
125. Henson DE, Ries L. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade in 22,616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 2142-2149.

126. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2183-2189.
127. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "El Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006;8(7):508-18.
128. Altekruse. S F., Kosary CL., Krapcho M. et al . SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2007>. SEER web site 2010.
129. Cotran, R., Kumar, V., Collins, T. (eds.). 2000. Robbins. Patología Estructural y Funcional. Sexta edición. Mc Graw–Hill Interamericana, Madrid. 1137-1164.
130. Jones, H., Wentz, A., Burnett, L. 1991. Tratado de Ginecología de Novak. 11a edición. McGraw–Hill Interamericana, Madrid. 473-492.
131. M. S. C. (Ministerio de Sanidad y Consumo) Instituto de información sanitaria: La situación del cáncer en España. Área de epidemiología ambiental y cáncer. Centro nacional de epidemiología. ISCIII.
132. Burstein HJ, Harris JR and Morrow M. Malignant Tumors on the breast. In: de Vita , Hellman, Rosenberg, editors. *Cancer : Principles & Practice of Oncology* . 8ª ed. . Philadelphia: Lippincott-Williams.
133. Silvestrini R, Daidone MG, Luisi A, Boracchi P, Mezzetti M, Di Fronzo G et al. Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 697-704.
134. Arriagada R, Rutqvist LE, Skoog L, Johansson H, Kramar A. Prognostic factors and natural history in lymph node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21: 101-109.
135. Allred DC, Harvey JN, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-168.