UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: ANALISIS DE SUS CARACTERISTICAS CLINICAS Y ESTUDIO MULTIVARIANTE DE SUS FACTORES PRONOSTICOS Y FACTORES DE RIESGO PARA LA AFECTACION AXILAR

Benigno Acea Nebril

A Coruña, 1997

Don Carlos Javier Sogo Manzano, Doctor en Medicina y Cirugía por el Instituto de Ciencias Da Saude de la Universidade da Coruña.

CERTIFICA

Que el trabajo realizado por Don Benigno Acea Nebril y titulado **"CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: ANALISIS DE SUS CARACTERISTICAS CLINICAS Y ESTUDIO MULTIVARIANTE DE SUS FACTORES PRONOSTICOS Y FACTORES DE RIESGO PARA LA AFECTACION AXILAR"**, constituye su tesis doctoral y ha sido realizado bajo mi dirección. Asimismo, considero que reune los requisitos necesarios y adecuados de originalidad, metodología, desarrollo e interés clínico necesarios para que pueda ser expuesto y defendido ante el Tribunal correspondiente que ha de juzgarle para obtener el Grado Académico de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste y obre a los efectos oportunos, expido el presente certificado en La Coruña a de Noviembre de 1997.

Fdo: Dr. C. J. Sogo Manzano
DIRECTOR DE TESIS

Don Benigno Acea Nebril, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela.

SOLICITA

La aceptación del proyecto de Tesis Doctoral titulado **"CARCINOMAS INFILTRANTES NO PALPABLES DE MAMA: ANALISIS DE SUS CARACTERISTICAS CLINICAS Y ESTUDIO MULTIVARIANTE DE SUS FACTORES PRONOSTICOS Y FACTORES DE RIESGO PARA LA AFECTACION AXILAR"**, con el que pretende la obtención del Grado de Doctor por la Universidade da Coruña. Dicho proyecto ha sido desarrollado bajo la dirección del Dr. Don Carlos Javier Sogo Manzano, Doctor en Medicina y Cirugía por el Instituto de Ciencias da Saude de la Universidade Da Coruña.

Fdo: Benigno Acea Nebril

Fdo: Carlos Javier Sogo Manzano
DIRECTOR DE TESIS

Dedicado a:

mi esposa, Alicia.

mi hija, Alejandra.

mis padres, Victorino y Dolores.

“Exvoto mamario a San Andrés de Teixido”

Cedeira, Julio de 1997

AGRADECIMIENTOS

Aunque esta página representa el primer contacto del lector con la Tesis Doctoral, paradójicamente es el último esfuerzo que el autor realiza para completar su trabajo y a través de ella intenta una exposición retrospectiva de aquellas personas y/o acontecimientos que han tenido relevancia en la realización de la misma. Sin duda alguna, el Dr. *Carlos Sogo Manzano*, Director de la presente Tesis Doctoral, ha sido su principal impulsor no sólo por su experiencia clínica y quirúrgica, que aquí se expone, sino por su dedicación especial a la patología mamaria así como por el interés que ha mostrado en transmitirla a los cirujanos que con él nos hemos formado. El resultado ha sido una estrecha colaboración en el estudio del cáncer de mama, iniciada hace ocho años durante mi primer año de residencia, y cuya culminación es esta Tesis Doctoral. El tiempo dirá si las hipótesis y conclusiones que aquí exponemos constituyen el nuevo contexto en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Además, existen otras personas que de forma directa o indirecta han contribuido al desarrollo de esta trabajo y a las que quiero, y debo, rendir mi agradecimiento:

Al Prof. Dr. *Cudeiro Mazaira*, Tutor de la presente Tesis Doctoral, por su colaboración en la realización de la misma.

Al Dr. *Carlos Gómez Freijoso*, Jefe del Servicio de Cirugía General "A" del Hospital Juan Canalejo, por la confianza depositada en mí y por facilitar mi labor profesional y personal.

Al Dr. *José Manuel López Pérez*, por su participación en el análisis estadístico y su orientación en las posibilidades matemáticas del estudio.

A los Dres. *Cesar Bonome* y *Celsa Fernández* por su colaboración en la composición gráfica.

A los Dres. *Freire Rodríguez, Fraguela Mariña* y *Taboada Filgueira*, compañeros de Sección quirúrgica, a quienes debo el estímulo y la colaboración de cada día.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía General “A” del Hospital Juan Canalejo, por su docencia y el papel desempeñado en mi formación como cirujano.

A mi esposa *Alicia*, por la comprensión mostrada durante estos meses.

A mis padres, ejemplo de constancia, sacrificio y humildad.

INDICE

CAPITULO 1.

MOTIVO Y JUSTIFICACION DE LA TESIS Página

I. ***Del Cáncer Ulcerado al Cáncer no Palpable*** 1

CAPITULO 2.

GENERALIDADES Y ANTECEDENTES

I. ***Epidemiología y Etiología del Cáncer de Mama.***

A. Epidemiología 3

B. Factores de riesgo 4

C. Etiología del cáncer de mama 5

II. ***Historia Natural del Cáncer de Mama.***

A. Cinética celular en el cáncer de mama.

1. Ciclo celular 9

2. Parámetros de estudio de la cinética tumoral 12

B. Crecimiento tumoral.

1. Tipos de crecimiento tumoral 14

2. Factores determinantes del crecimiento tumoral 15

3. Parámetros para la cuantificación del crecimiento tumoral 17

C. Importancia de la cinética y crecimiento tumoral en el CINP 18

III. ***Factores Pronósticos en el Cáncer de Mama.*** Página

A. Factores dependientes de la clasificación TNM.

1. Tamaño tumoral 21
2. Afectación ganglionar 22
3. Estadio clínico 24

B. Factores dependientes de las características histológicas.

1. Tipo histológico 25
2. Grado histológico y nuclear 26
3. Angiogénesis tumoral 26
4. Invasión vascular y linfática 27

C. Factores dependientes de los receptores esteroideos hormonales.

1. Receptores de estrógenos y progesterona 27
2. Proteína pS2 28

D. Factores dependientes de la cinética celular.

1. Indice mitótico e índice de marcaje con timidina 28
2. Citometría de flujo 29
3. Anticuerpos monoclonales 30

E. Factores dependientes de la genética celular.

1. Erb-b2 32
2. Receptor del factor de crecimiento epidérmico 32
3. Gen *p53* 33
4. Otros proto-oncogenes 34

F. Factores dependientes de proteasas.

1. Catepsina D 34
2. Urokinasa activadora del plasminógeno 34

IV. *Carcinoma infiltrante No Palpable de Mama (CINP).* Página

A. Historia del cáncer de mama no palpable 35

B. CINP: Definición y conceptos *"próximos"* 40

C. Incidencia del CINP 44

D. Características clínicas del CINP:

1. Tamaño tumoral 45

2. Afectación ganglionar 45

3. Metástasis a distancia 48

E. Estadiaje del CINP 48

F. Diagnóstico del CINP:

1. Mamografía 49

2. Mamoescintimamografía 51

3. Resonancia Nuclear Magnética 52

4. Biopsia estereotáxica 53

G. Factores pronosticos del CINP:

1. Presentación clínica 54

2. Tamaño tumoral 55

3. Afectación ganglionar axilar 55

4. Grado histológico y nuclear 56

5. Receptores estrogénicos 56

6. Citometría de flujo 56

7. Erb-B2 y p53 57

8. Ki-67 57

9. Estudio de la adhesión celular 57

G. Tratamiento del CINP:

1. Tratamiento quirúrgico:

a.- Biopsia guiada por arpón 60

b.- Cirugía de rescate 60

c.-Linfadenectomía axilar 61

2. Tratamiento radioterápico 67

3. Tratamiento adyuvante 69

CAPITULO 3. Página

PLANTEAMIENTO GENERAL Y OBJETIVOS

A. Planteamiento general 71
B. Objetivos 74

CAPITULO 4.

MATERIAL Y METODOS

I. ***Material:***

A. Material Clínico 75
B. Material Informático 76

II. ***Método:***

A. Método Clínico y Anatomopatológico 77
B. Método Quirúrgico 83
C. Método Radioterápico 86
D. Método Anestésico 87
E. Método Estadístico 91

CAPITULO 5.

RESULTADOS

I. ***Comparación de proporciones entre los Grupos I y II*** 93

II. ***Análisis de la supervivencia y períodos libres de enfermedad.***

A. Estudio de la supervivencia:

1. Supervivencia actuarial 102
2. Factores pronósticos 104

Página

B. Estudio de los períodos libres de enfermedad:

1. Períodos libres de enfermedad 105

2. Factores pronósticos 107

III. ***Análisis de los factores de riesgo para la afectación axilar en pacientes del Grupo I*** 108

CAPITULO 6.

DISCUSION

I. ***Selección de nuevos factores pronósticos para el CINP*** 116

II. ***Manejo quirúrgico del CINP*** 120

III. ***Tratamiento adyuvante en el CINP*** 124

CAPITULO 7.

CONCLUSIONES 128

CAPITULO 8.

BIBLIOGRAFIA 130

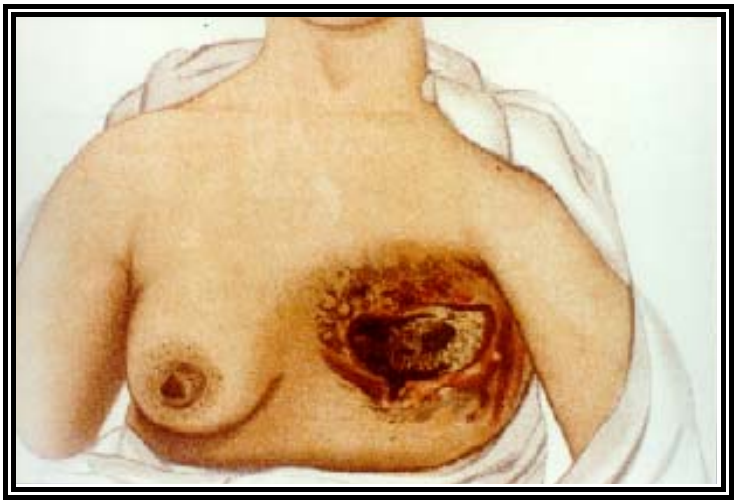
CAPITULO 9.

ABREVIATURAS 150

CAPITULO 1

MOTIVO Y JUSTIFICACION DE LA TESIS

I. DEL CANCER ULCERADO AL CANCER NO PALPABLE



"... A pesar de que la amputación de una mama cancerosa no puede considerarse como un procedimiento satisfactorio con relación á sus resultados en la curación de la enfermedad, hay pruebas suficientes para animar á practicar la operación en casos escogidos...". Tomás Annandale, 1887.

Estas palabras de Tomás Annandale, cirujano mayor de la Enfermería Real de Edimburgo, muestran la incapacidad de la cirugía para conseguir un adecuado control loco-regional y sistémico del cáncer de mama. Su presentación clínica era desoladora: cánceres de mama localmente sobrepasados, frecuentemente ulcerados e infiltrando tejidos vecinos, a lo cual se le asociaba una importante afectación sistémica con metástasis hepáticas en el 43% de las pacientes y pulmonares en el 21% (1). Durante los últimos años se han producido una serie de acontecimientos que han permitido a la cirugía manejar enfermas con lesiones no palpables y completamente asintomáticas. Estos cambios se resumen en un nuevo concepto de la enfermedad y la generalización de la mamografía para el diagnóstico precoz del cáncer de mama. De esta forma el papel actual de la cirugía comprende el diagnóstico y estadiaje de la enfermedad, mediante la información obtenida del tumor y la grasa axilar así como el control loco-regional del proceso, mientras que el control sistémico queda en manos de la quimio u hormonoterapia sistémica.

Sin embargo, la generalización de la mamografía ha provocado, a finales del presente siglo, un cambio en la presentación de la enfermedad con una mayor incidencia de tumores pequeños no

palpables y que plantean nuevas interrogantes *clínicas* y *quirúrgicas* (2). Entre dichas interrogantes se discute el significado de esta nueva forma clínica en la evolución del cáncer de mama, especialmente en la supervivencia, lo que justificaría programas de screening en la población si se demostrara que con ello se consigue la curación de la enfermedad. Otra cuestión pendiente es conocer los verdaderos factores pronósticos de estos carcinomas infiltrativos no palpables (CINP) con objeto de seleccionar adecuadamente aquellas pacientes con riesgo de recurrencia de su enfermedad y que, por ello, se beneficiarían de una terapia adyuvante. Al mismo tiempo es preciso demostrar que, dentro de este grupo de cánceres no palpables, el tamaño tumoral en sí disminuye el riesgo de afectación sistémica y mejora el pronóstico, lo cual reforzaría la necesidad de una detección más precoz de la enfermedad. Entre las cuestiones *quirúrgicas* se encuentra la necesidad de linfadenectomía axilar (LA) en las enfermas con CINP ya que la incidencia de afectación ganglionar puede ser inferior al 5% (3).

En resumen, el papel de la cirugía en esta *Nueva Era* del cáncer de mama ha sufrido una transformación desde las grandes resecciones oncológicas de la época halstediana, encaminadas a conseguir desesperadamente un control loco-regional del proceso, a las actuales biopsias guiadas para neoplasias no palpables cuyo objetivo principal es el conocimiento de las características biológicas del tumor, su curación y un mínimo deterioro estético. Los estudios deberán esclarecer el impacto que ello pueda tener en la supervivencia, establecer qué factores pronósticos son característicos de estos tumores, para seleccionar las enfermas con alto riesgo de fracaso sistémico, y protocolizar las indicaciones del LA y la terapia adyuvante (4,5).

Esta tesis doctoral se centra en el estudio de CINP de mama y se basa en la experiencia acumulada en su tratamiento quirúrgico. En la elección del tema ha influido la especial dedicación del autor hacia esta patología que comenzó en 1990 con el estudio de los factores pronósticos en enfermas mastectomizadas y con el análisis de la cirugía conservadora para, actualmente, colaborar en el *Programa Galego de Detección Precoz do Cancro de Mama* (PGDPCM). El presente trabajo intentará dar respuesta a algunas de las cuestiones planteadas anteriormente, en especial las concernientes al estudio de los factores pronósticos y la necesidad de LA en estas pacientes, con el objeto de establecer un protocolo para el manejo clínico y terapéutico de las mismas.

CAPITULO 2

GENERALIDADES Y ANTECEDENTES

I. EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

A. Epidemiología

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres de países industrializados con un incremento anual del 1% durante estos diez últimos años, especialmente entre las mujeres menores de 40 años. Las tasas de incidencia varían notablemente de unos países a otros oscilando entre el 80,3/100.000 mujeres y año en las hembras de raza blanca de Hawai y 10/100.000 mujeres de Buluwayo en Africa (6). En Europa se observa una variación hacia tasas más altas en la mayoría de los países reflejando la tendencia universal hacia la uniformidad en las pautas reproductivas, dieta y hábitos ligados al estilo de vida durante las últimas décadas. En la Unión Europea, según el estudio realizado por la Escuela Europea de Oncología para el Programa Europeo contra el Cáncer en el período 1978-1982, la incidencia variaba desde el 71/100.000 mujeres, registrado en los Países Bajos, y el 46,7/100.000 mujeres de Italia (7). En España las tasa de incidencia registrada entre 1986-1987 osciló entre las tasas superiores cercanas a 50/100.000 mujeres (Gerona, Guipúzcoa, Tarragona) y tasas inferiores en torno a 39/100.000 mujeres (Granada, Murcia Zaragoza) (8). Al igual que en el resto de los países europeos, se observa un incremento de la incidencia que, según Cayuela y Col (9), es del 2% al año.

En cuanto a la mortalidad por cáncer de mama, actualmente mueren cada año en el mundo 250.000 mujeres por esta enfermedad. Las tasas de mortalidad anual son, al igual que la incidencia, diferentes según los países estudiados pero con una tendencia progresiva al alza. De esta forma se ha demostrado que en Estados Unidos la tasa global de mortalidad entre 1950-1985 ascendió de 22,2 a 23,2/100.000 mujeres estadounidenses, siendo superior en mujeres de raza negra (25,3) que en las de raza blanca (23,3) (10). Sin embargo, este incremento detectado en la década de los ochenta ha sufrido una detención en la década de los noventa como consecuencia de la puesta en marcha de diferentes programas de screening para la detección precoz del cáncer de mama, y así, en Estados Unidos, la tasa de mortalidad para los años 1990-1993 ha descendido a 22,0/100.000 mujeres (11). Esta tendencia tambien se ha confirmado en Europa a través de dos estudios. En el primero, realizado a partir de doce registros poblacionales de Inglaterra y Gales, Quinn y Allen (12) demostraron un descenso de la mortalidad en mujeres comprendidas entre los 55 y 69 años durante el período de 1950-1994. Los autores atribuyen este cambio epidemiológico a la utilización del tamoxifeno como tratamiento adyuvante y, en menor medida, a la introducción del screening. En un

segundo artículo, Garne y Col (13) observaron una disminución en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de la localidad sueca de Malmö, en el período 1961-1992. El principal hallazgo del estudio fue una reducción de la mortalidad en un 3,5% anual, que fue más intensa en las mujeres mayores de 45 años. La conclusión de los autores es que tanto la introducción del screening en esta población como la terapia adyuvante han contribuido a un descenso real de la mortalidad por cáncer de mama (14).

La tasa de mortalidad en España para el período 1990-1993 fue de 17,3/100.000 mujeres (8). Las estimaciones hechas por la Consellería de Saúde para la Comunidad Gallega atribuía la mayor tasa de mortalidad en el año 1989 a la provincia de La Coruña con 28,6/100.00 mujeres y la menor a Lugo con 21,1/100.000 mujeres siendo las de Orense y Pontevedra de 22,9 y 23,6, respectivamente (15). De esta forma, no existen dudas sobre una reducción estadísticamente significativa en las muertes causadas por cáncer de mama en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 75 años en diferentes estudios randomizados (16,17). En trabajos recientes (18) se ha estimado esta reducción en un 30% en la mortalidad a largo plazo que puede incrementarse hasta un 40% en mujeres entre 60 y 69 años. Esta reducción es el resultado del diagnóstico precoz del cáncer de mama gracias a los programas de screening que ha conducido a una disminución de los tamaños tumorales y a una menor afectación ganglionar axilar. Todo ello hace necesario promover el establecimiento y acceso de las mujeres a dichos programas poblacionales que, en nuestro país, han demostrado una participación activa en aquellas Comunidades donde el mismo ha sido llevado a cabo (19).

B. <u>Factores de riesgo</u>

La etiología del cáncer de mama es probablemente multifactorial, y el desarrollo del cáncer es la etapa final de una secuencia de fenómenos celulares que se suceden de forma constante en el tiempo. En el cáncer de mama resulta interesante el estudio de aquellos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de padecer la enfermedad con el objeto de su prevención. Aunque la existencia de un factor de riesgo no nos permite predecir quién va a padecer un cáncer de mama, ya que cerca del 80% de estas neoplasias aparecen en mujeres de riesgo no explicado, el conocimiento de los factores de riesgo tiene otras aplicaciones dirigidas a orientar las campañas de screening y a incrementar su eficacia (Tabla I).

TABLA I

Principales factores de riesgo asociados con el cáncer de mama.

VARIABLE	RIESGO
Edad.	Aumenta por encima de 40 años.
Raza y distribución geográfica.	Disminuye en razas asiáticas.
Estado socioeconómico.	Aumenta en niveles altos.
Historia familiar previa de cáncer de mama.	Aumenta si es en 1º grado.
Menarquia temprana.	Aumenta.
Menopausia tardía.	Aumenta.
Estado soltera.	Aumenta a partir de los 50 años.
Edad del 1º embarazo.	Aumenta a partir de 30 años.
Oforectomía.	Disminuye a partir de 40 años.
Enfermedad mamaria previa.	Aumenta según histología: - hiperplasia epitelial moderada. Riesgo leve (1,5-2 veces). - Hiperplasia ductal atípica. Riesgo moderado (4-5 veces). - Carcinoma ductal in situ. Riesgo elevado (8-10 veces).
Radiación.	Aumenta si exposición excesiva en adolescencia.
Dietas ricas en grasas y proteínas.	Aumenta.
Dietas bajas en selenio.	Aumenta.

C. Etiología del cáncer de mama

La principal diferencia entre las células normales y las neoplásicas es que en las primeras la proliferación sucede de forma ordenada mientras que en las segundas su multiplicación es inadecuada y continua, provocando la muerte del huesped. El estudio de las alteraciones genéticas en el cáncer de mama ha mejorado el conocimiento sobre la función de algunos genes en la proliferación y crecimiento tumoral. La transmisión de estas señales codificadas en el genoma se realiza a través de diferentes hormonas de acción local (paracrina o autocrina), o factores de crecimiento, que son sintetizadas por los tejidos normales y neoplásicos. Estos factores pueden actuar como moduladores positivos o negativos de la proliferación celular induciendo a la mayoría de células en fase quiescente o fase G_0, a avanzar en el ciclo celular hacia la mitosis. Esta secuencia intermedia de acontecimientos es siempre constante:

- unión del factor de crecimiento al receptor específico situado en la membrana celular.
- activación en la porción intracelular de dicho receptor de un enzima que en la mayoría de

los casos es de tipo tirosina kinasa.

- activación de mensajeros citoplasmáticos que hacen llegar al núcleo la señal mitogénica.
- la señal alcanza el núcleo provocando la activación transcripcional de grupos específicos de genes y la inactivación de otros.

En las dos últimas décadas se ha identificado la función de diferentes oncogenes, genes supresores y genes moduladores relacionados con el cáncer de mama:

***1. Oncogenes*:** la alteración que provoca que un oncogén desencadene una proliferación celular desordenada puede ser cuantitativa, por sobrexpresión del producto del gen, o cualitativa, por elaboración de un producto anormal que se encuentra constantemente activado. De todas las ampliaciones de oncogenes observadas en el cáncer de mama, la mejor conocida es la del oncogén *c-erb-B2* (sinónimos: *neu*, *Her-2*). Su producto es un receptor de membrana que presenta homologías parciales con el factor de crecimiento epidérmico (EGF). La amplificación del oncogén *c-erb-B2* se ha encontrado en el 8-47% de enfermas con cáncer de mama y se ha demostrado que tanto su expresión como su sobrexpresión se asocian con un pronóstico desfavorable. La Tabla II expone los principales protooncogenes/oncogenes celulares estudiados en oncología humana.

***2. Genes supresores*:** la proliferación celular está regulada por un equilibrio entre las acciones estimulantes del crecimiento de los oncogenes y la acción inhibitoria de los genes supresores de tumores (GST). El genoma de las células tumorales contiene tanto mutaciones que potencian la actividad de los protooncogenes como lesiones que inactivan los GST. Gracias a las técnicas de secuenciación de ADN se conocen las localizaciones de varios GST, tal como se expone en la Tabla III. El gen *p53*, el más frecuentemente mutado en las neoplasias humanas, es el GST más atípico ya que su producto es una fosfoproteína que actúa como factor de transcripción inhibidora de la señal mutagénica (20). La inhibición de este producto del gen *p53* provoca que las células se multipliquen incontroladamente.

TABLA II
Principales protooncogenes/oncogenes celulares

GEN	LOCALIZACION PRODUCTO	FUNCION PRODUCTO
c-erb B	Membrana celular	Receptor a EGF (RTK)
c-erb-B2 (neu)	Membrana celular	RTK

c-abl	Membrana celular	RTK
c-met	Membrana celular	RTK
c-H-ras-1	Citoplasma	Transducción señal mitogénica
c-K-ras-2	Citoplasma	Transducción señal mitogénica
c-N-ras	Citoplasma	Transducción señal mitogénica
c-fos	Núcleo	Regulación de la transcripción
c-myc	Núcleo	Regulación de la transcripción
c-myb	Núcleo	Regulación de la transcripción
c-ski	Núcleo	Regulación de la transcripción

Modificado de Weinberg (21).
EGF: factor de crecimiento epidérmico.
RTK: receptor de factores de crecimiento con función tirosina kinasa.

TABLA III

Principales genes supresores de tumores en neoplasias humanas

GEN	LOCALIZACION CROMOSOMICA	TUMORES HUMANOS EN QUE ESTA INACTIVADO
Retinoblastoma (RB)	13q 14	Retinoblastoma, Ca mama, Ca estómago, Ca colon, Ca vejiga
Tumor de Wilms (WT-1)(*)	11p 13	T de Wilms, Ca mama, hepatoblastoma, Ca vejiga, rabdomiosarcoma
Delección en carcinoma de colon (DCC)	18q 21.3	Ca colon
Poliposis adenomatosa familiar (FAP, APC)	5q	Poliposis adenomatosa familiar, Ca colon
Neurofibromatosis-1 (NF-1)	17q 18	Neurofibromatosis tipo 1
p-53	17p 18	Ca microcítico pulmón, Ca mama, Ca colorectal, osteosarcoma, astrocitoma, Ca epidermoide
c-erb	A17q 22	Ca mama

Modificado de Weinberg (21).
(*): se sospecha que existen otros genes supresores de tumores además del WT-1 en otras bandas de 11p.

Ca: cáncer.

3. Genes moduladores: se trata de otro grupo de genes, no identificados como oncogenes o genes supresores, que cooperan de forma importante en el desarrollo del cáncer de mama de forma directa, aumentando su potencial metastásico, o modificando su susceptibilidad a ciertos fármacos. Este es el caso de las moléculas de adhesión celular, NCAM o de actividad proteolítica de la procatepsina L, que favorecen la implantación y el crecimiento tumoral, y de la HSP o *Heat Shoch Proteins* que se asocian a estrés celular y que pueden ser indicadores pronósticos (22).

II. HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE MAMA

La cinética celular y el crecimiento tumoral no son dos elementos que puedan ser separados uno del otro ya que ambos están íntimamente relacionados. Sin embargo, desde el punto de vista biológico, clínico y diagnóstico es preferible hablar por separado de cada uno de ellos con el objeto de afrontar el estudio de las características individuales de cada célula (cinética celular) y de todo el tumor en su conjunto (crecimiento tumoral). De esta forma, las características cinéticas son útiles para la elaboración de un pronóstico tras el estudio histológico mientras que los patrones de crecimiento tumoral son empleados en el cálculo de volúmenes tumorales en imágenes mamográficas. Cinética celular y crecimiento tumoral son dos elementos indispensables para el manejo diagnóstico y terapéutico del CINP con tres objetivos:

- el conocimiento del tamaño mínimo para el diagnóstico mamográfico.
- el estudio de las características biológicas relacionadas con la diseminación precoz antes del diagnóstico mamográfico.
- el cálculo de la probabilidad de aparición de un cáncer entre dos estudios mamográficos, denominado *"cáncer de intervalo"*, cuya importancia se centra en la planificación del screening poblacional para esta enfermedad.

A. <u>Cinética Celular en el Cáncer de Mama</u>

***1. Ciclo celular**:* la células del cáncer de mama, al igual que otras células tumorales, sufren una división binaria, creciendo hasta un cierto estado, para luego repetir la división, un proceso conocido como *ciclo celular*. Su correcto funcionamiento está modulado por enzimas denominadas quinasas y constituidas por subunidades reguladoras (ciclinas) y catalíticas (quinasas dependientes de ciclinas o cdks). En cada fase intervienen ciertas ciclinas y quinasas (Figura 1) de tal forma que se favorece el paso de una fase a la siguiente; conviene recordar que la ciclina D1 es necesaria para que la célula pueda entrar en la Fase S, y que la ciclina A permite que aquella progrese en la Fase de Síntesis.

El ciclo celular está dividido en cuatro fases:

- *Fase G_1*: se trata de una fase intermedia entre la consecución de la división celular y el comienzo de la próxima ronda de síntesis de ADN en la fase S. Su duración es muy variable (6-12 horas) y es durante la misma cuando la célula es más vulnerable a los agentes externos. La progresión a la fase de síntesis está determinada por el llamado *punto de restricción* el cual determina cuándo la célula puede progresar a la siguiente fase. Cuando las condiciones son apropiadas existe un grupo de células que pasan al estado G_0, sin progresión a la síntesis, circunstancia infrecuente en las células tumorales. El estado G_0 define a aquel grupo de células que no se encuentran en el ciclo replicativo celular pero que son capaces de hacerlo cuando las condiciones se vuelven favorables. Desde el punto de vista de la cinética celular la fase G_1 es la que ofrece un mayor interés al ser la responsable de la duración del ciclo ya que, dependiendo de si la célula tumoral responde o no a las señales intrínsecas o extrínsecas, se entrará en la fase de síntesis y con ello en la duplicación celular.

- *Fase S*: la célula sintetiza ADN para duplicar su material genético y dispone así de dos copias cromosómicas que permanecerán íntimamente asociadas hasta la mitosis. Su duración es de aproximadamente ocho horas y su importancia clínica radica en que muchas drogas citotóxicas (5-FU, methotrexate. 6-thioguanine) destruyen específicamente a las células en fase S.

- *Fase G_2*: se trata de la segunda fase intermedia del ciclo celular entre la síntesis y la mitosis, siendo su duración aproximada de tres horas.

- *Fase M*: es la fase de mitosis celular, el segmento más corto del ciclo celular, y constituye la culminación del crecimiento celular acontecido durante las anteriores fases. Su duración se estima entre 30 y 90 minutos.

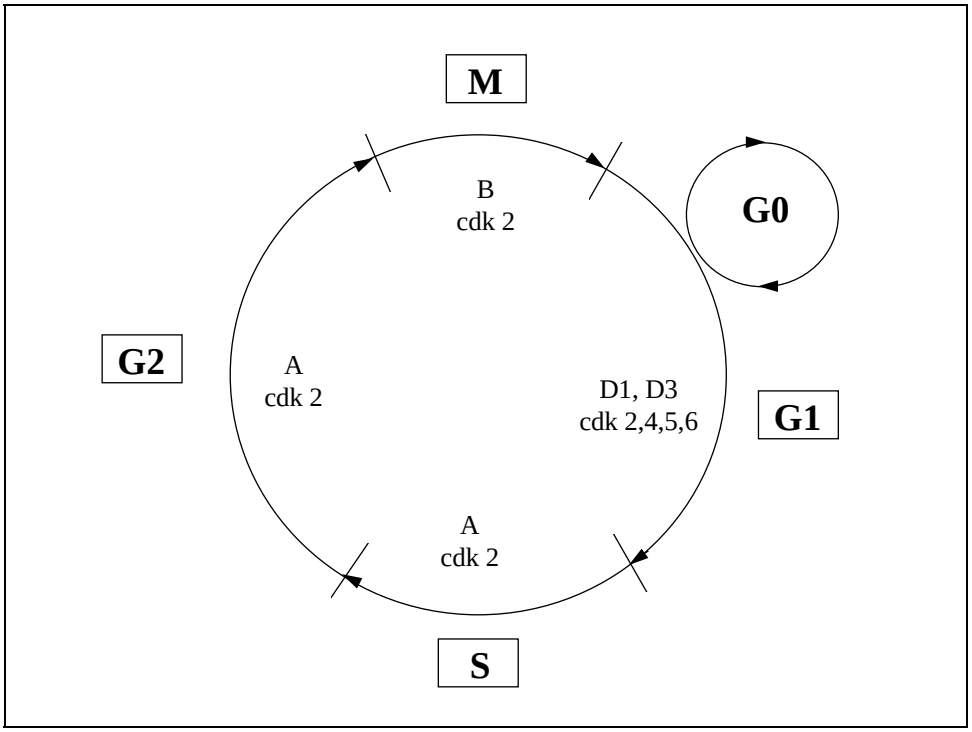


Figura 1
Quinasas y ciclinas involucradas en las diferentes fases del ciclo celular.
Quinasas: cdk 2, 4, 5, 6.
Ciclinas: A, B, D1, D3.

En el ciclo celular, existen puntos, denominados de control, cuya función es revisar la integridad y calidad del ADN, de tal modo que si está alterado se proceda a su reparación, y si ello no es posible a la destrucción celular. En ambos casos se intenta evitar que lesiones del DNA pasen a las células hijas y así se favorezcan los errores genéticos, malformaciones o la aparición de neoplasias. El punto de control más conocido es el G1-S, en el que intervienen muchas sustancias utilizadas habitualmente en la clínica, como la p53, p21 y p57. La alteración de estos puntos de control determina inestabilidad genética, el paso de errores genéticos a las células hijas y la aparición de transformaciones neoplásicas. En el cáncer de mama tienen valor clínico el estado de la ciclina E, involucrada en su génesis, la mutación de la p53 y el MDM2, amplificado en un 4% de estos tumores (23).

2. Parámetros de estudio de la cinética celular: existen diversas técnicas que aportan información sobre la actividad mitótica celular e, indirectamente, sobre el pronóstico de la neoplasia.

a) Indice Mitótico (IM): fue el único análisis cinético celular durante muchos años y a través de él se estableció el pronóstico de muchos tumores mesenquimales sin que lograra alcanzar un uso apropiado en los tumores epiteliales de mama ya que depende de varios parámetros celulares como la proporción de células en el compartimento proliferativo, la duración de cada ciclo celular o el período de tiempo requerido para completar la mitosis. Sin embargo, algunos estudios han probado que el IM es un importante factor pronóstico independiente del estadio tumoral. Así, Clayton (24) encuentra que un IM alto (más de 4,5 mitosis por cada 10 campos de gran aumento) definía un grupo de riesgo en enfermas sin afectación ganglionar axilar de tal forma que la supervivencia a cinco años disminuía del 92% al 62% cuando el IM era superior a 4,5. En la misma línea se encuentra la experiencia de Van Diest y Baak (25) en la cual el IM se comportó como una variable importante en el pronóstico de pacientes premenopáusicas sin afectación ganglionar. La principal ventaja de este procedimiento es que no requiere utillaje especial, está disponible en la mayoría de los laboratorios y es aplicable a estudios retrospectivos, aunque es menos sensible que otros procedimientos para la valoración de la proliferación.

b) Medición del ADN mediante el marcaje de sus precursores: con el advenimiento de las técnicas de marcaje radioactivo del DNA en la década de los cincuenta, se posibilitó la cuantificación de la proliferación celular, especialmente en tumores de extirpe epitelial. Las primeras experiencias empleaban fósforo radioactivo y carbono-14, marcadores poco específicos pero que se incorporaban al ADN en la fase S. Posteriormente, Taylor y Col (26) lograron marcar la timidina en su grupo metil con tritio (^{3}H-TdR) consiguiendo de este modo un marcador específico para el ADN ya que la timidina sólo se incorpora a éste en la fase S y el grupo metil no es transferido a otras bases pirimídicas. Los estudios iniciales con ^{3}H-TdR fueron efectuados *in vivo* mediante su inyección intravenosa en pacientes con cáncer de mama previo a la biopsia o extirpación del tumor pero, posteriormente, la técnica pudo ser realizada *in vitro* al demostrarse que los resultados eran idénticos (27). La utilización de ^{3}H-TdR es la base del índice de marcaje de la fase S (*S-Phase labeling index*), un parámetro ampliamente utilizado para concretar la duración de las fases del ciclo celular y como factor pronóstico del cáncer de mama.

Con el objeto de obviar la utilización de marcadores radioactivos como el ^{3}H-TdR, se

introdujeron otros análogos químicos de la timidina como la bromodeoxiuridina (BrdUrd) y la iododeoxiuridina (IdUrd), que reemplazan el grupo metil en posición 5 de la pirimidina por un átomo de bromo o iodo. Los resultados del marcaje de la fase S, tanto *in vivo* como *in vitro*, entre la timidina tritiada (^{3}H-TdR) y la BrdUrd fueron equivalentes segun los análisis de Meyer y Col (28) y Waldman y Col (29) por lo que, en el momento actual, el marcaje con BrdUrd con valoración directa al microscopio es el método de elección para la determinación de la fase S en el carcinoma de mama, siendo el standar con el cual deben compararse otras técnicas.

c) Medición del ADN mediante citometría de flujo: el principio que rige la citometría de flujo del ADN es similar al del contador Coulter, pero en vez de medir una conductancia eléctrica mide la fluorescencia que emiten las células tumorales. Tras incubar las células con un tinte fluorescente, se hacen pasar rápidamente en fila a través del intrumento para medir el pulso de luz que emite cada célula, el cual es proporcional a la cantidad de ADN que contiene. Esta información es analizada por un programa informático que elabora los histogramas concernientes a la lectura de los contenidos de ADN. La citometría de flujo ofrece la ventaja de la rapidez y la automatización del proceso, pero acarrea la desventaja de la inespecificidad ya que cualquier célula no maligna que contamine la muestra entra en el contaje. Con los datos obtenidos, la citometría de flujo ofrece dos tipos principales de información: la ploidía y la cinética celular.

i) Estudio de la ploidía: la citometría de flujo distingue dos tipos de poblaciones celulares, las diploides y las aneuploides. El término diplode no implica un patrón normal de ADN celular, sino que el contenido celular de ADN se distribuye en dos picos de población celular: un primer pico con las células en fase G_1 y G_0, y un segundo pico con las células en fase G_2 y M. En los tumores aneuploides existen diferentes picos que corresponden a los distintos clones celulares. Utlizando los valores de ADN diploide como referencia se puede estimar la cantidad de ADN en la población no diploide refiriéndola a dicho valor; este valor se denomina índice de ADN. Por definición, los tumores diploides tienen un índice de ADN de 1.00; los tumores hiperdiploides (la mayoría de los tumores sólidos) mayor de 1.00, y los tumores hipoploides (menos del 5% de los cánceres de mama) menor de 1.00. El análisis de la ploidía celular en el cáncer de mama proporciona una importante información sobre las características genéticas del tumor y posee valor pronóstico.

ii) Estudio de la cinética celular: la citometría de flujo aporta información sobre el porcentaje de células que se encuentran en una determinada fase del ciclo celular. Las fases G_0-G_1

se caracterizan por presentar 23 cromosomas y frecuentemente forman la mayoría de las células de una población tumoral no tratada; en las células que han comenzado la división celular el rango de contenido en ADN varía desde 23 cromosomas en aquellas que inician la síntesis (fase S), hasta 46 cromosomas en aquellas que han completado la duplicación total del material genético y que, por lo tanto, se encuentran en fase G_2. Como las células en fase G_2 y Mitosis poseen 46 cromosomas y son indistinguibles cuando se utilizan parámetros simples de citometría de flujo, se denominan de forma colectiva *población "G2M"*. De lo anterior se deduce que la fase S tiene un contenido intermedio de ADN entre las células en fase G_1 y G_2, por lo que en el histograma se distribuirá entre los dos picos concernientes a estas dos poblaciones. La medición de esta meseta en el histograma aportará información sobre la velocidad de crecimiento del tumor y el porcentaje de células en las distintas fases del ciclo celular.

B. <u>Crecimiento Tumoral</u>

1. Tipos de crecimiento tumoral: el crecimiento celular es un parámetro importante que permite conocer el tiempo requerido por un tumor para alcanzar un tamaño crítico, a partir del cual puede ser detectado, clínica o mamográficamente, o puede presentar diseminación sistémica. El cáncer de mama se origina inicialmente de una sóla célula que ha sufrido dos transformaciones fundamentales: la adquisición de la "*inmortalidad*", con una capacidad permanente para la división indefinida, y el crecimiento desorganizado. Este crecimiento va a ser diferente en las distintas regiones del tumor dependiendo de las características intrínsecas de las células y de su disposición espacial en el tumor. De esta forma se pueden describir tres tipos fundamentales de crecimiento:

- *Crecimiento lineal*: se trata un incremento específico en las dimensiones del tumor que no es alterado por el crecimiento de éste. Un cáncer que crece linealmente incrementa sus dimensiones a través de un aumento uniforme, como ocurre en algunos cánceres pulmonares humanos y en el sarcoma de la rata Jensen. Ello implica que la mayoría de la proliferación celular se efectúa en la periferia de la masa.

- *Crecimiento exponencial*: es un incremento en el volumen tumoral de forma uniforme y aleatoria por unidad de tiempo ($N=2^n$). Ello requiere un ciclo celular uniforme con entrada aleatoria de células en el ciclo celular y una mínima pérdida celular.

- *Crecimiento Gompertziano*: se trata de un crecimiento en donde la velocidad del mismo decrece al incrementarse el volumen tumoral. Las neoplasias mamarias cumplen el modelo gompertziano ya que inicialmente experimentan un rápido crecimiento para, posteriormente, disminuir con el incremento paulatino de su tamaño (30). Esta variación en la velocidad de crecimiento se debe a que con el aumento del tamaño tumoral existen áreas mal perfundidas que generan necrosis y muerte celular. Además, el cáncer de mama es una neoplasia con un crecimiento influenciado notablemente por agentes hormonales, cuyas acciones pueden ser estimulantes o inhibidoras. Esta característica hace difícil calcular la fecha aproximada de iniciación tumoral por simple extrapolarización, aunque la determinación del tiempo de duplicación puede contribuir a la obtención de dicha información.

2. Factores determinantes del crecimiento tumoral: el crecimiento celular en el cáncer primario de mama y sus metástasis se expresa por el balance de un complejo sistema de eventos interrelacionados que son la ganancia celular, debida a su proliferación, y la pérdida de células.

a) Ganancia celular: está determinada por la masa de células tumorales que se dividen activamente, representada por la fracción de crecimiento (*growth fraction*), así como por el tiempo empleado por cada célula en completar el ciclo, cuyo máximo exponente es el tiempo de duplicación (*doubling time*).

i) Fracción de crecimiento: está definida por el grupo de células que se encuentra dentro del ciclo celular y que es capaz de progresar a través de él hasta la replicación. De esta forma, en el tumor existen dos compartimentos celulares: un compartimento no proliferativo, cuyas células se encuentran en fase G_0, y un compartimento proliferativo (fracción de crecimiento) cuyos elementos se encuentran en las diferentes fases del ciclo celular (G_1, S, G_2, M) y que son los responsables de la ganancia celular. Diferentes estudios (31,32) han estimado la fracción de crecimiento en el cáncer de mama en torno al 10-25%. Esta fracción de crecimiento es importante clínicamente ya que este grupo de células son especialmente sensibles a los agentes citotóxicos y radiación.

ii) Tiempo de duplicación celular (TDC): es el tiempo requerido por el tumor para duplicar su volumen. Se denomina TDC *potencial* cuando no existe pérdida celular (todas las células que se dividen sobreviven), mientras que el TDC *actual* representaría el tiempo real actual que un tumor precisa para duplicar el volumen teniendo presente dicha pérdida celular. Este TDC *actual* representa el efecto neto de todos los parámetros cinéticos y su cálculo requiere una

metodología no disponible en la clínica ordinaria. De esta forma, Shibamoto y Col (33) calcularon el TDC potencial en cultivos celulares mediante citometría de flujo, estimándolo entre 1 y 10 días. Por su parte, Arnerlov y Col (34) calcularon el TDC potencial para cánceres de mama detectados por screening mamográfico, encontrando una amplia variación según la velocidad de crecimiento de cada tumor, y cuya media se estableció en 9 meses, siendo más corto en mujeres menores de 50 años. En un segundo estudio, estos autores (35), encontraron que la fracción tumoral en fase S, el estadio y el estado ganglionar eran factores pronósticos en los cánceres pequeños y sin afectación ganglionar, mientras que la ploidía y el TDC actual fueron menos significantes.

b) Pérdida celular: se trata de un determinante mayor en la velocidad de crecimiento tumoral y su cuantía depende de la muerte y de la migración celular. La principal causa de muerte celular es la hipoxia generada en los compartimentos celulares que se encuentran más distantes al capilar, lo cual genera un compromiso vascular que frena la velocidad de crecimiento. De esta forma, el grado de necrosis tumoral se incrementa al aumentar el tamaño porque se hace más patente la desproporción entre la angiogénesis y el volumen a perfundir. La pérdida celular por migración puede realizarse por vía linfática o hematógena. La diseminación linfática se efectúa hacia la cadena ganglionar axilar y mamaria interna convirtiéndola en hematógena a través del conducto torácico. La diseminación hematógena se realiza bien por invasión intratumoral de los vasos venosos o bien por drenaje de los linfáticos en las venas, siendo la vía responsable de la instauración de la enfermedad a distancia. Algunos investigadores (36) han concluido que la capacidad de diseminación linfática es adquirida mucho antes que la capacidad de diseminación hematógena. Así, en tumores de crecimiento rápido, la invasión ganglionar axilar ocurría cuando el tumor primario alcanzaba los 0,2-0,3 cm en su diámetro mayor, mientras que las metástasis a distancia ocurrían con un diámetro tumoral de 1,5 cm. Sin embargo, Butler y Col (37) creen que dicha diseminación comienza muy precozmente con la angiogénesis. En cualquier caso, la pérdida celular durante el crecimiento y regresión tumoral debe ser atribuida primariamente a la muerte celular y secundariamente al desprendimiento celular.

3. Parámetros para la cuantificación del crecimiento tumoral

a) Ki-67: se trata de un método para la valoración aproximada de la fracción de crecimiento consistente en un anticuerpo monoclonal que reacciona con aquellas células en fase proliferativa, es decir, en cualquiera de las cuatro fases del ciclo celular excepto en G_0. El antígeno con el cual reacciona no ha sido identificado todavía pero se sospecha de una mólecula nuclear de gran tamaño

y cuyo papel es fundamental en la organización estructural. Los rangos de positividad para este antígeno han ido desde el 1% al 45% , si bien, hay que tener en cuenta que no todas las células en fase proliferativa van a ser marcadas necesariamente por el anticuerpo, ya que el antígeno Ki-67 puede no expresarse en células bien diferenciadas. Diferentes estudios (38,39), han demostrado que la valoración del Ki-67 es un factor pronóstico y un marcador de la proliferación del cáncer mamario que puede ser aplicado clínicamente con relativa facilidad en tejido fresco disponible.

b) Antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA/cyclin): se trata de otro antígeno nuclear asociado a la proliferación celular y que se demuestra mediante anticuerpos monoclonales. Pese a la falta de unanimidad sobre qué población del ciclo celular es identificada por esta técnica, probablemente gran parte de la fase S, existe el convencimiento de que define la fracción de crecimiento tumoral. Su importancia práctica en la evaluación clínica del cáncer de mama no esta esclarecida totalmente aunque, algunas experiencias (40,41), describen una mayor incidencia de recidiva cuando existe una expresión alta del antígeno.

C. Importancia de la cinética celular y el crecimiento tumoral en el CINP

Las características de la cinética celular constituyen un pilar básico en el estudio de la evolución natural del cáncer no palpable y en la aplicación de una terapia adyuvante. De esta forma, la cinética celular ayuda a entender los diferentes períodos evolutivos del cáncer mamario en su fase clínica asintomática y permite recabar información sobre el comportamiento biológico de la neoplasia. Los estudios anteriores constituyen una base teórica para conocer la velocidad de crecimiento tumoral, cuyas cifras son extremadamente variables ya que el tiempo de duplicación puede oscilar entre 2,3 y 745 días. Así, algunos autores (42) han calculado que un tumor de 0,1 cm pudo generarse siete años antes mientras que cuando alcanza 0,5 cm se estima que ha sufrido 27 duplicaciones, un dato importante si tenemos en cuenta que en la actualidad se sugiere que las metástasis probablemente acontezcan en las primeras 10-20 duplicaciones. Por lo tanto, una lesión mamaria precoz desde el punto de vista clínico puede ser considerada antigua desde el punto de vista biológico, no siendo extraño entonces que un 45% de las pacientes con carcinomas menores de 1 cm puedan tener enfermedad metástasica (43).

De lo anterior deducimos que existe un período de tiempo en donde el tumor no es detectable a la exploración clínica ni mamográfica, pero presenta un claro potencial metastatizante. Durante esta fase preclínica y asintomática, existe un período en donde el tumor ha alcanzado un tamaño crítico que le hace detectable a la mamografía y que variará dependiendo del crecimiento tumoral, de las características de la mama para el estudio mamográfico y de la sensibilidad del equipo utilizado. Actualmente, se estima este tamaño crítico entre 0,1 y 0,2 cm. El intervalo entre el tiempo de diagnóstico mamográfico y el tiempo en que el cáncer no es palpable (subclínico) se define como *Lead Time* (Figura 2). El *Lead Time* será más o menos prolongado dependiendo de la velocidad de crecimiento tumoral y, de esta forma, cuanto más larga sea la fase preclínica del cáncer detectable, mayor será su *Lead Time* (44). La trascendencia de este concepto radica en que la supervivencia de los cánceres no palpables dependerá de que sean diagnosticados en un punto del *Lead Time* donde todavía sean curables: en caso contrario el tiempo, entre el diagnóstico y la muerte es prolongado sólo por el *Lead Time* sin que la detección precoz afecte a la supervivencia.

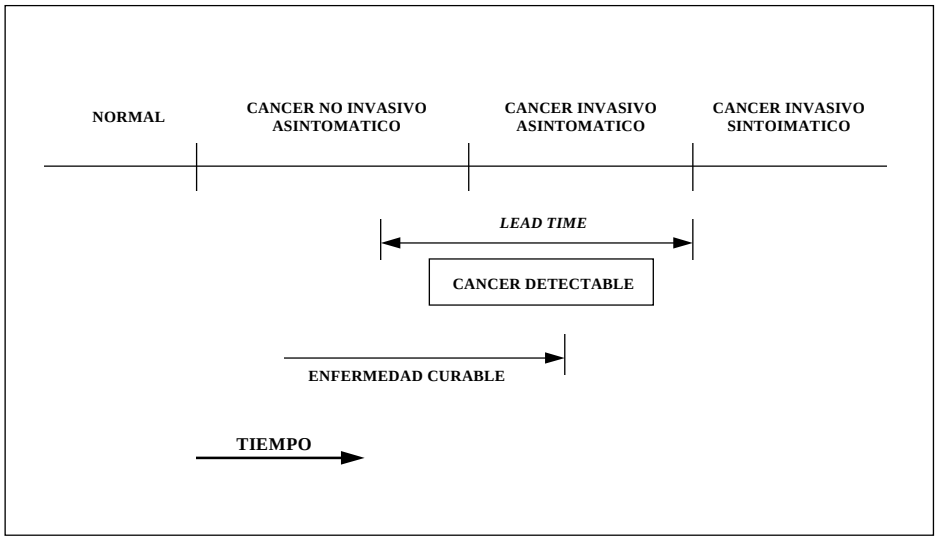


Figura 2
Modelo de progresión en el cáncer de mama. Tomado de Niederhuber (45).

Existen diversas teorías que intentan explicar la variación del pronóstico en función del tamaño tumoral. La primera propone que el diagnóstico precoz en un período no palpable, incrementa la expectativa de supervivencia al existir una mayor probabilidad de interrumpir el proceso de metastatización antes de que el mismo tenga lugar. Una segunda teoría relaciona el tamaño tumoral con la aparición de mutaciones en las células tumorales. De esta forma, la adquisición de una masa crítica, generalmente cuando el tumor alcanza 1 cm en su diámetro mayor y que se corresponde con un total de $5x10^6$ a $5x10^7$ células, originaría el desarrollo de nuevos clones más agresivos y con alto poder metastásico, produciéndo un sobrecrecimiento de células pobremente diferenciadas en el seno de otras bien diferenciadas. Según esta teoría, la adquisición de este tamaño crítico (1 cm), supondría un punto de corte en la espectativa pronóstica del cáncer de mama, que justificaría la mayor supervivencia de las neoplasias no palpables por una selección de tumores con bajo grado histológico. Así mismo, explicaría que el tamaño crítico en tumores con formas histológicas especiales (medular, mucinoso, etc) fuese mayor, cercano a los 3 cm, ya que poseen menos células por unidad de volumen y precisan un mayor tamaño para alcanzar la masa crítica. Finalmente, una tercera explicación relacciona el incremento del tamaño con el aumento de la superficie tumoral lo que facilitaría una mayor área de contacto con el tejido adyacente y permitiría la diseminación a través de los vasos producidos en la angiogénesis.

Diversos investigadores (44,46,47,48), han realizado el cálculo del período asintomático y *Lead Time* con considerables variaciones debido a los distintos métodos matemáticos empleados, y cuyos rangos de estimación han sido de 1,7-2,4 años para el período asintomático y 0,4-3,0 años para el *Lead Time*.

III.- FACTORES PRONOSTICOS EN EL CANCER DE MAMA

El número de factores pronósticos para el cáncer de mama ha crecido de forma importante en los últimos años. Los clásicos factores dependientes de la clasificación TNM e histología tumoral están siendo complementados con nuevos factores relacionados con la cinética celular y con los productos de los oncogenes. El interés por este nuevo *arsenal pronóstico* se ha incrementado con la aparición, cada vez más frecuente, de mujeres con cánceres no palpables y asintomáticos, en un intento de seleccionar aquellas pacientes con un riesgo elevado de recaída y en las cuales el tratamiento adyuvante mejorará sus expectativas de vida.

A. <u>Factores dependientes de la clasificación TNM</u>

La Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) confeccionó en 1954 un sistema de clasificación atendiendo a la extensión del tumor primario (T), afectación ganglionar (N) y presencia de metástasis a distancia (M). Actualmente, se encuentra en vigor la tercera edición editada en 1989 (49) y cuyas características, referentes al cáncer de mama, se describen en el capítulo 4.

1. Tamaño tumoral*:* la importancia del tamaño tumoral como factor pronóstico está bien contrastada en la literatura médica pese a existir dificultades en la medición de la neoplasia al depender dicha estimación de la exploración clínica, mamográfica o estudio histológico. En cualquier caso, el incremento del tamaño tumoral se relaciona con un aumento de las metástasis regionales y de la afectación ganglionar axilar.

El pronóstico favorable de los CINP es fácilmente explicable por este factor (50). Así, las neoplasias clasificadas como T_{1a} (0,1-5 mm) y T_{1b} (6-10 mm) presentan una afectación axilar del 7,7 y 12,5 %, respectivamente (51). Esta influencia del tamaño tumoral, tanto en los casos axila-negativos como axila-positivos, refleja un incremento en la diseminación vascular y linfática con el crecimiento tumoral (52).

En lo referente a la supervivencia, los tumores menores de 1 cm ofrecen una baja tasa de recurrencia de la enfermedad, y sus períodos libres de enfermedad pueden oscilar entre el 92-96% cuando no existe afectación axilar (53). Los estudios a 10 años (51,54) mantienen este buen

pronóstico con tasas de supervivencia del 90%, mientras que los realizados a 20 años sólo detectan recurrencia en el 12% de las enfermas, estimándose que con este seguimiento cerca del 80% de las mujeres con tumores menores de 1 cm pueden considerarse curadas de su cáncer de mama (55).

Las experiencias anteriores sostienen la idea general de que las pacientes con tumores menores de 1 cm y sin afectación axilar, constituyen un grupo que no se beneficiará de una terapia adyuvante sistémica. Sin embargo, aún en este grupo, existe un subgrupo con elevado riesgo de recurrencia por lo que es preciso conocer otros factores pronósticos que ayuden a identificar estas pacientes que sí se beneficiarán de la terapia sistémica adyuvante.

2. Afectación Ganglionar*:* constituye el indicador pronóstico más importante cuando se analiza de forma aislada. Debido a que la exploración clínica no permite una adecuada valoración de la afectación linfática, por su elevado porcentaje de falsos negativos (38%) y falsos positivos (27%) (56), es el estudio histológico el que proporciona la verdadera información sobre la afectación ganglionar axilar, mamaria interna, interpectoral o supraclavicular.

a) Afectación de los ganglios axilares: su valoración puede realizarse para conocer su invasión, cuantificar el número de ganglios afectados y determinar su tamaño. El estudio de la invasión ganglionar axilar en el examen histológico proporciona una valiosa información sobre la capacidad del tumor para la metastatización a distancia. Así, y en ausencia de terapia sistémica adyuvante, la proporción de pacientes con recurrencia de la enfermedad a los 10 años es del 24% cuando no existe afectación ganglionar y del 76% en caso contrario. A pesar de que las metástasis axilares constituyen el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama operable, todavía existe una cuarta parte de pacientes sin afectación ganglionar que no son curadas por la resección local aislada, mientras que otras con invasión axilar permanecen libres de enfermedad durante años. Estos datos indican que el conocimiento aislado de la afectación axilar es un parámetro insuficiente para la valoración de la enfermedad a distancia.

La cuantificación del número de ganglios axilares metastatizados ha demostrado su utilidad en la predicción de la recurrencia de la enfermedad (57,58), y así, la supervivencia a los 10 años en pacientes con afectación de 0, 1-3, 4-9, y 10 ó más ganglios es del 75, 62, 42 y 20%, respectivamente. Existe un incremento paulatino del número de ganglios afectados con el estadio clínico, de tal forma que la invasión de más de tres ganglios se produce en el 0%, 39%, 50% y 62%

en los estadios I, II, III y IV, respectivamente (59). De estos datos se deduce que el vaciamiento axilar debe realizarse, al menos, hasta el nivel II con el objeto de obtener suficiente información sobre el número de ganglios afectados.

El estudio del tamaño de las metástasis axilares y su crecimiento a través de la cápsula ganglionar puede condicionar un pronóstico individual pero, en general, es una función del número total de ganglios invadidos. El incremento en el número de metástasis ganglionares se traduce en un mayor tamaño de las adenopatías, un mayor crecimiento extracapsular y una mayor afectación de niveles superiores (II y III) (60).

Finalmente, el análisis de las micrometástasis ganglionares ha cobrado un interés especial, ya que podría identificar a un subgrupo de pacientes axila-negativas con mayor probabilidad de recurrencia. Inicialmente, algunos estudios retrospectivos (61,62) no encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes con micrometástasis y sin metástasis axilares pero, los estudios prospectivos recientes, han mostrado un peor pronóstico para las pacientes con micrometástasis axilares (63). Estos hallazgos hacen necesaria la potenciación de técnicas de inmunohistoquímica y citometría de flujo para identificar células cancerosas en los ganglios axilares, y de esta forma separar a las enfermas axila-negativa con mayor riesgo de recurrencia (64).

b) Afectación de los ganglios mamarios internos: los ganglios de la cadena mamaria interna no son valorados de forma rutinaria pero están afectados en un 9% de las pacientes axila-negativas enmascarando así un grupo de alto riesgo para la recurrencia. Las metástasis de esta cadena ganglionar tiene el mismo valor pronóstico que el de los ganglios axilares, pero su mayor dificultad técnica y su menor número hace que en la práctica ofrezcan, cuantitativamente, una información pronóstica menor. Cuando las metástasis afectan a la cadena axilar y mamaria interna simultáneamente el pronóstico es peor que si afectasen a una sóla reduciendo la supervivencia a 10 años del 55 al 30% (65).

c) Afectación de los ganglios interpectorales o de Rotter: se trata de un grupo de ganglios, entre uno y cuatro, que se localizan entre el pectoral mayor y menor y que drenan a los ganglios del nivel II y III a través de la ruta linfática transpectoral. Se encuentran afectados en el 25% de las enfermas con cáncer de mama. Su peso pronóstico individual es escaso debido a que en la mayoría de los casos su metastatización coincide con la invasión de ganglios axilares, pero en una pequeña proporción de enfermas, estimada en un 13% en la experiencia de Chandawarkar y Col (66), puede

existir afectación aislada de los ganglios de Rotter siendo necesaria su valoración para un correcto estadiaje de la paciente.

d) Afectación de los ganglios supraclaviculares: la afectación supraclavicular implica una afectación extensa de los ganglios axilares aunque en algunos casos puede ocurrir en ausencia de invasión axilar, posiblemente por un paso a través de la cadena mamaria interna o por vía hematógena. Para la clasificación TNM, la afectación supraclavicular se define como M1 y estadio IV, ya que estas pacientes desarrollan diseminación a distancia aunque su superivencia puede ser algo mejor que aquellas en estadio IV con metástasis a distancia. La superviencia a 5 años es cercana al 30% (67), lo cual indica un pronóstico intermedio entre los estadios III y IV.

***3. Estadio Clínico**:* una valoración pronóstica basada únicamente en el estadiaje TNM, según los datos clínicos o patológicos, suministra una información limitada y estática de la enfermedad, ya que dentro de cada estadio existen casos con diferentes potenciales biológicos y velocidad de progresión, lo cual abarca un amplio espectro de pronósticos. Los componentes anatómicos más importantes del estadiaje clínico son el tamaño tumoral y la afectación de los ganglios regionales, dos variables independientes pero fuertemente relacionadas ya que la probabildad de metástasis axilares y sistémicas se incrementa con el aumento del tamaño tumoral.

La extensión de un cáncer de mama determinada según criterios clínicos o histopatológicos es un indicador pronóstico clásico pero impreciso. Este estadiaje recoge tres grandes grupos de enfermas con una probabilidad de supervivencia diferente y que se resumen en un *cáncer localizado* (confinado al tejido mamario), *regional* (con afectación de los ganglios regionales o invasión extramamaria directa) y *diseminado* (con metástasis más allá de los tejidos regionales). De estos grupos, únicamente los dos primeros pueden considerarse cánceres de mama potencialmente curables.

El estadiaje TNM agrupa a las pacientes con carcinoma invasor en seis estadios (I, IIa, IIb, IIIa, IIIb y IV), quedando el estadio 0 para aquellas con neoplasias no invasivas. Si excluimos a los casos incurables en estadio IV, el resto de los estadios han tenido un incremento progresivo en la supervivencia a cinco años, que en la experiencia de Acea y Col (68) ha sido del 81%, 66%, 58% y 8% para estadios I, II, III y IV, respectivamente.

B. <u>Factores dependientes de las características histológicas</u>

1. Tipo Histológico:

a) Carcinoma ductal *in situ* (CDIS): representa un grupo cada vez mayor de pacientes debido al incremento del screening mamográfico, y su incidencia se estima actualmente en torno al 5-7% de todos los carcinomas de mama. Sólo el 1% de CDIS se asocian a metástasis de los ganglios axilares y la mayoría de ellos (98%) son curados por el tratamiento loco-regional. La recurrencia local, especialmente en aquellos casos con cirugía conservadora, se relaciona con un pobre grado nuclear y una necrosis tipo comedo (69).

b) Carcinoma microinvasivo: el término microinvasivo es ampliamente utilizado para describir un proceso de invasión en su fase más precoz y con una probabilidad elevada de curación, posiblemente tan curable como el carcinoma no invasivo. No existe consenso para la definición de estos tumores y, por lo tanto, tampoco lo hay para su pronóstico, aunque se acepta que es bueno. La distinción entre un cáncer in situ, cáncer con mínimos signos de invasión y aquellos con pocos milímetros de invasión es a menudo difícil y sujeto a criterios histopatológicos dispares. Ello explica la divergencia en el porcentaje de afectación ganglionar en tumores T1a (menores o igual a 5 mm) que ha sido estimada entre el 3 y 28% (58,70).

c) Tipos histológicos especiales de carcinoma invasor: existen cuatro tipos histológicos especiales de carcinoma invasor que poseen un riesgo menor de diseminación y muerte. Estos tipos histológicos son el carcinoma mucinoso puro, tubular puro, medular puro y papilar puro. Representan menos del 6% de los carcinomas de mama invasivos y la mayoría de ellos se encuentran localizados en el momento del diagnóstico. Cuando existe invasión axilar, no se afectan más de tres ganglios. Cuando su diámetro es menor de 1 cm la supervivencia a 10 años es cercana al 100%, mientras que si se engloban los tumores menores de 3 cm la supervivencia es próxima al 90% (54).

2. Grado histológico y nuclear: el grado histológico se determina a partir del número de mitosis, el pleomorfismo nuclear y la formación tubular de las células neoplásicas. Una combinación de estas características es agrupada en los diferentes grados de Bloom-Richardson y Scarff-Bloom-Richardson. Estos grados van desde 1 a 3 e indican la progresión desde el tumor bien diferenciado al pobremente diferenciado. Cuando Stierer y Col (71) analizaron 138 pacientes con tumores

menores de 1 cm, encontraron que un alto grado histológico, un elevado número de mitosis y un gran pleomorfismo nuclear fueron indicadores pronósticos para la recurrencia y supervivencia. Cuando se analizan grupos de pacientes axila-negativa, el carácter pronóstico del grado histológico es evidente ya que los fracasos terapéuticos son escasos en aquellos con grado histológico 1. Así, Fisher y Col (72) encontraron que el grado nuclear fue el factor más importante para predecir el período libre de enfermedad en 1.157 pacientes axila-negativas, al demostrar que la supervivencia a 5 años era del 93% y 79% en tumores de bajo y alto grado, respectivamente. El grado histológico está incluido a menudo en el informe patológico, pero debido a problemas en la heterogeneidad del tumor y a los criterios subjetivos del patólogo, su verdadero valor pronóstico puede variar de unos estudios a otros.

3. Angiogénesis tumoral: la introducción de la angiogénesis tumoral como indicador pronóstico se basa en que la formación de vasos sanguíneos es necesaria para sostener el crecimiento tumoral y permitir su diseminación metastásica. El Factor de Permeabilidad Vascular (FVPF), tambien denominado Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), es una citoquina angiogénica que es expresada en la mayoría de los tumores humanos, incluidos los carcinomas mamarios. La concentración de VPF/VEGF en las células tumorales del CDIS es mayor que en las células benignas adyacentes, su cuantificación se relaciona directamente con el grado de angiogénesis local (73,74), y su expresión es tanto mayor cuanto más alto es el grado histológico del CDIS. Estos hallazgos sugieren que el VPF/VEGF es un factor angiogénico importante en el CDIS.

Horak y Col (75) calcularon la angiogénesis tumoral utilizando anticuerpos contra plaquetas adheridas al endotelio y encontraron diferencias significativas entre pacientes axila-negativas y axila-positivas ya que los tumores de estas últimas mostraban una mayor vascularización con respecto a las primeras, para tumores de un mismo tamaño y grado histológico. Los tumores de las pacientes axila-negativas mostraron una vascularización mayor con el incremento del tamaño y grado histológico. Sin embargo, no existen criterios uniformes para la valoración del número de vasos tumorales ya que éste depende de la sección tumoral analizada y del propio observador, lo que explica que la interpretación y las conclusiones puedan ser diferentes dependiendo del grupo de estudio.

4. Invasión vascular y linfática: se trata de un indicador pronóstico independiente del estado menopáusico y del tamaño tumoral. El estudio de Lee y Col (76), con un análisis de 221 pacientes

sin afectación axilar, demostró una supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años del 60 y 44%, respectivamente, en las enfermas con invasión vascular y linfática, mientras que en aquellas sin invasión la supervivencia fue del 90 y 88%. En general, el riesgo de recurrencia de la enfermedad se incrementa 4,7 veces en las pacientes con invasión vascular y linfática, tal como ha demostrado la experiencia de Pritchard y McCready (77).

C. <u>Factores dependientes de receptores esteroideos hormonales</u>

1. Receptores de estrógenos y progesterona: los receptores de estrógenos y progesterona han sido objeto de numerosos estudios como indicadores pronósticos y como guía de la hormonoterapia adyuvante. La presencia de receptores de estrógeno (RE) implica que los mecanismos celulares para el procesamiento del estrógeno han sido mantenidos tras la mutación neoplásica. El receptor de progesterona (RP) sólo es expresado cuando la transcripción de su gen es activada por el mecanismo del RE. El estudio clínico del NSABP para pacientes con cánceres de mama axila-negativa mostró una supervivencia a 7 años del 78% en aquellas con RE- sin terapia adyuvante, en comparación al 90% registrado para las RE+ en las que se administró placebo. Estos hallazgos confirman la idea general de que las diferencias son pequeñas, probablemente menores del 5%. La importancia clínica del RE radica en que su presencia identifica un grupo de tumores hormono-sensibles con buena respuesta a la terapia hormonal, convirtiéndose en un verdadero factor pronóstico, mientras que la expresión del RP no parece adjudicar ningún beneficio pronóstico. Ambos receptores son más bien el reflejo de la velocidad de crecimiento tumoral que del potencial metastásico.

Las pacientes con tumores RE+ poseen períodos libres de enfermedad más prolongados y una supervivencia mayor que aquellas con RE-, independientemente de su estado axilar. El valor pronóstico del RE como variable independiente está habitualmente disminuido porque se asocia a otros factores pronósticos favorables y por su relación con la terapia hormonal. De esta forma, los tumores RE+ suelen ser, con mayor frecuencia, de bajo grado histológico, grado nuclear favorable, baja FFS, índice proliferativo bajo y un bajo marcaje de timidina (78).

En el caso de mujeres axila-negativas, el estado de RE asume un papel más importante como factor pronóstico, ya que en estas pacientes se ha demostrado un beneficio significativo cuando dichos receptores son positivos, incrementando los períodos libres de enfermedad entre un

8-12% (79). Sin embargo, persiste la controversia sobre el verdadero valor pronóstico de los receptores hormonales en pacientes axila-negativas, quizás por una falta de homogeneidad en la metodología de su determinación. El desarrollo de anticuerpos para RE y RP puede permitir la obtención de datos homogéneos que ayuden a resolver estas controversias.

2. Proteína pS2: se trata de una proteína secretora regulada por los RE cuya función es desconocida. Su presencia indica un mecanismo celular intacto para el procesamiento de los estrógenos y es expresada predominantemente por los tumores RE+. Un estado positivo de pS2 indica buen pronóstico, tanto en pacientes axila-negativas como axila-positivas, mientras que su ausencia se asocia con recurrencia precoz y muerte. De esta forma, en pacientes con tumores RE+ y RP+, la existencia de un estado positivo de pS2 se asoció con una supervivencia a cinco años del 97% que disminuyó al 54% cuando la misma estaba ausente. Cuando se analizaron las pacientes axila-negativas, la positividad y negatividad a la pS2 ofreció supervivencias a cinco años del 89 y 58%, respectivamente (80). Estos datos sugieren que el estado de pS2 puede ser un predictor más importante que los RE para la respuesta a la hormonoterapia adyuvante (81).

D. <u>Factores dependientes de la cinética celular</u>

1. Indice mitótico (IM) e índice de marcaje con timidina (IMT): se trata de dos parámetros que cuantifican directamente la actividad proliferativa tumoral. El incremento del IM ha sido relacionado con un descenso en la supervivencia y con un peso pronóstico tan importante como la afectación axilar y más significativo que el tamaño tumoral y el grado histológico (82). De esta forma, un IM de "0" ofrece superviencias del 90 y 80% a 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente, mientras que con un IM de "80" la esperanza de vida disminuye al 10 y 0%, respectivamente. La medición del IM no requiere un aparataje especial y a menudo puede ser incluido en el informe patológico.

El IMT cuantifica el porcentaje de células en fase S, que en un tumor puede variar desde el 0,1 al 36%. Diferentes investigadores han demostrado una fuerte relación entre el IMT del tumor primario y el IMT de sus metástasis (83). Esta relación entre un alto IMT y pobre pronóstico es independiente del estado axilar, ploidía y el estado de los receptores estrogénicos: unas cifras altas de IMT se asocian con valores altos de IM, pobre diferenciación histológica y pacientes jóvenes.

Estos datos no son aplicables al cáncer medular de mama. Cuando se estudian pacientes axila-negativas, el peso pronóstico del IMT es superior al del tamaño tumoral pero no al del estado de receptores estrogénicos. En estas pacientes, unos valores bajos de IMT se asocian con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 85%. Si además se asocia con un tamaño tumoral menor de 2 cm y RE+, la supervivencia se incrementa al 91% (84). Para tumores muy pequeños, el IMT no es un buen discriminante pronóstico.

2. Citometría de flujo: el estudio de la polidía y FFS tumoral mediante citometría de flujo, constituye una metodología con interés pronóstico. Los estudios confirman que pacientes con tumores diploides o con baja FFS tienen un pronóstico más favorable que aquellas pacientes con tumores aneuploides y alta FFS, aunque dichas diferencias pueden ser pequeñas y no significativas (85,86,87,88). Todavía no existen evidencias suficientes para afirmar rotundamente que los tumores aneuploides tengan un pronóstico adverso, por lo que es preciso la realización de nuevos estudios para conocer el valor independiente de esta variable. La medición de la FFS se asocia fuertemente con los períodos libres de enfermedad y supervivencia, quizás porque se relaciona con el grado nuclear. O´Reilly y Col (89), encontraron que pacientes con tumores de 1 cm o menores tenían una supervivencia del 96% a 5 años. Cuando analizaron el resto de tumores mayores de 1 cm mediante el estudio de la FFS encontraron que la supervivencia a 5 años era del 78 y 58% para una FFS menor y mayor del 10%, respectivamente. Los autores indican que este estudio puede ser útil para discriminar tumores menores de 1 cm. Stal y Col. (90) encontraron que cinco de las seis pacientes con tumores de menos de 1 cm que sufrieron recidiva del proceso poseían una FFS tumoral incrementada.

Diferentes estudios han analizado el valor pronóstico de la citometría de flujo en pacientes axila-negativas y, al igual que en otros estudios con tumores más avanzados, existen discrepancias sobre el auténtico valor de la ploidía para predecir los períodos libres de enfermedad y la supervivencia global. En tres estudios (88,91,92), los tumores diploides tuvieron unos períodos libres de enfermedad significativamente más largos que los aneuploides, mientras que en otros cuatro (89,93,94,95), el estado ploidal no predijo de forma significativa la recurrencia de la enfermedad. Desafortunadamente no es posible comparar los datos de estos estudios entre sí al existir una gran variabilidad en la interpretación de los histogramas de ADN y en la definición del estado ploidal.

En 1992 se reunió el comité internacional para el primer consenso sobre la aplicación clínica de la citometría de flujo en el cáncer de mama. Este grupo concluyó que el cáncer de mama operable que fuera diplode y con un índice de DNA no superior a 1.3 tenía un pronóstico favorable en comparación con los tumores aneuploides, pero dicha ventaja es pequeña y tiende a no ser útil como factor pronóstico determinante en análisis multivariables (96).

3. Anticuerpos monoclonales:

a) Ki-67: la positividad para el anticuerpo monoclonal Ki-67 se relaciona con otros medidores de proliferación celular como el IMT, FFS y el contaje mitótico. Tambien se relaciona directamente con otros factores pronósticos como el grado histológico y la afectación axilar, e inversamente con la presencia de RE. En el estudio de Sahin y Col (97), la relación más fuerte se produjo con el grado nuclear y el número de mitosis y en menor proporción con el *c-erb-B2*, el contenido de ADN y la edad. En el estudio de Wintze (98), la mayor relación se produjo con el tamaño tumoral mientras que la afectación ganglionar tuvo una relación estadística en el límite de la significación. Veronesi y Col (99), utilizaron como punto de corte el 20% del marcaje celular para definir un índice de proliferación alto (>20%) y bajo (<20%), y demostraron que el Ki-67 era un predictor para la supervivencia a cuatro años independientemente del estado axilar y de los RE. Recientemente, Sinha (100) y Chaprin (101), han relacionado el contaje del Ki-67 con la expresión de *c-erb-B2* y *p53*. La principal razón de estas discrepancias se debe a los diferentes puntos de corte para definir la positividad de la prueba, lo que dificulta una comparación objetiva entre distintos estudios. Sin embargo, y al margen de estas discrepancias, la mayoría de los estudios coinciden en que el Ki-67 puede ser un buen factor pronóstico para la valoración de enfermas axila-negativas (102,103).

El principal inconveniente del antígeno Ki-67 es que sólo reacciona con tejido fresco. Recientemente, un nuevo antígeno monoclonal, el MIB-1, ha sido desarrollado para reaccionar en tejidos fijados en formol y en secciones de parafina. Los estudios iniciales (104), sugieren que la positividad para el MIB-1 se relaciona bien con el IM y la positividad para el Ki-67, pero pobremente con la FFS. Al igual que el Ki-67, su aplicación es fundamental para la valoración del pronóstico en pacientes axila-negativas. En el estudio retrospectivo llevado a cabo por Jensen y Col (105) en 118 pacientes axila-negativas, el MIB-1 se mostró como el único factor relacionado con la recaída de la enfermedad. Recientemente Lee y Col (106), han encontrado una relación significativa entre MIB-1 y supervivencia en pacientes axila-negativa con tumores menores de 1 cm. Así, cuando

la positividad fue menor del 5% no se registraron recidivas a distancia con una supervivencia del 100% para este grupo, en contraposición a aquellas enfermas con positividades mayores al 5% en las cuales la supervivencia libre de enfermedad descendió al 83%. El principal inconveniente de esta técnica es la ausencia de un método standar para su interpretación, tanto para el umbral de positividad como en la selección de áreas para el contaje. De esta forma, la heterogeneidad del tumor puede influir en el valor final de la prueba.

b) Antígeno nuclear celular proliferativo (PCNA/cyclin): se trata de un antígeno nuclear asociado con la proliferación que se ha mostrado como marcador pronóstico. Es una proteína nuclear cofactor de la delta-DNA polimerasa y su determinación puede ser realizada en cortes de parafina. El PCNA se incrementa en la fase G1, es máximo en la fase S y decrece en las fases G2 y M. Sus niveles en las células del cáncer de mama se han relacionado con el IMT y FFS, pero su relación con el grado histológico tumoral y el pronóstico general es todavía controvertido. En la experiencia de Keshgegian y Col (104), existió una relación estadísticamente significativa entre el marcaje con PCNA, el grado tumoral y la ploidía, no siendo significaiva con la afectación ganglionar ni con los receptores hormonales.

E. <u>Factores dependientes de la genética celular</u>

1. Erb-b2 (HER-2/neu): el producto codificado por el proto-oncogén erb-b2 es un receptor de membrana glucoproteico cuya estructura es similar al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Su amplificación supone una sobreexpresión del receptor de membrana celular. Una cuarta parte de los cánceres de mama poseen una expresión aumentada del erb-b2, aunque es más frecuente en el componente *in situ* que en el invasivo, mientras que los carcinomas lobulares no lo expresan (107). Su fuerte relación con el carcinoma ductal *in situ* sugiere que puede ser un marcador de recurrencia local tras la cirugía conservadora.

Como variable aislada, la sobreexpresión del erb-b2 está asociada a un peor pronóstico en pacientes axila-positivas, mientras que en las axila-negativas su carácter pronóstico ha sido inconstante y no claramente independiente de otros factores (108). Esta debilidad pronóstica del erb-b2 se acentúa si tenemos en cuenta que menos de la mitad de los cánceres de mama recurrentes muestran amplificación de este proto-oncogén (109).

Como la influencia pronóstica del erb-b2 se centra, principalmente, en las pacientes axila-positivas, que habitualmente reciben tratamiento adyuvante, es posible que este proto-oncogén sea un marcador de la resistencia a drogas. De esta forma, su sobreexpresión ha sido relacionada con un incremento de la sensibilidad a la doxorrubicina (110), resistencia a la combinación CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-FU) (111) y resistencia al tratamiento hormonal (112).

***2. Receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE)*:** se trata de un receptor de superficie celular que se une al factor de crecimiento epidérmico alfa, y es un producto del proto-oncogén c-erb-B. El RFCE es medible en la mayoría de los cánceres de mama y su sobreexpresión o sobreestimulación pudiera estar relacionado con una ausencia de restricción en la proliferación celular. Diferentes estudios (113), han tratado de analizar su significado pronóstico en el cáncer de mama, pero los resultados han sido inconsistentes debido al corto período de seguimiento, al pequeño número de pacientes, a la heterogeneidad de las técnicas utilizadas y a la ausencia de estudios prospectivos. El primer estudio publicado fue el de Sainsbury y Col (114) en 1987, demostrando que el RFCE era un importante factor pronóstico individual para los períodos libres de enfermedad y supervivencia global. Este estudio se ha seguido de otros en los que aparentemente se confirman estos hallazgos, aunque la existencia de distintos criterios para definir como *positiva* la

muestra parece que ha hecho posible una sobreestimación de los datos (115).

Los niveles elevados de RFCE han sido relacionados con tumores RE-, lo cual sugiere que podría indentificar tumores con baja respuesta a la hormonoterapia, aunque esta hipótesis es meramente especulativa.

3. Gen p53: localizado en el brazo corto del cromosoma 17, es un regulador negativo de la proliferación celular ya que bloquea a las células en la fase G_1 o programa su muerte. La proteína normalmente codificada por este gen tiene una vida media demasiado corta para su detección, pero la proteína codificada por las células mutantes es de duración media más larga y puede ser determinada por inmunohistoquímica. La expresión mutante *p53* es el defecto genético más común encontrado en las neoplasias humanas, y puede ser demostrado en el 14-26% de los tumores mamarios dependiendo de los criterios para su positividad (116,117). Se asocia fuertemente con otros marcadores de alta velocidad de proliferación tumoral (pobre grado nuclear, sobrexpresión de la proteína erb-b2, aneupliodía, elevada FFS y negatividad para los RE), pero es independiente de la edad, estado ganglionar y tamaño tumoral (118).

La expresión del mutante *p53* tiene una influencia negativa en la supervivencia general y en los períodos libres de enfermedad en enfermas con cáncer de mama. En el estudio de pacientes axila-negativas, la expresión del mutante *p53* es un indicador pronóstico mejor que el marcaje con timidina. De esta forma, Silvestrini y Col (119), han notificado en un grupo de pacientes axila-negativas unos períodos libres de enfermedad del 60 y 90% para las enfermas con y sin proteína mutante *p53*, respectivamente. Por su parte, Allred y Col (120), encontraron que el 52% de sus pacientes axila-negativa presentaban alguna tinción para la proteína mutante *p53*. El incremento en la tinción se relacionaba con un descenso progresivo en los períodos de supervivencia, oscilando entre el 80% para aquellos casos sin tinción hasta el 58% en aquellos otros con tinción máxima.

La estrecha relación entre la expresión mutante de la proteína *p53* y otros indicadores de proliferación celular establece su utilidad para el pronóstico, constituyendo un factor independiente en los análisis multivariables.

4. Otros proto-oncogenes: otros estudios menos extensivos han analizado el carácter pronóstico de distintos proto-oncogenes como el *c-RAS, c-MYC, RB1* y *INT2*. El gen c-RAS codifica la proteína

p21 y de la sobreexpresión mutante puede resultar un fenómeno oncogénico. La mayoría de los cánceres de mama poseen una sobreexpresión de la proteína *p21* y sus niveles elevados se encuentran relacionados con la afectación ganglionar, estadio anatómico avanzado y recurrencia (121). El RB1 es un gen supresor tumoral y su pérdida de expresión se relaciona con tamaños tumorales mayores y pobre diferenciación, lo cual está presente en el 17 al 46% de los cánceres de mama.

F. <u>Factores dependientes de las proteasas</u>

1. Catepsina D: es una proteasa lisosomal estrógeno-dependiente que es sintetizada por los tejidos normales y sobrexpresada en los cánceres mamarios. Se sospecha que facilita la invasión y las metástasis en el cáncer de mama y, por ello, sus niveles tienden a ser más altos en aquellas enfermas axila-positivas.

La sobrexpresión de la catepsina D en el cáncer de mama se asocia con un mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico, pero únicamente muestra un carácter pronóstico en aquellas pacientes axila-positivas (122) ya que en enfermas axila-negativas su significación pronóstica es nula (123). Debido a esta fuerte dependencia del estado ganglionar, así como a dificultades en la estandarización del análisis, el papel de la catepsina D como indicador pronóstico independiente resulta incierto.

2.Uroquinasa activadora del plasminógeno: es una proteasa que ha sido implicada en los procesos de invasión y metástasis. Su actividad se relaciona con el potencial metastásico en tumores de animales. Las investigaciones en cánceres de mama humanos indican que niveles elevados de esta uroquinasa muestran una baja supervivencia y períodos cortos libres de enfermedad. Como factor pronóstico es independiente del tamaño tumoral, del estado ganglionar y del estado de receptores estrogénicos. Se ha mostrado como discriminante para los períodos libres de enfermedad tanto en pacientes axila-postivas como axila-negativas; en estas últimas los niveles bajos de esta enzima han tenido una supervivencia libre de enfermedad a cinco años del 90% (124).

IV.- CARCINOMA INFILTRANTE NO PALPABLE DE MAMA (CINP)

A. Historia del cáncer de mama no palpable

El manejo diagnóstico y terapéutico del CINP es un concepto reciente en el cáncer de mama y con una evolución espectacular en las dos últimas décadas. Su desarrollo no puede ser atribuido a un único factor, ya que se trata de un logro multifactorial en el que los avances técnicos en la imagen mamográfica, los nuevos conceptos en la cinética tumoral y las campañas poblacionales para la detección precoz del cáncer de mama, se encuentran interrelacionados.

Durante el período mecanicista halstediano, se consideró al cáncer de mama como una enfermedad de crecimiento local que posteriormente invadía las cadenas ganglionares de forma ordenada, una tras otra. De acuerdo con este concepto, se propusieron las mastectomías radicales, radicales ampliadas y superradicales, con la intención de asegurar el control loco-regional del proceso. En este período, el concepto de diagnóstico precoz ("early diagnosis") pretendía el hallazgo de un pequeño nódulo mamario palpable que en la clasificación actual correspondería a tumores T_1. La ausencia de tecnología apropiada y, sobre todo, el desconocimiento de la historia natural del cáncer de mama justifica que los cánceres no palpables no fuesen diagnosticados preoperatoriamente. La primera referencia histórica es aportada por Halsted en 1907, al describir tres pacientes con una metástasis axilar secundaria a un carcinoma mamario no palpable. Halsted lo denominó *carcinoma oculto* y únicamente lo referenció como curiosidad clínica. Posteriormente, con la generalización de la biopsia mamaria, se describieron con mayor frecuencia focos histológicos de carcinoma mamarios invasivos cuyo diagnóstico suponía un hallazgo incidental. Estas piezas quirúrgicas correspondían a biopsias excisionales por un proceso benigno, biopsias de la mama contralateral tras el descubrimiento de un cáncer en la otra mama y piezas de mamoplastias reductoras o de mastectomías profilácticas. En conclusión, este período se caracteriza por una descripción histológica de cánceres no palpables en el postoperatorio y la ausencia de conocimientos sobre su significado y evolución natural.

En la década de los sesenta aparecen los primeros resultados sobre cinética tumoral en el cáncer de mama. Estos estudios analizan los tiempos de duplicación y, a partir de ellos, se concluye que la enfermedad presenta una etapa asintomática de varios años de evolución en la cual ha podido ocurrir la diseminación sistémica (Figura 3).

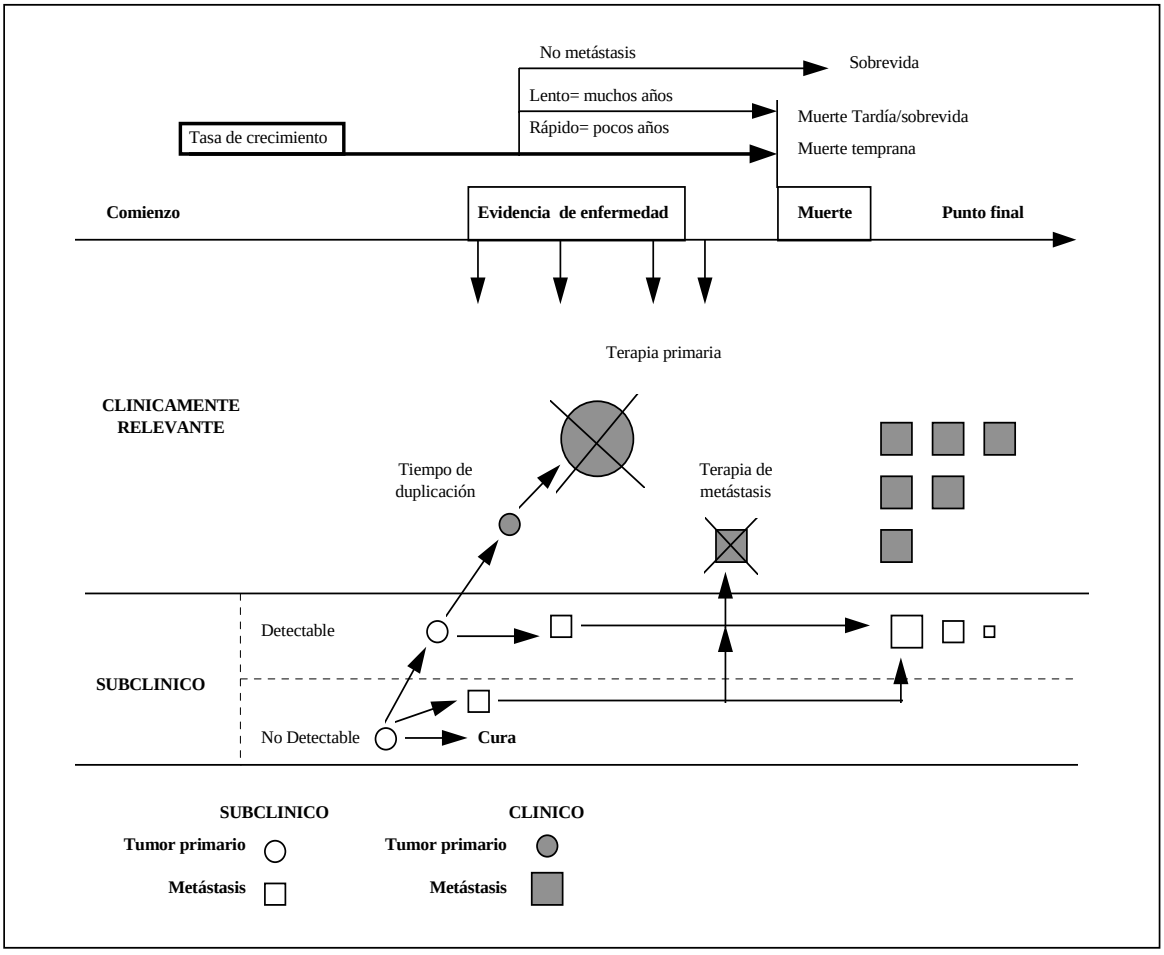


Figura 3
Evolución natural de cáncer de mama. Tomado de Hortobagyi (125).

Ello supone un nuevo concepto en la historia natural del proceso, con importantes connotaciones diagnósticas y terapéuticas, y que pueden ser resumidas en tres puntos:

- la mastectomía sólo proporciona un control local de la enfermedad y por lo tanto pueden plantearse técnicas quirúrgicas alternativas menos mutilantes que ofrezcan un control similar. De esta forma, en 1973 en el Instituto Nacional de Tumores de Milán se inicia el primer estudio prospectivo para comparar la cirugía conservadora con la mastectomía.

- la enfermedad se ha diseminado antes del diagnóstico clínico y, por lo tanto, existe un riesgo de enfermedad metástasica residual que debe ser tratada. Ello conducirá, a mediados de la década de los setenta, a los primeros protocolos de quimioterapia adyuvante.

- existe un amplio período preclínico en el que la enfermedad puede ser diagnosticada y, probablemente, curada. Este concepto es la base del manejo diagnóstico del CINP de mama, convirtiendo a la mamografía en la técnica de elección para su diagnóstico en esta fase, y justificando su utilización en el screening poblacional con objeto de incrementar el número de cánceres no palpables y disminuir así la mortalidad por esta enfermedad.

Con este nuevo enfoque, surge el concepto de *cáncer mínimo de mama*, instaurado por Gallager y Martin en 1971 (126), amparado en la mayor calidad de la técnica mamográfica y en la posibilidad real de diagnosticar cánceres de mama en una fase incipiente. La idea original de estos autores era agrupar bajo este término ciertas formas de cáncer de mama con una elevada probabilidad de curación. Para ello utilizan un término vigente en aquel momento para el cáncer de cervix uterino, y, creyendo en una evolución natural similar, lo aplican al cáncer de mama. Aunque inicialmente se engloban bajo este concepto carcinomas no invasivos e invasivos menores de 5 mm, su fin es agrupar a enfermas con cánceres mínimamente sintomáticos, mínimamente invasores, mínimamente diseminados y con buen pronóstico general. Este concepto, al margen de su controversia conceptual y léxica, posee una importancia histórica real, ya que por primera vez se establece un grupo de enfermas con cáncer de mama con un pronóstico y evolución claramente definido y con buenas expectativas para su curación.

Durante la década de los setenta se incrementa paulatinamente el manejo de lesiones mamarias no palpables, pero en un número insuficiente para la realización de estudios

retrospectivos con los cuales desarrollar conclusiones clínicas y quirúrgicas. Sin embargo, el inicio de diferentes programas de screening para el cáncer de mama en la década de los ochenta, incrementa de forma significativa el volumen de enfermas con lesiones mamarias no palpables lo que conduce a la aparición de las primeras series sobre esta problemática (127,128,129,130). Estas series se caracterizan por englobar tanto lesiones benignas como malignas, y dentro de éstas últimas, sin diferenciar las lesiones invasivas e *in situ*. Bajo el término *nonpalpable breast cancer* se englobaban lesiones invasivas y no invasivas, lo que se tradujo en estudios retrospectivos con un material clínico heterogéneo y sin conclusiones prácticas para el manejo postoperatorio de las enfermas.

A finales de los años ochenta, algunos autores plantean la existencia de subgrupos de pacientes en el grupo general de lesiones no palpables que pueden tener interés para la planificación terapéutica. Así, Pagana y Col (52), en 1989, identifican a los CINP como verdaderos cánceres con capacidad metastatizante, a los que denomina *killer cancers*, descartando así la idea de otros autores de que fuesen tumores biológicamente menos agresivos y con una evolución clínica distinta al cáncer de mama palpable. Previamente, Marrujo y Col (129) en 1986, en un estudio de lesiones no palpables de mama, habían establecido una clara diferencia en el manejo terapéutico de los carcinomas no invasivos, los mínimamente invasivos y los invasivos, concluyendo que aquellos carcinomas no palpables con invasión deberían ser tratados igual que los demás cánceres palpables de mama.

El incremento paulatino de los cánceres de mama no palpables demanda una actualización de todos los profesionales adscritos a las unidades de patología mamaria. Así, la mayoría de los radiólogos no estaban familiarizados con pequeñas lesiones mamográficas, los cirujanos no estaban acostumbrados a la biopsia de lesiones no palpables, y los patólogos tenían dificultades para la identificación de pequeñas biopsias. Durante estos últimos 25 años, el papel de cada uno de ellos ha variado: el radiólogo no sólo confirma la sospecha mamográfica de una lesión no palpable sino que selecciona aquellas pacientes en las que pueda obtener percutáneamente tejido mamario para asesoramiento histológico, el cirujano se ha visto obligado a realizar un aprendizaje de las técnicas de biopsia guiada por aguja, y, finalmente, el patólogo se ha familiarizado en la búsqueda y estudio de lesiones histológicas no invasivas o mínimamente invasivas (131).

Durante la década de los noventa se publican las primeras series a largo plazo de pacientes

con CINP y que ponen de manifiesto su trascendencia pronóstica. Así, algunos estudios (132), ponen de manifiesto una diferencia significativa en el pronóstico a 20 años en pacientes sometidas a screening en los años setenta, observando una mayor supervivencia en aquellas con cánceres no palpables (95%) respecto a las portadoras de cánceres palpables (78%). El estudio realizado por Rosen y Col (54) en 171 pacientes con tumores menores de 1 cm, sin afectación axilar (T1a-1bN0), tratadas quirúrgicamente sin terapia adyuvante y con un seguimiento medio de 18 años, demostró una supervivencia libre de enfermedad del 80%, por lo que los autores concluyeron que la curva de supervivencia de estas enfermas a 20 años era paralela a la de una población *normal*, sin que a partir de entonces exista un exceso de muertes por cáncer de mama. En este grupo de pacientes con cáncer de mama, sólo se observó una recurrencia de la enfermedad durante los 15-20 años de seguimiento. La conclusión final de los autores es que el tamaño tumoral y la afectación ganglionar son los factores pronósticos de mayor peso, y que existe un subgrupo de pacientes que pueden considerarse *curadas*. Estos estudios refuerzan la idea de que el diagnóstico precoz es el factor determinante de cara a incrementar las garantías de curación en el cáncer de mama.

Sin embargo, estos CINP plantean una nueva problemática clínica, ya que los factores pronósticos clásicos del cáncer palpable se muestran insuficientes en estas enfermas. Así, la clasificación TNM aporta poca información pronóstica al existir un gran número de mujeres axila-negativas, precisándose nuevos factores pronósticos basados en la cuantificación de la cinética celular y del crecimiento tumoral. Esta problemática incrementa la conveniencia de separar las lesiones *in situ* de las invasivas, lo que ofrecerá nuevos datos de cara a estos objetivos.

B. CINP: Definición y conceptos *"próximos"*

El concepto del CINP se encuentran en el contexto de la gran variedad terminológica utilizada para las lesiones precoces del cáncer de mama. La generalización en el uso de la mamografía ha llevado a un incremento en el diagnóstico de lesiones precoces de mama, invasivas y no invasivas, lo que ha traído consigo una renovación de antiguos conceptos. De esta forma, la introducción de nuevas definiciones ha llevado a un confusionismo en la nomenclatura que impide la comparación entre series por una selección dispar de las enfermas.

La descripción y estudio de las mismas por diferentes especialistas (cirujanos, radiólogos, patólogos), ha ocasionado la aparición de distintos términos que intentan diferenciar estas lesiones precoces de la presentación clínica habitual del cáncer de mama. Debido a la confusión desencadenada, resulta imprescindible una unificación de la terminología relacionada con las neoplasias no palpables de mama, con el fin de englobar bajo el mismo término un grupo de enfermas con lesiones similares que permita la comparación entre diferentes estudios.

A continuación se expone un resumen de aquellos términos empleados con mayor frecuencia en la literatura inglesa. Todos ellos intentan seleccionar un grupo de pacientes con neoplasias de poca evolución, diagnosticadas precozmente y con un pronóstico favorable.

***1. Cáncer mínimo de mama**:* se trata de un concepto introducido en 1971 por Gallager y Martin (126) en el que se incluía al carcinoma ductal y lobular *in situ*, y los carcinomas ductales y lobulares cuyo diámetro mayor no superase los 5 mm. El objetivo inicial de Gallager y Martin era seleccionar un grupo de pacientes con cáncer de mama con una elevada posibilidad de curación. Con el tiempo ha sufrido cambios en su definición, aceptando incluir ambos tipos de carcinomas *in situ*, pero surgiendo discrepancias en relación al tamaño del cáncer invasivo. Wanebo y Col (133), incluyeron posteriormente bajo este término a los carcinomas *in situ* ductal y lobular, enfermedad de Paget, pequeños cánceres de mama infiltrativos de menos de 1 cm, y cánceres infiltrantes de bajo grado, como carcinomas microinvasivos intraquísticos, papilar, tubular y el tumor phyllodes. La principal desventaja de este término es su falta de homogeneidad debido a la mezcla de procesos invasivos e *in situ* cuyas curvas de supervivencia son distintas. En la experiencia de Schwartz y Col (134), ninguna enferma con carcinomas *in situ* o microinvasivos presentaron afectación metastásica axilar por lo que propone excluirlos de este grupo.

Cuando se aplican los criterios iniciales de Gallager y Martin, es decir, tumores menores de 5 mm, sólo una mínima parte de los cánceres no palpables descubiertos en un programa de screening, pueden ser incluidos bajo este concepto, menos del 10% en la experiencia de Schwartz y Col (134), quedando excluidos un gran número de cánceres no palpables con buen pronóstico y actitud terapéutica similar. Cuando se incluyen los tumores menores de 10 mm el procentaje se incrementa hasta el 43%.

A pesar de todo ello, el término *Cáncer mínimo de mama* sigue teniendo vigencia en la actualidad ya que engloba a un importante número de enfermas diagnosticados hoy en día y que en la experiencia de Sogo Manzano (135) han constituido el 27,2% de todos los cánceres de mama.

2. Carcinoma "subclínico": se refiere a cualquier carcinoma, invasivo o no, que no es palpable a la exploración física y que es detectado por mamografía. Su definición se basa en la ausencia de diagnóstico a la exploración física pero, al igual que el cáncer mínimo, constituye un grupo heterogéneo de enfermas con pronósticos diferentes. Según los criterios de Gallager (126) y Schwartz (134), cáncer mínimo no es sinónimo de cáncer subclínico ya que tumores mayores de 1 cm pueden escapar a la exploración física por el tamaño o densidad de la mama o por la coexistencia de lesiones benignas adyacentes

3. Cáncer precoz (Early Cancer): se incluye cualquier carcinoma que no se asocie a metástasis ganglionares axilares, independientemente del tamaño tumoral, pero principalmente se incluyen los estadio I ($T_1N_0M_0$) y con menor frecuencia pacientes en estadios II ($T_2N_0M_0$) y III ($T_3N_0M_0$). El criterio restrictivo es la afectación ganglionar, en un intento de seleccionar aquellas pacientes que, teóricamente, no presentan diseminación sistémica. Sin embargo, la existencia de enfermas axila-negativas con tumores mayores de 5 cm (T_3) hace suponer que su pronóstico será diferente a aquellas con tumores menores de 2 cm (T_1). Además, la no existencia de afectación axilar no anula el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

El término *cáncer precoz* de mama (*early cancer*) ha pasado de su concepto original de enfermedad sin afectación axilar a un concepto actual más genérico de enfermedad diagnosticada precozmente, sin que represente una utilidad práctica en los estudios actuales debido a la discrepancia en torno a su definición. Así, Cabanes y Col (136) incluyen bajo este término aquellos

tumores menores de 3 cm, mientras que Recht y Col (137) amplían esta definición a todas aquellas pacientes en estadios I y II.

4. Cáncer de mama microinvasivo o mínimamente invasivo: frecuentemente estos dos términos se identifican como sinónimos, pero el concepto *"microinvasivo"* intenta agrupar a una serie de enfermas con un cáncer de mama intraductal que presenta focos de microinvasión, a diferencia del término *"cáncer mínimamente invasivo"* que es utilizado para definir tumores menores de 1 cm de diámetro, muy próximo al concepto de Gallager y Martin (126). En general, el diagnóstico de microinvasión hace referencia a una lesión predominantemente *in situ*, ductal o lobulillar, en donde existe invasión de la membrana basal. Su definición histológica dista mucho de ser precisa aunque algunos autores como Wong y Col (138) definen en sus estudios a los carcinomas microinvasivos como aquellos en donde el componente invasivo no supera el 10% del especimen histológico en un intento de homogeneizar el grupo estudiado.

Los términos *microinvasivo* o *mínimamente invasivo* prevalecen en la literatura actual y es frecuente su descripción en artículos referentes al estudio de lesiones no palpables de mama (139). Se trata de una descripción con una clara influencia anatomopatológica en donde lo realmente importante es la cuantificación y descripción del componente infiltrativo ya que del mismo dependerá el estadiaje de la enfermedad y la terapéutica a llevar a cabo. El estudio de Seidman y Col (140) es claro a este respecto, al demostrar que el componente invasivo es el único relacionado con la afectación axilar y el pronóstico de la enferma.

***5. Cáncer estadio 0 (T-0)*:** la designación T-0 en la clasificación TNM indica una situación especial en donde no existe evidencia clínica de tumor mamario. Sin embargo, este término ha sido utilizado en pacientes en las que la existencia de una adenopatía axilar constituía el único hallazgo exploratorio del proceso sin una masa concomitante en la mama. En los últimos años la notación T-0 ha sido tambien utilizada para señalar aquellos cánceres no palpables detectados mamográficamente, provocando así un estado de confusión y ambigüedad. La limitación de este término radica en que es válida únicamente para la exploración física, ya que un cáncer *estadio 0* debe ser T_0-N_0-M_0 a la exploración pero durante el estudio histológico obtendrá una calificación T diferente (probablemente T_{1a}-T_{1b}-T_{1c}) y tambien una notación N distinta si existe afectación axilar. Estos criterios histológicos son los únicos válidos para la elaboración del pronóstico y terapia adyuvante. Ante estas dificultades, el término cáncer estadio 0 sería sólo aplicable a cánceres no

invasivos o microinvasivos diagnosticados de forma fortuita en un estudio mamográfico.

6. Carcinoma "oculto": se trata de un concepto próximo al anterior y engloba neoplasias mamarias diagnosticadas por sus metástasis, tanto ganglionares como sistémicas, sin evidencia clínica ni mamográfica del tumor primario.

***7. Cáncer de mama no palpable*:** constituye un término idóneo para la definición de neoplasias infiltrativas no asequibles a la exploración física y sólo detectable por un estudio mamográfico detallado. Sin embargo, y al igual que el término *cáncer mínimo de mama*, está sujeto a diferentes interpretaciones para la palabra *cáncer* ya que algunos autores, como Marrujo y Col (129), incluyen bajo este término procesos infiltrativos e *in situ*. Posiblemente sea éste el término ideal para la identificación de los CINP pero la inclusión de lesiones no infiltrantes impide, una vez más, la comparación entre series.

7. CINP: se trata de neoplasias invasivas clínicamente ocultas a la exploración del médico, incluso tras repetir la exploración una vez conocida la localización exacta de la lesión tras la mamografía (50,52). Existen diferentes características que hacen a este grupo de pacientes homogéneo con respecto a los anteriores: desde el punto de vista oncológico son tumores infiltrativos, independientemente de su tamaño y asociación a carcinomas *in situ*; desde el punto de vista quirúrgico, todos ellos precisan de una localización previa y una biosia guiada por arpón. Su limitación la constituyen los tumores no palpables mayores de 10-15 mm que, por condicionamientos locales de la mama para su exploración, obliga a introducir en este grupo un pequeño número de tumores T_2.

Estas discrepancias en la definición hacen necesaria una terminología unificada para las lesiones invasivas no palpables. Sin duda alguna, debe elegirse un término poco confuso y que agrupe a un conjunto homogéneo de enfermas. Para ello, es deseable una definición histológica clara del componente infiltrante que permita su medición e inclusión en la categoría T del sistema TNM. El término empleado en este estudio, CINP, agrupa de forma inequívoca a pacientes con neoplasias invasivas clínicamente ocultas, formando un grupo homogéneo para la comparación gracias a la medición del componente invasivo y de la afectación axilar.

C. <u>Incidencia del CINP</u>

La incidencia del CINP ha experimentado un incremento paulatino a partir de la generalización de la mamografía en el diagnóstico precoz del cáncer de mama. En el momento actual supone cerca del 30% de todos los cánceres de mama y esta proporción se incrementará con la generalización de las campañas de screening (141). En la experiencia de Silverstein y Barth (142), la proporción de cánceres no palpables se incrementó del 19 al 38% en los períodos 1979-87 y 1988-95, respectivamente. Sin embargo, debemos tener en cuenta que esta incidencia puede ser variable de unos grupos a otros debido, fundamentalmente, a diferencias en los criterios empleados; así, algunos autores incluyen bajo la definición *"cáncer no palpable"* tanto a carcinomas invasivos como a *in situ*; en otras ocasiones, la denominación *no palpable* hace referencia a una falta de evidencia clínica en la exploración previa a la mamografía, sin que se mencione si posteriormente se detectó en una segunda exploración física en la zona de sospecha mamográfica; finalmente, existen algunos autores (3), que todavía diferencian entre los carcinomas invasivos aquellos *mínimamente invasivos* o *microinvasivos* CINP, en un intento de llamar la atención sobre la existencia de un componente intraductal importante. Todas estas discrepancias tienen su origen en definiciones ambiguas relacionadas con las lesiones no palpables y la escasa experiencia en el significado pronóstico de algunas de ellas, tal como se ha descrito en el apartado anterior.

Cuando analizamos el conjunto global de lesiones no palpables de mama, la incidencia de las lesiones malignas, tambien denominado valor predictivo positivo para malignidad (VPP), oscila entre el 14% de Symmonds (130) y el 63% de Allen y Col (143). En España, el VPP ha oscilado entre el 17% de Farré y Col (144) y el 39% registrado en el estudio de García y Col (145). Existen varias razones para explicar estas discrepancias. La primera se relaciona con el grupo a estudio ya que si éste corresponde a un programa de screening o a revisiones de pacientes con patología mamaria previa, especialmente neoplásica, se registrará un mayor o menor VPP. La segunda razón se asocia a la experiencia del grupo médico en la valoración y tratamiento de las lesiones no palpables, la cual se incrementa con el tiempo, tal como reflejan en su estudio Eguizabal y Col (146), en el que el VPP se modificó significativamente desde el 34,3% global al 46,3% del último año. La edad de las pacientes es otro criterio que modifica significativamente la incidencia de malignidad en las lesiones no palpables de mama, tal como refleja el estudio de Symmonds y Col (130), en donde el VPP osciló entre el 2% registrado en mujeres menores de 50 años y el 33% de las mayores de 80 años. Finalmente, la falta de homogeneidad en algunas series, debido a la inclusión de lesiones no invasivas, modifican la incidencia real de los CINP, y puede variar desde el

70% de Schwartz y Col (134) hasta el 86% de Le Bouëdec y Col (3).

D. Características clínicas del CINP

1. Tamaño Tumoral: la experiencia acumulada en los últimos años ha permitido diagnosticar un mayor número de carcinomas invasivos en estadios precoces, especialmente T_{1a} y T_{1b}. Sin embargo, llama la atención que entre un 25 y 48% de estos CINP sean mayores de 1 cm, y algo más del 5% mayores de 2 cm. Este hecho es importante ya que habitualmente consideramos el límite físico exploratorio próximo a 1 cm, lo cual nos revela que un importante número de enfermas con cáncer de mama presentan unas características mamarias locales que dificultan un diagnóstico precoz del proceso con la exploración física habitual. El grupo más numeroso de enfermas con CINP lo constituye el T_{1c} (11-20 mm) en las experiencias de Silverstein (59%) (70), Ciatto (42%) (50) y Schwartz (42%) (134), mientras que en series más modernas como la de Le Bouëdec (3), el grupo más numeroso corresponde al T_{1b} (6-10 mm) con una incidencia del 40%. El grupo de mejor pronóstico, el T_{1a} (0-5 mm), presenta una incidencia dispar que oscila entre el 9,9% de Schwartz (134) y el 18% de Le Bouëdec (3). Existe una tendencia progresiva al incremento de tumores T_{1a}-T_{1b} y al descenso del tamaño medio tumoral, tal como se ha evidenciado en la experiencia llevada a cabo por Cady y Col (4) en dos instituciones. En dicho estudio se ha constatado que la proporción de tumores T_{1a}-T_{1b} se incrementó desde el período 1979-1983, en donde supusieron el 8% de todos los cánceres mamarios, hasta el período 1989-1993, en donde supusieron el 28%. Paralelamente se demostró en los mismos períodos un descenso del tamaño medio tumoral de los T_{1a}-T_{1b} desde 1.0 cm a 0.8 cm.

2. Afectación Ganglionar: la afectación global de los ganglios axilares en el CINP oscila entre el 7,8% registrado por Le Bouëdec (3) y el 25% de Walls (147), variaciones que tienen su origen en la disparidad de tamaños tumorales. Sin embargo, es más útil conocer dicha incidencia en relación con el tamaño tumoral, ya que de esta forma se puede establecer un grupo de riesgo de cara a la realización del vaciamiento axilar. Así, cuando se dividen los tamaños tumorales de acuerdo con los criterios de la clasificación TNM, encontramos que el incremento del tamaño tumoral se asocia a una mayor afectación ganglionar, tanto cualitativa como cuantitativamente. Desde el punto de vista cualitativo, los tumores menores de 5 mm (T_{1a}) presentan la menor incidencia de afectación axilar, que ha oscilado entre el 0% de Le Bouëdec y Col (3) y el 5% de Dowlatshahi y Col (148), mientras que las pacientes con neoplasias de 11-20 mm (T1c) presentaron la mayor incidencia de metástasis

ganglionares, que osciló entre el 10% de Le Bouëdec (3) y el 27 % de Dowlatshahi y Col (148). Esta asociación demostró ser estadísticamente significativa en la experiencia de Silverstein y Col (70). La Tabla IV expone los diferentes estudios en donde se ha analizado esta asociación.

Desde el punto de vista cuantitativo, sólo se afecta un ganglio axilar en la mayoría de los CINP axila-positivos, y así, en la experiencia de Cady y Col (4), la afectación de uno y dos ganglios axilares se produjo en el 43% y 27%, respectivamente, mientras que sólo un 16% de estas pacientes axila-positivas tuvieron más de 3 ganglios invadidos. Cuando se relacionó el tamaño tumoral con el número de ganglios afectados se observó que, por término medio, sólo un 15% de los ganglios resecados se encontraban afectados en los tumores menores de 1 cm, mientras que esta proporción aumentaba al 27% cuando el tumor era mayor de 3 cm. La conclusión final es que el incremento del tamaño tumoral se asocia a un aumento de pacientes axila-positivas y a un incremento en el número de ganglios invadidos.

TABLA IV

Exposición cronológica de diferentes estudios sobre la relación entre tamaño tumoral y afectación ganglionar axilar en el CINP

AUTOR. Año. (referencia)	0-5 mm	6-10 mm	11-20 mm	21-30 mm	>30 mm
Marrujo. 1986 (129)	11,7 (*)		29,4		
Reger. 1989 (149)	3	10	27,2($)		
Pagana. 1989 (52)	16		20		
Tinnemans. 1989 (51)	7,7	12,5	29,5		
Ciatto. 1990 (50)	2,9		13	50	
Stierer. 1992 (71)	10,7	12,7			
Perdue. 1992 (150)	10,3				
Walls. 1993 (147)	3		21	40	50
Ravdin. 1994 (123)	--	19,7	33,2		
Halverson. 1994 (151)	0	14,7			
Silverstein. 1994 (70)	3	17	32	44	
Dowlatshahi. 1995 (148)	5	10	27		
Cady. 1996 (4)	10(&)				
Tafra. 1996 (152)	19			26	
LeBouëdec. 1996 (3)	0	8,3	10,7		
Barth. 1997 (153)	4	17	28(#)		
Pandelidis. 1997 (154)	3,7	11,7	20	32	

(*): se incluyen carcinomas invasivos y "mínimamente" invasivos.
($): se han unificado los tumores de 1,1 a1,5 cm y de 1,6 a 2 cm.
(&): datos referentes al período 1989-1993.
(#): no se especifica si los T_{1c} son no palpables.

Además del tamaño tumoral, existen otros factores relacionados significativamente con la afectación axilar. Así, Walls y Col (147) observaron que, además del tamaño y el grado tumoral, la ausencia de microcalcificaciones se asociaban con un incremento de metástasis axilares. Sólo un 6% de los tumores grado I presentaron dicha afectación en contraposición al 60% de los grado III, diferencias que fueron estadísticamente significativas. Por otra parte, la presencia de microcalcificaciones, solas o asociadas a una masa, fue predictiva de una menor proporción de invasión axilar, 5% y 19% respectivamente, mientras que la presencia de una masa sin calcificaciones se asoció a un 30% de afectación axilar. El análisis multivariable demostró que estos tres elementos (aumento del tamaño y grado tumoral, ausencia de microcalcificaciones) eran

factores pronósticos independientes para la existencia de invasión ganglionar. Otros estudios más recientes (153,155,156) han aportado nuevos datos sobre los factores de riesgo en la invasión axilar, tal como se expone en la Tabla V.

Tabla V

Factores de riesgo para la invasión axilar en los CINP

AUTOR. Año (referencia)	FACTORES DE RIESGO
Walls. 1993 (147)	Grado tumoral (*), ausencia de microcalcificaciones en mamografía (*).
Ravdin. 1994 (222)	Tamaño tumoral (*), edad (*), fracción fase S (*), receptores progesterona (*).
Chadha. 1994 (155)	Grado nuclear, invasión linfática y vascular (*), edad, fracción fase S.
Ahlgren. 1994 (156)	Estado clínico axilar, fracción fase S, ploidía.
Barth. 1997 (153)	Tumor palpable (*), invasión linfática y vascular (*), grado nuclear (*).

(*): tambien significativos en el análisis multivariable.

3. Metástasis a distancia: a pesar de que el CINP es el paradigma de cáncer de mama con posibilidades de curación, existe un pequeño grupo de enfermas que presentarán metástasis a distancia demostrables en el momento del diagnóstico, lo cual pone de manifiesto la importancia de las características cinéticas tumorales para establecer un pronóstico individual. La incidencia de pacientes con CINP en estadio IV en el momento del diagnóstico ha oscilado entre el 1% de Eguizábal y Col (146) y el 2% de Symmonds y Col (130).

E. Estadiaje del CINP

En su inicio, el estadiaje del cáncer de mama mediante el sistema TNM resultó apropiado porque su diseño fue realizado para carcinomas de mama palpables y visibles para el patólogo, lo que permitía una medición fácil del tamaño tumoral (englobado en la categoría T). Sin embargo, en la actualidad cerca de un 25-30% de los carcinomas invasivos de mama no son palpables y existen datos que hacen sospechar que para tumores con la misma categoría T, su evolución clínica será distinta dependiendo de si son palpables o no. El estudio de Silverstein y Col (157) puso de manifiesto que la positividad axilar fue significativamente mayor para los tumores palpables T_{1b}, T_{1c} y T_2 cuando fueron comparados con aquellos CINP con la misma categoría T. Incluso los CINP T_{1c} tuvieron una menor incidencia de afectación axilar que los carcinomas palpables $T1_b$ (16% y 23%, respectivamente), y los CINP T_2 menor incidencia de metástasis axilares que los carcinomas palpables T_{1c} (23% y 31%, respectivamente). Además se puso de manifiesto que a medida que se

incrementaba el tamaño tumoral (T_{1b}, T_{1c}, T_2) se producía un incremento en el número de pacientes con factores histológicos desfavorables (incremento de la invasión linfática y vascular, bajo grado nuclear y disminución de patrones histológicos favorables). De esta forma, dentro de una misma categoría T, los tumores palpables tenían una mayor afectación axilar y peores marcadores histológicos. Estos datos pueden sugerir, una vez más, que los CINP son una entidad clínica diferente a los carcinomas invasivos palpables (CIP) y que, por lo tanto, precisan una valoración diagnóstica y terapéutica distinta.

La problemática que se le plantea a un equipo multidisciplinario es que tumores agrupados bajo la misma categoría T van a tener diferente afectación axilar, diferenciación histológica y supervivencia dependiendo de si son carcinomas palpables o no palpables. Si se confirma esta hipótesis, debe considerarse la posibilidad de una modificación en la categoría T de la clasificación TNM en la cual se diferencien las lesiones palpables de las no palpables.

F. <u>Diagnóstico del CINP</u>

El objetivo final del cirujano es diagnosticar el cáncer de mama tan pronto como sea posible y minimizar el número de biopsias de procesos no malignos. Para llegar a este diagnóstico, el cirujano ha contado con su pericia exploratoria que, en términos generales, le permite identificar aquellas lesiones mayores de un centímetro. Sin embargo, el CINP constituye una nueva presentación clínica en la que el diagnóstico debe ser realizado mediante otras técnicas que permitan la indicación quirúrgica.

1. Mamografía: se trata de la técnica con mayor sensibilidad para el diagnóstico del CINP aunque su especificidad es más limitada. Su utilización sistemática supone un incremento en el número de cánceres no palpables y tambien en el diagnóstico de formas más precoces (158). Así, Perdue y Col (159), demostraron una mayor incidencia de cánceres en estadios más precoces que aquellos diagnosticados por la exploración clínica, resultados que se confirmaron tanto en enfermas pre como postmenopáusicas. En la interpretación mamográfica, el radiólogo intenta demostrar imágenes frecuentemente asociadas a malignidad. Los cánceres se presentan como áreas de mayor densidad respecto al tejido adyacente, más visibles en pacientes de edad con mamas grasas involutivas que en mujeres jóvenes hormonalmente activas. Existen diferentes estudios que han tratado de relacionar estos hallazgos radiológicos con la existencia de un cáncer. Knutzen y Gisvold

(160) analizaron retrospectivamente 859 mamografías de pacientes que fueron sometidas a biopsias localizadas. Se establecieron once categorías de hallazgos mamográficos, siendo el porcentaje de biopsias positivas el que expone la Tabla VI.

Tabla VI
Morfología mamográfica y malignidad

HALLAZGOS MAMOGRAFICOS	NUMERO CASOS	MALIGNIDAD (%)
Calcificaciones malignas	39	92
Masa irregular con calcificación	68	66
Distorsión con calcificación	14	57
Distorsión parenquimatosa	45	47
Masa irregular	337	40
Asimetría tisular con calcificación	7	29
Calcificaciones indeterminadas	200	22
Tejido mamario asimétrico	37	3
Masa lisa	84	1
Masa lisa con calcificación	25	0
Calcificación benigna	25	0

Tomado de Knutzen y Col (160).

En otro estudio realizado por Opie y Col (161), se analizaron las mamografías de aquellas pacientes que fueron diagnosticadas de malignidad. Las masas espiculadas fueron las que se asociaron con más frecuencia a una biopsia positiva (22%). Las microcalcificaciones sospechosas (12%) y las masas mal definidas (14%) tambien fueron diagnósticas de malignidad. Cuando se asociaba una masa espiculada con micocalcificaciones sospechosas, la probabilidad de encontrar un carcinoma ascendía al 66%. Al igual que en otras series, una alta proporción de malignidad correspondió a mujeres de edad media alta. Cuando la decisión de la biopsia se realiza sólo en base a los hallazgos mamográficos, la proporción (ratio) benignidad /malignidad es cercana a 3/1 pero varía según la lesión analizada. Cuando en la decisión para la cirugía tiene en cuenta la citología, la proporción desciende a 0,5/1, por lo que esta técnica debería realizarse en presencia de lesiones no palpables confusas, como microcalcificaciones indeterminadas, con el objeto de reducir el número de biopsias innecesarias (162,163).

Actualmente, diferentes trabajos (164,165,166) han intentado estudiar la sensibilidad y especificidad de la mamografía aplicada al screening del cáncer de mama para dilucidar su coste-beneficio y su efectividad diagnóstica. Distintos factores afectan a estos parámetros, siendo la *edad*

de la paciente el más importante. En este sentido, se ha sugerido que el screening mamográfico ofrece una menor sensibilidad en las mujeres jóvenes entre 40-49 años, debido a la densidad de su tejido mamario (167). Sin embargo, el estudio de Kerlikowske y Col (165) no abala esta tesis, ya que, cuando se analizó la influencia de la densidad mamaria en la sensibilidad mamográfica no se encontró una relación significativa en mujeres menores de 50 años, aunque sí en las mayores de esa edad. La explicación a este fenómeno debe buscarse en la cinética celular tumoral, ya que, en mujeres menores de 50 años el crecimiento tumoral es mayor, con lo que se incrementan el número de cánceres de intervalo entre dos exámenes mamográficos. Este hecho es importante ya que los nuevos avances en la técnica mamográfica no aportarán beneficios adicionales en mujeres jóvenes. Otro factor involucrado es la *histología tumoral*, que predispone a una mayor sensiblidad en las lesiones *in situ*, por ser más frecuentes las microcalcificaciones, que en los carcinomas invasivos. Finalmente, Laya y Col (168) han llamado la atención sobre el efecto del *tratamiento sustitutivo con estrógenos* en la imagen mamográfica al provocar un aumento de la densidad mamaria y, con ello, un descenso en la sensibilidad-especificidad de la técnica respecto a aquellas mujeres sin este tipo de terapia.

Recientemente, Walsh y Col (169) han intentado relacionar los hallazos mamográficos de nódulos linfáticos axilares con su anatomía patológica. La conclusión final de los autores es que en la mayoría de los casos no puede predecirse mamográficamente su naturaleza benigna o maligna.

2. Mamoescintigrafía: la introducción de la medicina nuclear en las técnicas de imagen mamográfica ha proporcionado un elemento diagnóstico en aquellas enfermas de alto riesgo y cuyas características mamarias (patrón fibroglandular, cambios postquirúrgicos y postradiación) dificultan su valoración a través de la mamografía convencional. La utilización de Talio-201 (^{201}Tl) y Tecnecio-99m (^{99m}Tc) han proporcionado las primeras experiencias en este campo. El ^{201}Tl entra en las células tumorales viables utilizando la bomba Na-K y se acumula dos veces más en las células tumorales que en las normales. Por su parte, el ^{99m}Tc se acumula en el citoplasma celular dependiendo de la perfusión, viabilidad y actividad mitocondrial, en una concentración 20 veces mayor en la célula tumoral que en la normal.

La utilización de ^{201}Tl ha proporcionado una sensibilidad entre el 80-96% y una especificidad entre el 91-95% (170,171,172,173), mientras que para el ^{99m}Tc ha sido del 83-94% y del 88-94%, respectivamente (174,175). En la experiencia de Villanueva y Col (174), la sensibilidad

fue mayor en los tumores palpables (94%) respecto a los no palpables (64%), siendo la lesión más pequeña detectada un carcinoma ductal invasivo de 5 mm. Estos estudios sólo reflejan el valor de esta técnica para imágenes procedentes de la mama debido a que las proyecciones obtenidas han sido anteriores y laterales estrictas. Una nueva vía de investigación es la obtención de imágenes axilares mediante proyecciones anteriores oblicuas, cuya principal ventaja sería identificar pacientes con afectación axilar en tumores invasivos de pequeño tamaño. En este sentido, Chiti y Col (176) han publicado los resultados de un estudio llevado a cabo en enfermas con cáncer de mama en las que tras la administración endovenosa de ^{99m}TC-hexa-2-methoxy-isobutil-isonitrilo, se realizaba una gammagrafía a nivel axilar. La técnica identificó correctamente metástasis ganglionares en 9 de 11 pacientes con afectación axilar demostrada en el VA. Los autores concluyen que dicha técnica puede ser utilizada como valoración preoperatoria para la afectación axilar, permitiendo la omisión de una linfadenectomía innecesaria.

Otra vía de investigación es la propuesta por Galimberti y Col (177) mediante la administración de ^{99m}TC para la localización pre e intraoperatoria de lesiones no palpables, y en donde han destacado su seguridad y precisión anatómica que permite una exéresis quirúrgica más económica.

3. Resonancia nuclear magnética (RNM): los cánceres de mama son hiporresonantes respecto al tejido mamario normal, a la grasa y a zonas de necróticas, lo que permite identificarlos en las imágenes T1. Aunque inicialmente la especificidad de esta técnica era baja, la administración de gadolinio-DTPA como contraste, ha incrementado la utilidad de la RNM en el diagnóstico de lesiones no palpables de mama. La velocidad de adquisición del contraste por parte de la célula tumoral es directamente proporcional al flujo de sangre, incrementado en las mismas por la angiogénesis. La utilización de esta técnica con contraste en un estudio inicial de Giles y Col (178) demostró una sensibilidad para el diagnóstico de malignidad en lesiones no palpables del 95% con una especificidad del 53%, muy similar al reciente estudio multicéntrico efectuado por los mismos autores (179), en el que la sensibilidad-especificidad de la técnica fue del 89 y 60%, respectivamente. Pese a esta buena sensibilidad, su aplicación clínica todavía es incierta debido a su baja especificidad, su elevado coste, la complejidad del estudio y la ausencia de ventajas sobre otras técnicas (180). La Tabla VII resume los índices de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de malignidad de la mamografía, escintimamografía y RNM.

Tabla VII
Sensibilidad y especificidad para el cáncer de mama de distintas pruebas diagnósticas

METODO DIAGNÓSTICO (Referencia)	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Mamografía (166)		
- 30-39 años	77	95
- 40-49 años	86	93
- 50-59 años	93	92
- 60-69 años	94	92
- > 70 años		
Escintomamografía (174)		
- Talio-201	80-96	91-94
- Tecnecio-99m	83-94	88-94
Resonancia Nuclear Magnética (180)	89-100	50-60

Tomado de Knutzen y Col (160).

4. Biopsia estereotáxica: esta técnica fue inicialmente desarrollada en Suecia en 1974, utilizando una aguja fina para aspiración citológica. Debido a los resultados poco satisfactorios con la misma, posteriormente se emplearon agujas más gruesas y largas con objeto de extraer una muestra de mejor calidad para el estudio histológico lo que, junto a una mayor experiencia de los radiólogos, ha permitido que esta técnica sea válida para la biopsia de masas no palpables o microcalcificaciones. Esta técnica ofrece ventajas sobre la biopsia quirúrgica: no deja herida, es de fácil y rápida ejecución, es más barata y presenta menos complicaciones (181). Cuando se relaciona la sensibilidad y especificidad de esta técnica con la biopsia quirúrgica se demuestra una concordancia del 96% para las lesiones benignas y del 83% para las malignas, siendo la sensibilidad global de la técnica para las lesiones malignas del 85% (182). El estudio de Dahlstrom y Col (183), analizó el valor de esta técnica en las lesiones malignas demostrando una concordancia del 96% para el grupo global de lesiones invasivas y no invasivas y del 78% para los cánceres. Cuando se analizó el grado histológico de las neoplasias invasivas se apreció una subestimación del mismo en el 31% de los casos, lo cual constituye una limitación de la técnica. Así mismo, la incapacidad para diferenciar claramente la hiperplasia ductal atípica de un carcinoma invasor obliga a la realización de una biopsia excisional en estas pacientes. Las principales complicaciones son la hemorragia, que acontece en el 1% de las pacientes y puede conducir a la formación de un hematoma mamario, y la siembra neoplásica en el trayecto de la aguja, situación excepcional que se estima puede suceder en el 0,005% de los casos (160).

Existen dos grupos de pacientes que se ven favorecidas por esta técnica. Un primer grupo lo

constituyen aquellas pacientes con una imagen mamográfica de baja sospecha que a menudo se asocia a benignidad y en las cuales se evita la realización de una biopsia abierta. El segundo grupo, corresponde a aquellas mujeres con una lesión mamográfica sospechosa de malignidad, especialmente una masa espiculada con microcalcificaciones. En estas pacientes, cualquier procedimiento que permita establecer un tratamiento quirúrgico definitivo sin la necesidad de una biopsia, puede ser útil. Sin embargo, Wallace y Col (181) creen que en este grupo debe consultarse a la enferma su preferencia para la técncia quirúrgica a realizar, cirugía conservadora o mastectomía. Así, si la paciente expresa su preferencia hacia una cirugía conservadora sería más apropiado la realización directa de una biopsia abierta con estudio en fresco para posteriormente realizar el vaciamiento axilar. En caso de preferir la mastectomía, puede ser sometida a una biopsia estereotáxica y, si es positiva, procederse a la ablación mamaria.

G. <u>Factores pronósticos del CINP</u>

1. Presentación clínica: *"... El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama antes de que sea palpable es el mejor método para controlar esta enfermedad en el momento actual ..."*. Esta es la conclusión final de Letton y Col (132), tras efectuar un estudio a 20 años en un programa de screening para cáncer de mama llevado a cabo en el Centro Médico Baptista de Georgia. En el mismo, se demostró que la supervivencia a 20 años era significativamente mejor en el grupo de CINP (86%) que en los CIP (78%). De esta forma, el hecho de que el tumor no sea palpable mejora el pronóstico general de las pacientes ya que, indirectamente, se relaciona con otros factores de gran peso pronóstico (tamaño tumoral e invasión axilar) al tratarse de neoplasias de pequeño tamaño y mínima afectación axilar.

2. Tamaño tumoral: al igual que en el CIP, la mayoría de los estudios apuntan al tamaño tumoral, junto a la afectación axilar, como los factores pronósticos más relevantes de cara a la supervivencia y tiempo libre de enfermedad. La importancia del tamaño tumoral como factor pronóstico se acentúa en el CINP si tenemos en cuenta el volumen tridimensional ya que, al comparar un tumor de 2 cm con otro de 0,5 cm, obtendremos que el primero es 64 veces mayor que el segundo (140). Tinnemans y Col (51) han comunicado una superviencia a 10 años del 71% y 90% en tumores mayores de 10 mm y menores de 5 mm, respectivamente. La conclusión de los autores es que el pronóstico del CINP es bueno siempre que los tumores sean menores de 10 mm y no tengan afectación axilar. Sin embargo, esta generalización es insuficiente a la hora de seleccionar aquellas

enfermas con elevado riesgo de metástasis que, por lo tanto, se beneficiarán de quimioterapia adyuvante.

Seidman y Col (140) han llamado la atención sobre una adecuada medición del tamaño tumoral en aquellos casos con un componente intraductal extenso. En su estudio valoraron la afectación axilar según las dimensiones del tumor primario, encontrando una mayor proporción de metástasis axilares cuando sólo se valoraba el componente invasor aislado que cuando se cuantificaba junto al componente *in situ*. Por lo tanto, para establecer un adecuado pronóstico en el CINP debe establecerse el tamaño tumoral atendiendo únicamente al componente invasor sin tener en cuenta el componente intraductal.

3. Afectación ganglionar axilar: el estudio histológico simple de los ganglios axilares constituye otro de los factores más relevantes en el pronóstico de las pacientes con CINP cuya supervivencia a cinco años oscila entre el 80% y 92% según existan o no metástasis axilares, respectivamente (51). Sin embargo, Cady y Col (4) han resaltado la influencia que en la incidencia de positividades axilares tienen un adecuado y minucioso examen histológico ganglionar. Así, con la realización de múltiples secciones y el empleo de técnicas inmunohistoquímicas en los ganglios analizados se incrementa sustancialmente la proporción de enfermas axila-positivas, probablemente en un 35-50% de los casos axila-negativas. La mayoría de estas nuevas *"positividades axilares"* consisten en micrometástasis (menores de 2 mm) cuyo valor pronóstico es controvertido y hace necesario nuevos estudios a largo plazo.

Es llamativo que en algunos estudios la afectación axilar no se comporte como factor pronóstico. La principal razón es el efecto que la quimioterapia adyuvante tiene en pacientes axila-positivas al incrementar los períodos libres de enfermedad y situarlos próximos al de las enfermas axila-negativas. Este efecto distorsionador ha sido reconocido por Stierer y Col (71), al incluir en su estudio pacientes axila-positivas con CINP a las cuales se les administró quimioterapia adyuvante.

4. Grado histológico y nuclear: el estudio de Stierer y Col (71) demuestra una relación entre el grado histológico y nuclear con la superviencia y los períodos libres de enfermedad. Tras analizar 138 pacientes con tumores menores de 10 mm observaron una supervivencia media global del 251, 223 y 182 meses para las enfermas con tumores grado I, II y III, respectivamente. Así mismo, se obtuvieron supervivencias medias de 245, 244 y 153 meses en aquellas pacientes con tumores de

bajo, medio y alto grado nuclear. Los autores concluyen que el grado histológico y nuclear puede jugar un papel independiente en el pronóstico de estas pacientes, y ambos parámetros deberían incluirse en los criterios decisorios para la administración de quimio-radioterapia postoperatoria de tumores menores de 10 mm.

5. Receptores de estrógeno: los resultados de diferentes series han fallado para señalar al RE como factor pronóstico en tumores precoces (71). Este hecho, es un reflejo de la dificultad técnica existente en tumores no palpables de pequeño tamaño para la determinación de RE por la escasez de material histológico, lo cual limita la validez de los resultados y su interpretación.

6. Citometría de flujo: a pesar de la existencia de numerosos estudios sobre su papel pronóstico en el cáncer de mama no existe unanimidad en los resultados, ni estudios específicamente realizados en CINP. Al margen de las diferencias metodológicas, pueden existir situaciones de confusión derivadas de la propia técnica. Un ejemplo de ello pueden ser los falsos positivos en tumores supuestamente diploides en los que dicha situación puede estar enmascarada por una alteración cromosómica del tumor, de tal forma que una monosomía coexista con una trisomía equilibrando el ADN que, en su totalidad, parecería normal (184).

7. Erb-B2 y p53: los estudios disponibles sobre el papel pronóstico de estos parámetros corresponden todavía a tumores precoces en estadios I y II sin que se hayan publicado series relacionadas con CINP. Su interés radica en el papel pronóstico de estos parámetros en enfermas axila-negativas, un grupo de gran importancia en los CINP. Así, el estudio de Marks y Col (185) demostró que los tumores con mutación en la p53 (p+) tenían recurrencias más rápidas y frecuentes, independientemente del estado ganglionar. En el mismo estudio, se observó que la sobrexpresión del erb-B2 (H+) tenía un mayor peso pronóstico que la p53, sus riesgos eran aditivos y no eran influenciados por el estado ganglionar. La recurrencia en pacientes (p+H-) y (p-H+) fue del 24% y 41%, respectivamente, inferior al 60% registrado en aquellas (p+H+). Dado que este efecto aditivo es independiente del estado axilar, podría considerare un marcador para el tratamiento adyuvante en aquellas enfermas con CINP, en los que no se haya realizado LA, especialmente las (p+H+). La asociación entre el estado de la p53 y la respuesta al tamoxifeno (186) precisa de estudios más completos.

El estudio de Muss y Col (110) mostró que la sobrexpresión del c-erb-B2 es un marcador

útil para una buena respuesta a la quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida, doxorubicina y 5-FU por lo que deberá formar parte de un protocolo de identificación de aquellas pacientes seleccionadas para tratamiento quimioterápico con trasplante autólogo de médula.

8. Ki-67: el trabajo de Railo y Col (187) efectuado en enfermas con tumores menores de 2 cm y sin afectación axilar, demostró que una baja expresión del Ki-67, definido como una postividad menor del 10%, se relacionaba significativamente con períodos libres de enfermedad más prolongados. Los autores concluyen que la evaluación pronóstica de este grupo de enfermas con dicho anticuerpo monoclonal es buena.

9. Estudio de la adhesión celular: el CD44, receptor de superficie para el ácido hialourónico, constituye una familia de glicoproteínas de membrana ampliamente distribuidas que intervienen en la adhesión célula-célula y célula matriz extracelular. La isoforma CD4v5 se ha descrito en altas proporciones en carcinomas in situ e invasivos, asociándose a una peor supervivencia y a una mayor frecuencia de grados histológicos avanzados (188).

Recientemente, Lyzak y Col (189), han analizado la presencia de la proteína CD44 en CINP menores de 1 cm para conocer su valor pronóstico. Los autores demuestran que los valores de CD44 son un predictor de metástasis ganglionares, y su valores decrecen significativamente en las pacientes axila-positivas respecto a las axila-negativas constituyendo, no solo un parámetro de diferenciación celular, sino un nuevo indicador pronóstico.

La valoración global del pronóstico en una paciente con CINP debe integrar todos los factores pronósticos anteriormente mencionados con el objeto de evaluar el riesgo de recaída de la enfermedad y determinar el beneficio de una terapia adyuvante, tal como se ilustra en la Tabla VIII.

Tabla VIII

Valoración de la recurrencia sistémica según diferentes factores pronósticos

FACTOR DE RIESGO	RIESGO MÁS BAJO	RIESGO MÁS ALTO
Estado ganglionar axilar	Negativo	Positivo
Tipo histológico	Tubular, papilar, medular, coloide	Todos los demás
Receptores estrogénicos	Positivos	Negativos
Grado nuclear	Bueno	Malo
Grado histológico	Bien diferenciado	Mal diferenciado

Fracción de crecimiento	Baja	Alta
Contenido de ADN	Diploide	Aneuploide
Receptor EGF	Negativo	Positivo
Her-2/neu	Ausente	Presente
p53	Ausente	Presente
Catepsina D	Baja	Alta
Ki-67	<10%	>10%
CD44	Alto	Bajo
CD4v5	Bajo	Alto

Estas cuestiones ponen de manifiesto que el estudio actual de los factores pronósticos posee una validez para el global de pacientes, pero falla en la predicción individual. Una explicación a este hecho es que la práctica totalidad de factores pronósticos se relacionan con los datos obtenidos del tumor, ya sean morfológicos, cinéticos o genéticos, sin que hasta el momento tengamos en cuenta aquellos factores relacionados con la respuesta del huésped a la neoplasia, probablemente una circunstancia que nos permitiría la elaboración de un pronóstico individual. Por ello, este enfoque puramente "celular" resulta insuficiente a la hora de la individualización pronóstica lo que explicaría que tumores con células idénticas, morfológica y funcionalmente, tuvieran una evolución distinta. Se hace necesario, por lo tanto, la introducción de aquellos factores pronósticos derivados de la situación inmunológica de la paciente, mediante el estudio de las inmunoglobulinas y de las poblaciones celulares.

G. Tratamiento del CINP

1. Tratamiento Quirúrgico

a) Biopsia guiada por arpón: por definición, el CINP no puede ser detectado a la palpación, por lo que precisa una localización radiológica previa a su biopsia. Esta técnica constituye una de las principales modificaciones en la conducta quirúrgica, y su apredizaje es indispensable debido al paulatino incremento de las lesiones no palpables de mama. Como toda técnica quirúrgica, presenta unos principios básicos que permiten su optimización de cara a la obtención del material histólogico. Entre ellos se deben destacar los siguientes:

- *Anestesia local:* la mayoría de las pacientes son subsidiarias de una biopsia bajo anestesia local a través de un modelo de cirugía ambulatoria sin ingreso. La infiltración con bupivacaina al 0,5% con vasoconstrictor (epinefrina,1:200.000) permite una adecuada anestesia del campo quirúrgico y un buen control del sangrado.

- *Incisión:* debe ser central y circular, atendiendo a las líneas de Langers, y que pueda ser incluida en los límites de una posible mastectomía posterior. La técnica de elección, desde el punto de vista estético, es la realización de una incisión periareolar con tunelización hasta la entrada del arpón, aunque ello requiere un mayor entrenamiento y experiencia (190,191).

-*Orientación de la pieza quirúrgica:* no es necesaria en aquellos casos en los que la lesión mamaria se hace palpable o visible en la intervención, permitiendo una resección segura y una adecuada valoración de bordes. Sin embargo, en otras ocasiones la lesión no es palpable o, si lo es, es altamente sospechosa de malignidad con lo cual es interesante el marcaje de los bordes para conocer si están libres de tumor. La aplicación de grapas, suturas anudadas y colorantes han sido los métodos más empleados (141).

b) Cirugía de rescate: los CINP son el paradigma para la realización de una cirugía conservadora, ya que la mayoría son tumores menores de un centímetro. El planteamiento de una cirugía de rescate dependerá, principalmente, de la disponibilidad de bordes libres de tumor, confirmados microscópicamente, lo que garantiza una disminución de masa tumoral residual en el lecho quirúrgico. En caso de no disponer de esta seguridad, está indicada una cirugía de rescate

encaminada a la resección del tejido mamario adyacente, mediante una ablación local, o del cuadrante afectado, mediante una cuadrantectomía. En ambos casos, la aplicación de radioterapia postoperatoria controlará la enfermedad residual microscópica y garantizará una mínima incidencia de recidivas locoregionales. En la experiencia de Tafra y Col (152), esta incidencia de recidivas fue del 8%, similar a la de la cirugía conservadora en tumores palpables, y se asoció con neoplasias que originalmente presentaron microcalcificaciones.

En otros casos, la existencia de lesiones multifocales, un componente intracanalicular extenso o la propia negativa de la enferma a la conservación de la mama, indicarán la realización de una mastectomía en la que la preservación de los pectorales es mandatoria para permitir una reconstrucción posterior.

c) <u>Linfadenectomía axilar (LA)</u>: actualmente constituye el tema más controvertido en el manejo quirúrgico de los CINP de mama. Esta discusión se resume en dos puntos:

1 - La necesidad o no de realizar LA.

2 - La extensión de la LA en aquellos casos en los que esté indicado.

El beneficio del LA es triple: informa sobre el pronóstico de la paciente, es un criterio para la terapia adyuvante y facilita el control regional de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con CINP son axila-negativa con lo cual sabemos de antemano que serán mujeres con buen pronóstico, que posiblemente no precisen una terapia adyuvante y en los que el control regional del proceso está garantizado. Si a esto se añade que en las pacientes axila-negativas, las características biológicas del tumor pueden ser útiles en la indicación de una terapia adyuvante, nos encontramos que la LA en estas pacientes puede ser menos beneficiosa que en el resto de enfermas con cáncer de mama. En contra de estos beneficios, están su morbilidad asociada (edema de miembro, parestesias nerviosas, motilidad dificultada) y el gasto sanitario añadido (ingreso hospitalario, anestesia general).

Aunque desde principios de los años noventa se han planteado diferentes alternativas a la LA clásica, actualmente no existe un consenso debido, en gran parte, a la falta de estudios prospectivos que aclaren dicha problemática. Las tres opciones planteadas han sido la supresión de la LA en las pacientes con CINP, la optimización de nuevas técnicas de muestreo axilar y la LA selectiva, siendo esta última opción la que ha generado un mayor volumen de bibliografía. No se

comentarán aquí otras opciones recientes a la LA, como la linfadenectomía axilar endoscópica tras liposucción (192), que constituye una opción poco extendida y cuya validez oncológica es más que discutible.

c1. Cirugía conservadora sin vaciamiento axilar

Cuando se analiza la utilidad de la LA en la paciente con cáncer de mama, existen diferentes situaciones dependiendo de la existencia o no de compromiso axilar, tal como se plantea en la Figura 4.

	LINFADENECTOMIA	**NO LINFADENECTOMIA**
GANGLIOS NEGATIVOS	- *Repercusión local:* * Ninguna. - *Repercusión sistémica*: * Ninguna.	- *Repercusión local:* * Ninguna. - *Repercusión sistémica:* * Ninguna.
GANGLIOS POSITIVOS	- *Repercusión local:* * Ninguna si son extirpados todos los ganglios afectados. - *Repercusión sistémica:* * Ninguna si se realiza terapia adyuvante.	- *Repercusión local:* * Incremento del fracaso regional. - *Repercusión sistémica*: * Incremento del fracaso sistémico.

Figura 4 : repercusiones de la práctica o no de cirugía axilar en pacientes con cáncer de mama.

El grupo más controvertido corresponde a aquellas pacientes con invasión ganglionar y en los que no se realiza LA, debido a que las mismas presentan una mayor incidencia de recaída local y/o sistémica. Esta problemática ha sido abordada por diferentes estudios y así, las revisiones bibliográficas de Recht y Col (193,194) en enfermas sin afectación clínica axilar, demostraron que la recidiva axilar se incrementaba en aquellas pacientes sin tratamiento axilar (19-37%) respecto a las que eran sometidas a una LA (1%). Un estudio previo de los mismos autores (137) en pacientes en estadio I-II demostró un mayor fracaso axilar en aquellas en las que sólo se efectuó radioterapia en mama y/o cadena supraclavicular (2,1%), respecto a aquellas en las que se irradió mama, axila y

cadena supraclavicular (0,9%). Los estudios de Haffty y Col (195,196) realizados en pacientes con cirugía conservadora sin LA y con irradiación axilar, mostraron un fracaso axilar del 3 y 5% para los estadios I y II, respectivamente. Los autores concluyen que, para casos seleccionados, como la ausencia de adenopatías clínicas y la falta de importancia de la LA en la decisión de terapia adyuvante, la lumpectomía e irradiación axilar proporciona un adecuado control loco-regional de las enfermas, teniendo en cuenta que la administración de terapia sistémica conlleva una disminución del fracaso axilar. Actualmente, la mayoría de los equipos no irradian la axila de forma sistemática salvo que el estudio patológico de la grasa axilar demuestre rotura de la cápsula ganglionar o existan más de 10 ganglios afectados.

El grupo de Wazer y Col (197), valoró la cirugía conservadora sin LA en pacientes ancianas con axila clínicamente negativa y en donde se realizó radioterapia axilar y hormonoterapia. El estudio actuarial a 8 años demostró un control axilar y mamario del 100% y 92,5%, respectivamente, lo cual supone un control loco-regional adecuado en estas pacientes con una mínima morbi-mortalidad.

Por contra, el estudio de Cabanes y Col (136) mostró diferencias en la supervivencia cuando se compararon pacientes con tumores menores de 3 cm a las cuales se les practicó o no LA. Así, la supervivencia a 5 años fue significativamente mayor en aquellas donde se realizó LA, mientras que la recaída axilar lo fue en aquellas donde el mismo no se realizó. Los autores concluyen que la LA está justificada en el tratamiento de tumores pequeños, aunque el incremento en la supervivencia podría estar relacionado con una mayor indicación de tratamiento adyuvante en pacientes con LA.

Finalmente, Cady y Col (198) trataron 72 pacientes con tumores menores de 1 cm con excisión aislada o asociada a radioterapia. Los autores concluyeron que la incidencia del fallo regional y a distancia no se incrementó con la eliminación de la LA. La recurrencia axilar fue del 4,2% durante un seguimiento medio de 4 años, aunque existieron diferencias significativas entre las enfermas con y sin radioterapia, 2% y 15% respectivamente.

c2. Biopsia selectiva del ganglio axilar centinela.

Esta técnica ha sido impulsada por Giuliano y Col con el objeto de obviar la LA sistemática. Tras la inyección de colorante en el tumor o cercanías, se procede a la búsqueda visual del ganglio centinela axilar, aquel que situado en el nivel I recibe en primera instancia el drenaje linfático mamario, para ser enviado a estudio histopatológico intraoperatorio. En su primer estudio (199), los autores demostraron que el muestreo linfático mediante esta técnica podía predecir el *status* axilar de la paciente. Posteriormente, en un segundo estudio (200), se procedió a una determinación inmunohistoquímica para citoqueratinas en aquellos ganglios centinelas cuyo estudio con hematoxilina-eosina había sido negativo, con el objeto de diagnosticar micrometástasis ganglionares (< 2 mm) y optimizar así el conocimiento sobre el *status* axilar. Los autores concluyen que este procedimiento es una técnica alternativa al VA rutinario, especialmente en aquellas pacientes con tumores menores de 2 cm y en ausencia de adenopatías clínicas. De esta forma, la ausencia de micrometástasis detectables con inmunohistoquímica en el ganglio centinela axilar se asocia a un pronóstico especialmente favorable con posibilidades de curación. Una variable metodológica a esta técnica es la comunicada recientemente por el grupo de Veronesi (201,202,203) en la que el marcaje del ganglio centinela se realiza mediante la inyección de ^{99m}Tc para, posteriormente, realizar la biopsia selectiva de dicho ganglio tras su identificación con un detector de emisión gamma. Los resultados y conclusiones finales son similares al grupo de Giuliano, pero destacó un valor predictivo del 100% en tumores menores de 1,5 cm. Sin embargo, exiten dos inconvenientes a este método; primero, existe un 17% de falsos negativos en la valoración patológica intraoperatoria del ganglio centinela que conlleva una reintervención posterior de la paciente; segundo, en un 2% de los cánceres de mama puede existir una afectación a saltos en los niveles axilares, con lo cual la ausencia de afectación del ganglio centinela no excluye afectación en niveles superiores. Esta última afirmación presenta una matización especial ya que, en general, no se cree que exista una invasión "a saltos" de los tres niveles axilares por lo que debe sospecharse un mal contaje ganglionar cuando la misma está presente.

Un procedimiento alternativo para la detección de metástasis axilares ha sido propuesto por Bonema y Col (204) mediante la utilización combinada de ecografía y aspiración con aguja fina. En su experiencia, la sensibilidad de la ecografía fue máxima (87%) cuando el tamaño fue utilizado como criterio de malignidad (ganglio > 5mm), pero su especificidad fue baja (56%). Cuando se visualizaron ganglios con patrón de malignidad (escasa ecogenicidad o poca homogeneidad) la

especificidad se incrementó al 95%. Por su parte, la aspiración con aguja fina guiada por ecografía tuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100%, detectando metástasis axilares en el 63% de las enfermas con ganglios positivos. Los autores concluyen que esta técnica es un procedimiento barato y seguro para identificar pacientes con ganglios positivos, dejando la posibilidad de otros métodos alternativos para aquellos casos en los que los hallazgos son negativos.

c3. Linfadenectomía axilar selectiva.

El reto quirúrgico actual está orientado a la LA selectiva en aquellas pacientes con alta probabilidad de metátasis ganglionares ya que, hasta el momento actual, no existe otro indicador pronóstico alternativo que sustituya la valoración ganglionar, independientemente de lo pequeño que sea el tumor. Los esfuerzos van encaminado a a sustituir el factor pronóstico "axila" por una combinación de "pequeños" factores pronósticos provenientes del estudio histológico del tumor primario. Sin embargo, esta opción puede no ser válida en tumores muy pequeños, ya que la existencia de escaso material histológico para su estudio puede dificultar la determinación de los receptores hormonales o la aneuploidía.

Los inconvenientes de no realizar la LA se pueden resumir en dos aspectos:

1 - La posibilidad de una recaída axilar futura.

2 - Pérdida de información sobre el estadiaje de la enfermedad, y por ello un falso negativo para la terapia adyuvante.

La primera cuestión puede ser afrontada mediante un vaciamiento selectivo en aquellas pacientes con adenopatías clínicas, lo que permite un control de la enfermedad a nivel axilar por encima del 95% a los 35 meses de seguimiento (205). En cuanto al segundo aspecto, podemos obtener un riesgo aproximado de afectación axilar mediante el estudio de algunas características tumorales, especialmente grado nuclear e invasión vascular/linfática, que permiten seleccionar un grupo de pacientes que se beneficiarán de terapia adyuvante, tal como se plantea en la Tabla IX. Además, existen grupos en donde la información axilar es claramente superada por las características clínicas e histológicas de la paciente, como el caso de mujeres postmenopáusicas con tumores RE+, en las que la administración de tamoxifeno constituye la mejor opción terapéutica, independientemente del estado ganglionar.

Debido a que el tamaño tumoral es el mayor factor de riesgo involucrado en la afectación axilar, el principal criterio utilizado por diferentes autores para la realización de un vaciamiento selectivo es la clasificación de los CINP según su tamaño, al cual se añaden otros criterios resultantes del estudio histológico, hormonal, citometría de flujo y oncogenes.

Tabla IX
Criterios para un vaciamiento axilar selectivo en pacientes con CINP

AUTOR. Año (referencia)	CRITERIO SELECTIVO
Walls. 1993 (147)	- T1a. - T1b. - T<3 cm con grado final I. - Existencia de microcalcificaciones intratumorales.
Ahlgren. 1994 (156)	- Axila clínicamente negativa, T1 (radioterapia en axila para tumores aneuploides y fase S aumentada)
Silverstein. 1994 (70)	- T1a, especialmente tumores diploides, fase S baja, grado nuclear bajo, RE+, RP+, Her-2/neu -, ausencia de invasión linfática.
LeBouëdec. 1996 (3)	- Tumores microinvasivos. - T1a.
Barth. 1997 (153)	- T1 postmenopáusicas RE+
Pandelidis. 1997 (154)	- T1a. - T1b bien diferenciados con RE+ y RP+.
Mustafa. 1997 (205)	- T1a de carcinomas no tubulares (medular y lobular). - T1a de bajo grado nuclear .

En el otro punto de discusión, el alcance de la LA, tampoco existe unanimidad de criterios. Debido a que la mayoría de las pacientes axila-positivas portadoras de un CINP no palpable sólo van a tener afectado un ganglio axilar, y excepcionalmente más de 10, Walls y Col (147) consideran que está justificado un muestreo axilar para la obtención de aproximadamente 10 ganglios, lo que correspondería a un vaciamiento del nivel I. Si existen criterios de riesgo en el estudio de la biología tumoral, podría indicarse el vaciamiento de los tres niveles a la espera de una mayor afectación axilar. Por contra, la experiencia de Tinnemans y Col (51) nos anima a lo contrario. En cuatro pacientes con tumores menores de 1 cm, se vieron afectados un ganglio axilar del nivel I en una enferma, dos pacientes tuvieron afectación del nivel II y una tuvo afectación del nivel III. Sobre estas bases, los autores concluyen que el vaciamiento de un sólo nivel es insuficiente y, por tanto, estaría indicada una LA completa de la axila. Otros estudios, como el de Schwartz y Col (206), han

demostrado que hasta un 37% de las enfermas axila-positivas con cánceres no palpables tienen afectados más de cuatro ganglios en el nivel I o afectación ganglionar de los niveles II y III.

2. Tratamiento Radioterápico

La técnica radioterápica es tan importante como la cirugía en la conservación de la mama, ya que tiene la responsabilidad de la curación loco-regional del proceso. La finalidad quirúrgica en el CINP es realizar una resección local del tumor con márgenes histológicos libres de enfermedad sin producir una deformidad importante que afecte a la estética final. Posteriormente, la radioterapia (RT) actuará sobre los focos neoplásicos residuales, que serán tanto más vulnerables a la radiación cuanto más pequeños sean.

a) Técnica radioterápica: la RT debe comenzar despues de la cirugía. La mama recibirá 60 grays (Gr) en seis semanas con telecesio o bien 50 Gr en cinco semanas con telecobalto, en cinco sesiones semanales a través de dos campos tangenciales. El lecho tumoral puede recibir una sobreimpresión localizada directa (*boost*) de 10 a 20 Gr, aunque no existe unanimidad sobre este aspecto (207,208). Puesto que la recidiva axilar es infrecuente despues de una adecuada disección de los niveles I y II, la irradiación rutinaria de la axila es innecesaria y probablemente incremente la morbilidad. No obstante, en pacientes con un compromiso axilar extenso y/o extensión extracapsular, o enfermas con manifiesta enfermedad residual, puede valorarse la posibilidad de irradiación con el objeto de asegurar el control local del proceso.

b) Sobrevida y recidiva loco-regional: en la experiencia de Leborgne (209) en el Hospital Pereira Rossel de Montevideo, la sobrevida libre de enfermedad en tumores T1N0 de pacientes en las que sólo se practicó RT sin cirugía fue del 73% y 68% a 5 y 10 años, respectivamente. En el grupo de cirugía conservadora y RT, los resultados se incrementaron al 88% y 88% a 5 y 10 años, respectivamente. Cuando se analizaron las recidivas locales a 10 años, fueron más frecuentes en el grupo de RT sin cirugía (32% para tumores T1) que en las pacientes sometidas a cirugía conservadora y RT (9% para T1 y 13% para T2). Las recidivas axilares para el mismo período de tiempo fueron del 1% y 3% para tumores T1 y T2, respectivamente. Los factores de riesgo involucrados en la aparición de las recidivas loco-regionales han sido la presencia de un componente intraductal predominante (más del 25% del tumor primario), carcinoma intraductal extenso fuera de los bordes del tumor y una edad inferior a 40 años.

c) Necesidad de radioterapia postoperatoria en el CINP: la combinación de cirugía conservadora y RT es el tratamiento de elección para la mayoría de las pacientes con cáncer de mama en estadio I y II. Sin embargo, persiste la controversia sobre la utilidad de la RT postoperatoria en pacientes con CINP a las cuales se les ha practicado una técnica conservadora. Diferentes estudios randomizados y prospectivos (210,211) han demostrado que la práctica de una cirugía conservadora aislada resulta en un mayor riesgo de fracaso local que cuando se practica cirugía conservadora y radioterapia postoperatoria. Sin embargo, estos estudios no valoran el papel que diferentes factores pueden tener en el desarrollo de una recurrencia, como la edad de la paciente, el tamaño tumoral, el componente intraductal, el estado axilar y los márgenes de resección quirúrgica. Si un estudio prospectivo demostrara la influencia de estos factores en el fracaso local podríamos plantear una RT postoperatoria selectiva en pacientes predominantemente postmenopáusicas, con pequeñas lesiones, sin componente intraductal asociado, sin invasión linfática y/o sanguínea y sin afectación ganglionar. Desgraciadamente no disponemos de estos estudios, siendo incierto el papel de la radioterapia en la cirugía conservadora del CINP y haciendo necesaria su aplicación en la mayoría de estas pacientes.

A la espera de estudios prospectivos más ámplios, deben diseñarse estudios pilotos prospectivos de cirugía conservadora sin RT en pacientes con CINP adecuadamente informadas sobre el riesgo de recurrencia local y, menos probable, fracaso sistémico tras la omisión de radioterapia postoperatoria. Al igual que el grupo de Recht y Houlihan (193), estos estudios deben iniciarse con pacientes postmenopáusicas en las cuales se realiza una resección local y la LA y posteriormente son tratadas con tamoxifén, ya que a priori se trata de un grupo de bajo riesgo para el fracaso local. Posteriormente se incluirían otros grupos, estrictamente definidos, y su comparación permitiría la obtención de conclusiones reales para la elaboración de protocolos.

3. Tratamiento Adyuvante

La líneas básicas del tratamiento adyuvante en pacientes con CINP son similares a las presentes en enfermas con cánceres palpables. Su indicación se establece en base a la afectación ganglionar axilar y al estado menstrual.

a) Pacientes axila-positivas: en las enfermas *premenopáusicas* los datos publicados demuestran

que la quimioterapia adyuvante conlleva un incremento significativo en la supervivencia libre de recidiva y una disminución significativa de la mortalidad, por lo que es el tratamiento sistémico de base para este grupo de pacientes. La supervivencia libre de recidiva a los 10 años ha sido del 38,5% en el grupo tratado, frente al 29,8% del grupo control, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa del 8,7%. Por su parte, la supervivencia global a 10 años tambien se vió influida por la terapia adyuvante al decrecer del 46,6% al 39,8% en pacientes tratadas y control, respectivamente (212). En definitiva, la poliquimioterapia adyuvante produce una reducción altamente significativa de un 28% en el riesgo anual, siendo el efecto superior en los primeros cinco años y una ausencia de efecto adicional significativo a partir de entonces.

En las pacientes *postmenopausicas* con RE+ el tamoxifeno es el tratamiento *standard* aunque algunas enfermas, especialmente aquellas con gran número de ganglios afectados, pueden beneficiarse de poliquimioterapia simultánea o secuencial. Por contra, en las pacientes RE- la quimioterapia adyuvante es el tratamiento básico mientras que la asociación de tamoxifeno está todavía a estudio en diferentes ensayos. En pacientes ancianas, o con mal estado general, que no soporten una toxicidad adicional, el tamoxifeno es una terapia válida ya que ha demostrado su eficacia en mujeres mayores de 70 años (212).

b) Pacientes axila-negativas: constituye el grupo más numeroso en pacientes con CINP y en el que se plantea la mayor problemática en la indicación de terapia adyuvante. Esta discusión se acentúa si tenemos en cuenta que precisamente aquellas pacientes con pequeña carga tumoral se beneficiarán en mayor grado que los cánceres palpables. El estudio de Rosen y Col (54) analizó pacientes con cáncer de mama T1N0M0 que no recibieron terapia adyuvante, y en donde el seguimiento medio fue de 18 años. Los autores identificaron un subgrupo con un pronóstico favorable que agrupaba a aquellas enfermas con tumores menores de 1 cm y cuya supervivencia a 20 años era del 86% y 96% para el carcinoma ductal infiltrante y lobulillar infiltrante, respectivamente. La conclusión de los autores es que dado el buen pronóstico de estas pacientes sin terapia adyuvante no se recomienda el uso rutinario de la misma en tumores menores de 1 cm sin invasión axilar. Por otro lado, Leitner y Col (213) estudiaron los predictores de recurrencia en pacientes axila-negativas con tumores menores de 1 cm encontrando que sólo la combinación de un pobre grado nuclear y la invasión linfática identificaba a un pequeño grupo de enfermas (10%) con un riesgo elevado de recaída y en donde la terapia adyuvante estaría indicada.

En líneas generales, en tumores menores de un centímetro no se recomienda tratamiento adyuvante, y cuando éste se realice debe ser hecho bajo estudio y formando parte de un protocolo multicéntrico. La Conferencia de Consenso celebrada en 1990 en Betheseda bajo el auspicio de los Institutos Nacionales de Salud (214), refrendó esta conclusión ya que en su recomendación número 6 expone que *"... pacientes con tumores menores o iguales a 1 cm tienen un excelente pronóstico y no requieren terapia adyuvante fuera de ensayos clínicos."* Aquellas enfermas con tumores no palpables mayores de 2 cm se beneficiarán de forma importante del tratamiento quimioterápico adyuvante. La indicación en pacientes con tamaños tumorales comprendidos entre 1 y 2 cm debe tener en cuenta la relación riesgo-beneficio a través del estudio de las características histológicas, hormonales, citometría de flujo y oncogenes del tumor primario, tal como se expone en la Figura 5.

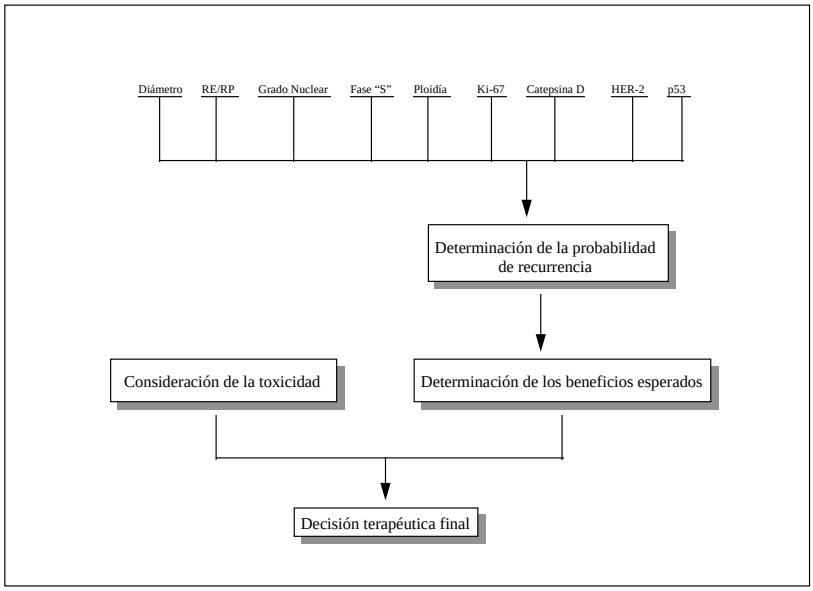


Figura 5
Factores pronósticos y tratamiento adyuvante. Tomado de Moreno Nogueira (215)

CAPITULO 3

PLANTEAMIENTO GENERAL Y OBJETIVOS

A. Planteamiento General

En la actualidad, cerca del 30% de los cánceres de mama son carcinomas invasivos no palpables (CINP) y constituyen, en la mayoría de los casos, un hallazgo fortuito durante un estudio mamográfico rutinario o durante un programa de screening para el cáncer de mama. Está proporción se incrementa en los grupos que participan en programas de detección precoz para el cáncer de mama pero existe el convencimiento de que en el futuro la mayoría de las pacientes con esta enfermedad serán diagnosticadas durante este período preclínico.

Esta nueva presentación clínica permite que la mayoría de las pacientes con CINP no tengan afectación ganglionar axilar debido a la precocidad del diagnóstico lo cual plantea una nueva estrategia terapéutica basada en tres importantes cuestiones:

1º. ¿Es necesaria la LA sistemática en las pacientes con CINP, pese a su escasa afectación ganglionar, o es posible plantear una LA selectiva únicamente en aquellas enfermas con elevado riesgo de metástasis axilar?.

2º. Si es posible esta LA selectiva, ¿cuáles son los criterios o factores de riesgo que permiten seleccionar las pacientes con CINP y con necesidad de una disección axilar?.

3º. Debido a que la mayoría de las pacientes con CINP de mama son axila-negativas, ¿cuáles son los factores pronósticos que permiten seleccionar aquellos casos con elevado riesgo de recaída sistémica y que, por lo tanto, se beneficiarían de una terapia adyuvante?.

Diversos autores han abordado esta problemática con análisis parciales de cada uno de los puntos anteriores sin que exista un estudio que permita abordar globalmente esta problemática, ni criterios uniformes para la resolución puntual de las anteriores cuestiones.

El presente estudio pretende analizar cada una de las cuestiones antes planteadas con el objeto de dar una respuesta a las mismas y permitir una actuación global en el manejo de los CINP de mama. Al mismo tiempo, se compararán estos resultados con los de un estudio paralelo en pacientes con carcinomas invasivos palpables (CIP) menores de 2 centímetros, que en la actualidad representan el grupo de pacientes con CIP de mejor pronóstico, para investigar la existencia de diferencias en su afectación axilar y factores pronósticos.

La etiología del cáncer de mama es multicausal y se desconoce el peso específico de cada uno de los factores en su desarrollo y evolución. Esta característica impide la utilización de un modelo causal *determinista* al no ser posible la medición exacta de la relación causa-efecto (216). Por ello, sustituiremos el método *determinista* de causalidad por un método *probabilístico* mediante el empleo de un análisis estadístico que nos permita relacionar variables-efecto con variables-causa. De esta forma, se intentará predecir la tendencia de la enfermedad a través de una estimación de probabilidad, sustituyendo la predicción individual por el concepto empírico e inductivo de *factor de riesgo*. Además, este método *probabilístico* nos posibilitará la creación de modelos matemáticos que analicen y predigan la relación entre diferentes variables, como es la estimación del riesgo de afectación axilar en pacientes con CINP a partir de sus variables clínicas y anatomopatológicas.

Para ello seguiremos la metódología investigadora expuesta en la Figura 6.

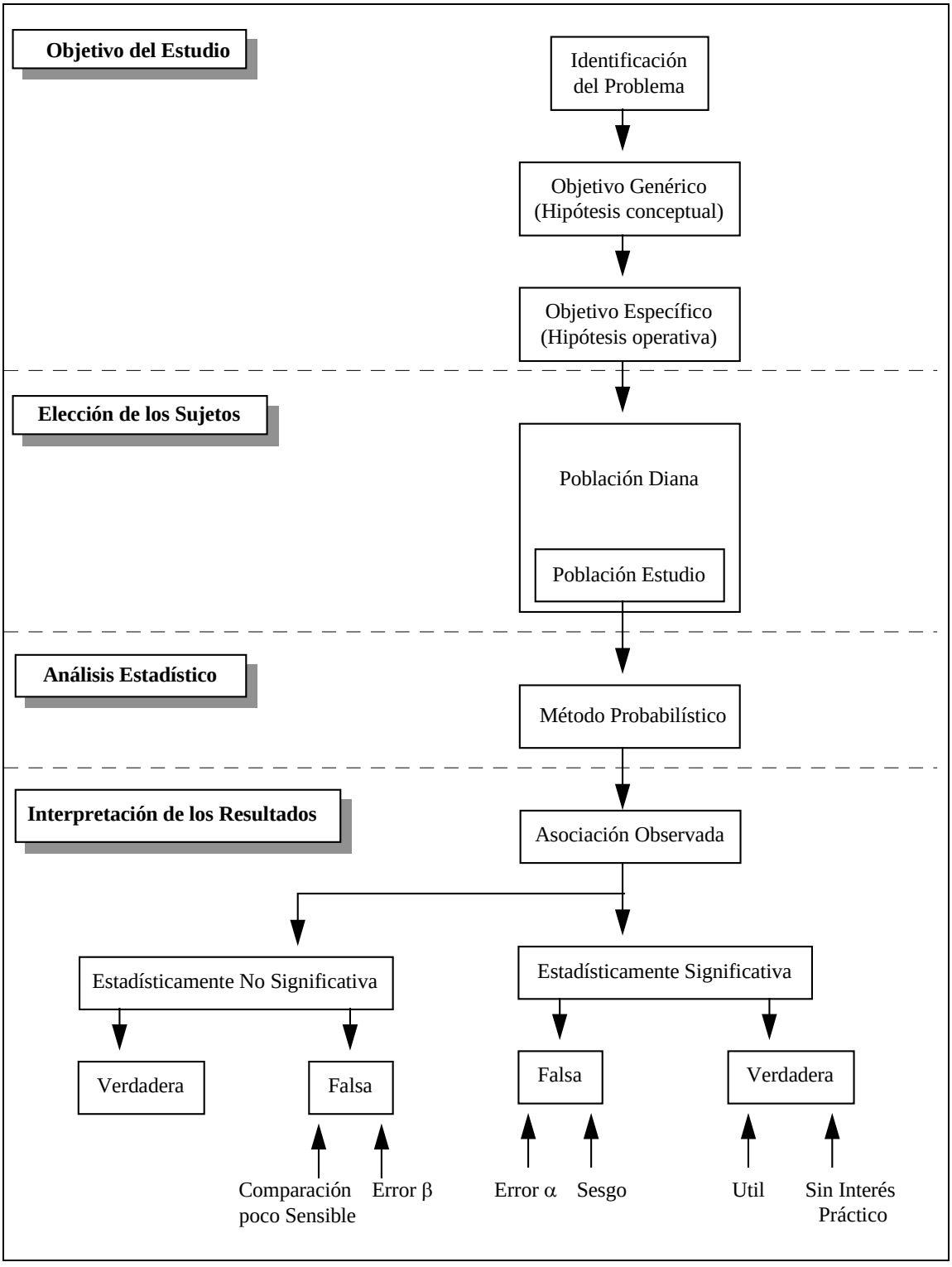


Figura 6: metodología investigadora. Modificado de Argimón y Col (217).

B. Objetivos

1º. Describir las características clínicas, anatomopatológicas y quirúrgicas de las pacientes con CINP y CIP menores de 2 cm.

2º. Estudiar los factores pronósticos en pacientes con CINP y CIP menores de 2 cm.

3º. Establecer los factores de riesgo para la afectación ganglionar axilar en pacientes con CINP.

4º. Analizar las indicaciones de una LA selectiva en pacientes con CINP.

5º. Elaborar las indicaciones de terapia sistémica adyuvante en pacientes con CINP.

6º. Comparar estos resultados con los obtenidos por otros autores y establecer conclusiones de utilidad práctica.

CAPITULO 4

MATERIAL Y METODOS

I. MATERIAL

A. MATERIAL CLINICO

Se efectúa una revisión de aquellas pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma infiltrante de mama intervenidas quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía General "A" del Hospital Juan Canalejo de La Coruña. La mayor parte de las pacientes corresponden al Area Sanitaria de La Coruña, una demarcación que comprende, aproximadamente, 550.000 habitantes. El estudio se inicia en Agosto de 1984 y se cierra en Septiembre de 1997 y los datos correspondiente al mismo se recogieron, inicialmente, en una base informática de datos a partir del programa dBASE IV® para, posteriormente, efectuar en 1994 un volcado de los mismos al programa estadístico SPSS®.

Todas las pacientes a estudio han sido derivadas desde la Consulta Externa del Servicio de Cirugía General "A". No obstante, desde Mayo de 1994 se han incorporado a la labor asistencial del Servicio pacientes remitidas desde el PGDPCM promovido por la Consellería de Saúde y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), constituyendo un volumen extra para este estudio.

Del grupo total de enfermas revisadas se han seleccionado aquellas con CIP iguales o menores a 2 cm y aquellos CINP conformando dos grupos comparativos:

- ***Grupo I:*** *carcinomas infiltrantes no palpables* (CINP). Para su definición se han tomado los criterios de Ciatto y Col (50) que incluye aquellos casos en donde *"... la exploración clínica mamaria fue normal incluso tras la repetición de la misma en el sitio exacto de la anomalía mamográfica..."*. Cuando estas lesiones fueron palpables y visibles tras su extración se determinó su diámetro máximo. El hecho de que un CINP fuese visible o palpable tras su excisión no modificó su estatus clínico de lesión no palpable. Si el CINP se mantenía invisible y no palpable en la pieza quirúrgica, su tamaño fue determinado usando una combinación de mediciones mamográficas y microscópicas. El diámetro máximo de los CINP fue determinado por una medición directa desde los cristales microscópicos mediante un cálculo del número de secciones seriadas en las cuales el tumor aparecía, teniendo en cuenta que dichas secciones se realizaron en intervalos de 2-3 mm.

- ***Grupo II***: *carcinomas infiltrantes palpables* (CIP) iguales o menores a 2 cm, con o sin afectación ganglionar axilar, e incluidos en la categoría T_1 de la UICC (49). Una lesión fue

catalogada como palpable si pudo ser detectada clínicamente por, al menos, un explorador en el preoperatorio. La medición de las lesiones palpables se realizó en su diámetro mayor. Cuando existía un componente intraductal, sólo se determinó el diámetro mayor del componente invasivo.

- Pacientes excluidas: se han excluido del presente estudio las siguientes enfermas:

- CIP mayores de 2 cm (T_2-T_3 de la clasificación de la UICC).
- Carcinomas ductales o lobulillares *in situ* (T_{is} de la clasificación de la UICC).
- Carcinomas infiltrantes de mama en donde el tumor primario no pudo ser valorado (T_x de la clasificación de la UICC).
- Carcinomas infiltrantes de mama sin evidencia del tumor primario (T_0 de la clasificación de la UICC).
- Carcinomas infiltrantes menores de 2 cm con extensión directa a pared costal o piel (T_4 de la clasificación de la UICC).
- Carcinomas infiltrantes menores de 2 cm tras la administración de quimioterapia neoadyuvante.
- Carcinomas infiltrantes de mama en varón.

B. MATERIAL INFORMATICO

Se ha utilizado un *hardware* constituido por un ordenador PC con microprocesador Intel 486sx a 25 megaherzios, memoria RAM de 8 Mb y disco duro de 120 Mb. El *software* ha estado constituido por:

- Procesador de textos: Microsoft Word 6.0 (Microsoft Corporation 1994®).
- Base de datos y paquete estadístico: SPSS para Windows versión 6.1.3 (SPSS Inc. 1995®).
- Gráficos: Microsoft Powerpoint 4.0 (Microsoft Corporation 1994®).

II. METODO

A. METODO CLINICO Y ANATOMOPATOLOGICO

Las pacientes incluidas en este estudio han sido valoradas y tratadas según los criterios expuestos en el *"Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama"* (referencia J.C. 169) elaborado conjuntamente por los Servicios de Anatomía Patológica, Cirugía General, Ginecología y Oncología Médica del Hospital Juan Canalejo junto con el Servicio de Radioterapia del Centro Oncológico de Galicia. Este protocolo incluye los siguientes apartados, tal como se exponen en las Tablas X-XVII.

Tabla X

HISTORIA CLINICA	
1. Identificación de la paciente.	- Nombre y apellidos - Edad y sexo. - Nº de historia clínica. - Dirección y teléfono.
2. Antecedentes.	- Familiares: cáncer de mama, otros. - Personales: patologías previas y actuales, medicación. - Gineco-obstréticos: edad menarquia, edad menopausia, tipo menstrual, nº hijos, fecha primer embarazo, lactancia, tratamiento anovulatorio, tratatamiento estrogénico, tratamiento hormonal, intervenciones ginecológicas. - Mamarios: traumatismos, mastitis, mastodinia, secrección por pezón, neoplasias benignas y malignas. - Exámenes practicados previamente: mamografías, cito-histología mamaria. - Tratamientos mamarios previos: tipo, fecha y resultados. - Enfermedad actual. - Motivo de consulta.
2. Exploración mamaria.	- Inspección: tamaño y simetría. - Areola-pezón: retracción, eczema, secrección, ulceración. - Piel: eritema, retracción, edema, infiltración, ulceración. - Nódulos: localización, tamaño, contorno, consistencia, fijación, calor, dolor. - Ganglios axilares: tamaño, fijación. - Otros ganglios. - Exploración sistémica de la paciente.
3. Estudios complementarios.	- Laboratorio: hemograma, SMA 30, CEA, Ca 15.3. - Radiológicos: Mamografía bilateral, ecografía mamaria, Rx tórax, ecografía hepática, gammagrafía ósea(*), TAC(&). - Cito-histología: PAAF, biopsia incisional, biopsia excisional. - Receptores hormonales: estrogénicos, progestágenos.

(*): se realizará ante la sospecha de metástasis óseas.
(&): se realizará estudio tomográfico cuando los hallazgos clínicos así lo indiquen.

Tabla XI

DATOS DE LA PIEZA QUIRURGICA	
1. Identificación de la paciente.	- Nombre y apellidos. - Número de historia. - Número de biopsia. - Fecha. - Médico de la paciente.
2. Datos de la intervención.	- Confirmación microscópica de malignidad: PAAF, biopsia por aguja, biopsia incisional, biopsia excisional, biopsia intraoperatoria. - Tipo de intervención: tumorectomía, mastectomía subcutánea, mastectomía total, mastectomía total más disección axilar, mastectomía segmentaria, mastectomía simple, mastectomía radical, otras.
3. Datos macroscópicos.	- Mama: medida, peso. - Pezón: erosión, retracción, inversión, otros. - Piel: cicatriz, incisión, retracción, ulceración, eritema, induración, otros. - Tumor: localización, tamaño, consistencia, color, otros. - Márgenes tumorales: expansivos, infiltrantes, mixtos. - Nódulos satélites: número, tamaño, localización. - Otras lesiones mamarias: quistes, otras. - Ganglios: localización, afectación y tamaño.
4. Datos microscópicos.	- Tipo histológico: intraductal, ductal infiltrante, lobulillar infiltrante, medular, tubular, secretor, inflamatorio, otros. - Grado cito-histológico: diferenciación tubular, grado nuclear, grado mitósico, grado final. - Invasión de vasos y nervios: venosos, linfáticos, perineural. - Piel: permeación linfática, infiltración directa. - Pezón: infiltración de epidermis, infiltración de ductus galactóforos. - Músculo: infiltración. - Márgenes tumorales: expansivos, infiltrantes, mixtos. - Respuesta inflamatoria: intensidad, célula predominante. - Ganglios: localización, nº global, nº metastatizados, tamaño metástasis, infiltración extraganglionar, hiperplasia sinusal, hiperplasia folicular. - Receptores estrogénicos: % células positivas, intensidad. - Receptores progestágenos: % células positivas, intensidad. - Diagnóstico final. - Fichado snomed.

Tabla XII

ESTADIAJE "TNM" (CLINICO)(*)	
T	**TUMOR PRIMARIO**
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma *"in situ"* o preinvasor (intraductal, lobulillar, enf. de Paget sin tumor adyacente demostrable).
T1	Tumor de 2 cm o menor en su dimensión máxima.
T1a	Tumor = ó < 0,5 cm en su dimensión máxima.
T1b	Tumor entre 0,6 y 1 cm en su dimensión máxima.
T1c	Tumor entre 1,1 y 2 cm en su dimensión máxima
T2	Tumor entre 2,1 y 5 cm en su dimensión máxima.
T2a	Sin fijación a fascia pectoral y/o músculo.
T2b	Fijado a fascia pectoral y/o músculo.
T3	Tumor de más de 5 cm en su dimensión máxima.
T3a	Sin fijación a fascia pectoral y/o músculo.
T3b	Fijado a fascia muscular y/o músculo.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a piel o a pared torácica.
T4a	Con fijación a pared torácica (costillas, músculos intercostales, músculo serrato anterior).
T4b	Con infiltración, edema o ulceración de la piel o presencia de nódulos cutáneos satélites.
T4c	Ambas situaciones.
T4d	Carcinoma inflamatorio.
N	**GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES (CLINICA)**
Nx	No se obtienen los datos suficientes para su valoración.
N0	No ganglios palpables.
N1	Ganglios movibles axilares homolaterales.
N2	Ganglios homolaterales axilares, fijos entre sí o a estructuras vecinas y considerados metastatizados (axila fija).
N3	Ganglios afectados en cadena mamaria interna homolateral.
M	**METASTASIS A DISTANCIA**
Mx	Falta de datos para su valoración.
M0	No hay evidencia de las mismas.
M1	Sí que hay evidencia de metástasis.

(*) Para el estadiaje de las pacientes se han empleado los criterios de la clasificación TNM de la UICC (49).

Tabla XIII

ESTADIAJE "TNM" (PATOLOGICO)(*)	
pT	**CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA TRAS ESTUDIO DE LA PIEZA**
	Igual a la clínica.
pN	**GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES TRAS ESTUDIO DE LA PIEZA**
pNx	Falta de datos suficientes para su valoración.
pN0	No evidencia de invasión de ganglios.
pN1	Metástasis en ganglios homolaterales móviles.
pN1a	Micrometástasis < 0,2 cm.
pN1b	Metástasis > 0,2 cm.
	i.: metástasis entre 0,2 y 2cm en 1 a 3 ganglios.
	ii.: metástasis entre 0,2 y 2 cm en > 4 ganglios.
	iii.: metástasis con rotura capsular y ganglios < 2 cm.
	iiii.: metástasis > 2 cm.
pN2	Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre sí o a estructuras vecinas.
pN3	Metástasis homolaterales en ganglios de mamaria interna.
pM	**METASTASIS A DISTANCIA**
	Igual a la clínica.

(*) Para el estadiaje de las pacientes se han empleado los criterios de la clasificación TNM de la UICC (49).

Tabla XIV

AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS(*)			
ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO IIa	T0,T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIa	T3	N1 N2	M0
	T0,T1,T2,	N2	M0
ESTADIO IIIb	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

(*) Para el estadiaje de las pacientes se han empleado los criterios de la clasificación TNM de la UICC (49).

Tabla XV

DETERMINACION DEL GRADO CITO-HISTOLÓGICO(*)		
ESTUDIO	**CRITERIO**	**PUNTUACION**
Formación de túbulos.	- > 75 % - 10-75% - < 10%	**1** **2** **3**
Pleomorfismo nuclear.	- Pequeño, regular, uniforme - Variación moderada en forma y tamaño - Marcada variación en forma y tamaño.	**1** **2** **3**
Contaje de mitosis (&).	- Diámetro del campo 0,59 mm/área de 0,274 mm^2: - 0-9. - 10-19. - > 20. - Diámetro del campo 0,44 mm/área de 0,152 mm^2: - 0-5. - 6-10. - > 11.	 **1** **2** **3** **1** **2** **3**
Puntuación total.	***- Grado I (Bien diferenciado).*** ***- Grado II (Moderadamente diferenciado).*** ***- Grado III (Pobremente diferenciado).***	***3-5*** ***6-7*** ***8-9***

(*): atendiendo a los criterios de Blomm y Richardson (218).
(&) Contaje de mitosis por 10 campos de gran aumento dependiendo del campo y área microscópica.

Tabla XVI

TRATAMIENTO ADYUVANTE		
ESTADO AXILAR	**PREMENOPAUSICA**	**POSTMENOPAUSICA**
Ganglios axilares positivos: - Receptores estrogénicos (+)	Quimioterapia(*).	Hormonoterapia(&). ¿Quimioterapia asociada?
- Receptores estrogénicos (-)	Quimioterapia.	Quimioterapia. ¿Hormonoterapia asociada?
Ganglios axilares negativos: - Pacientes de alto riesgo.	Quimioterapia.	Quimioterapia. ¿Hormonoterapia asociada?
- Pacientes de bajo riesgo.	¿Hormonoterapia?	Hormonoterapia.

(*) A comenzar 14 días despues de la intervención administrando CMF x 6 ciclos, salvo en determinados ensayos clínicos donde se seguirán otras opciones.
(&) A comenzar 14 días tras la intervención administrando tamoxifen 20 mgr./12-24 horas por vía oral de manera indefinida.

Tabla XVII

SEGUIMIENTO				
MESES	**EXAMEN CLINICO**	**SMA 30 HEMOGRAMA CEA, Ca 15.3**	**MAMOGRAFIA**	**OTROS(&)**
0	X	X	X	X
3				X
6	X	X		X
9				X
12	X	X	X	X
15				X
18	X	X		X
21				X
24	X	X	X	X
30	X	X		X
36	X	X	X	X
48	X	X	X	X
60	X	X	X	X
72	X	X	X	X
84	X	X	X	X
96	X	X	X	X
108	X	X	X	X
120	X	X	X	X

(&) se llevarán a cabo investigaciones para descartar metástasis óseas, hepáticas, pulmonares, cerebrales y otras, mediante las oportunas exploraciones, cuando los datos clínicos y/o de laboratorio lo hagan sospechar.

B. METODO QUIRURGICO

Grupo I: la mayoría de las pacientes con CINP han sido biopsiadas en la Unidad de Cirugía Sin Ingreso (UCSI) del Complexo Hospitalario Juan Canalejo para, posteriormente, realizarse la cirugía oncológica definitiva bajo anestesia general en un quirófano central. Previamente a la inauguración de esta Unidad en 1993, las pacientes eran biopsiadas bajo anestesia local en un quirófano habilitado a tales efectos y excepcionalmente fueron intervenidas bajo anestesia general en un quirófano central. La figura 7 refleja el manejo de estas pacientes y sus especímenes patológicos.

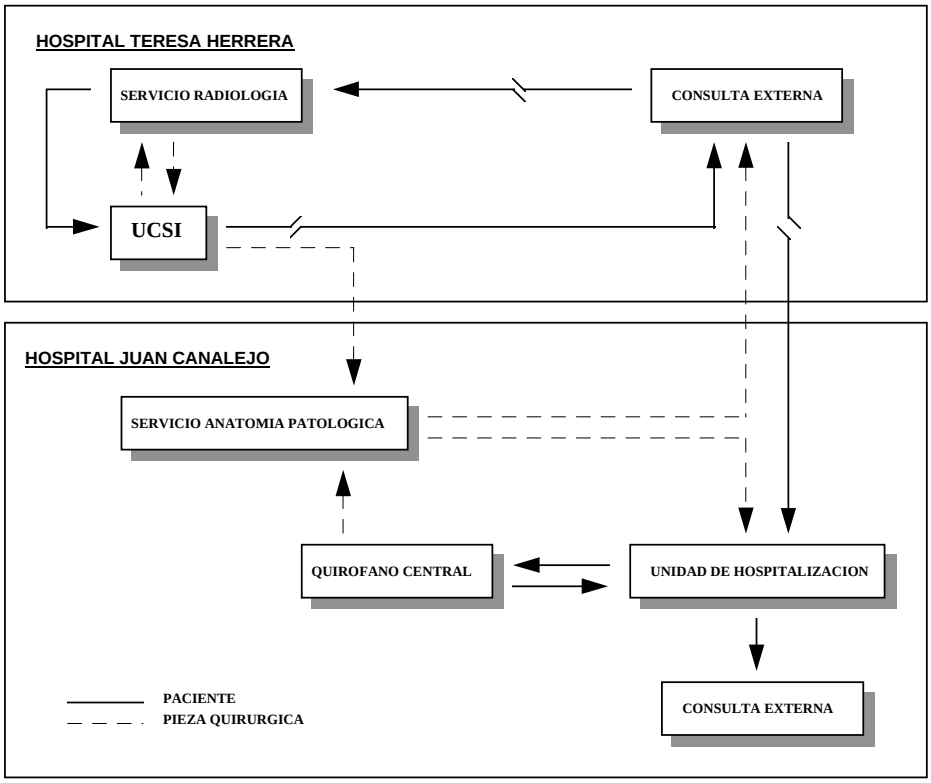


Figura 7
Manejo de las pacientes y piezas quirúrgicas en las pacientes del Grupo I.

Para la biopsia de las lesiones sospechosas se realizó el siguiente protocolo:

- localización radiológica de la lesión mediante un arpón metálico de Hawkin en el Servicio de Radiología del Hospital Teresa Herrera.

- una vez localizada la lesión y con la enferma en quirófano, se procedía a la infiltración del campo con bupivacaina al 0,5% con vasoconstrictor (epinefrina, 1:200.000). Durante el último año se ha empleado una solución con 75 cc de suero fisiológico, dos ampollas de mepivacaína al 2%, una ampolla de adrenalina (0,5 mg% de epinefrina) y media ampolla de bicarbonato sódico.

- tras la incisión, generalmente periareolar, se realizaba la disección de la pieza y su envío, junto con la guía metálica, al Servicio de Radiología para comprobar la extracción de dicha lesión. Si se confirmaba la inclusión de la misma en la pieza quirúrgica, se procedía al cierre de la herida y colocación de un drenaje de goma. En caso contrario, se realizaba una nueva exéresis en la zona sospechosa y se enviaba nuevamente al Servicio de Radiología. Si en esta segunda muestra no se incluía la lesión sospechosa, se procedía a una nueva localización radiológica.

Tras el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma infiltrante se procedía a una segunda intervención en el quirófano nº 1 de la 6ª planta del Hospital Juan Canalejo, esta vez bajo anestesia general y con el ingreso de la paciente en la Unidad de Hospitalización del Servicio de Cirugía General “A”, procediéndose del siguiente modo:

- cuando en el estudio anatomopatológico existían datos de enfermedad residual se realizaba una cirugía de rescate en el lecho tumoral con confirmación histológica intraoperatoria de los bordes quirúrgicos. La conservación mamaria debía cumplir los criterios expuestos en la Tabla XVIII; en caso contrario se procedía a la realización de una mastectomía.

- una vez realizada la cirugía mamaria, se procedía a una LA de los tres niveles con preservación de los nervios torácico largo y del dorsal ancho.

Grupo II: las pacientes con tumores palpables menores de 2 cm fueron valoradas quirúrgicamente para la indicación de cirugía conservadora o mastectomía según los criterios antes mencionados (Tabla XVIII).

Tabla XVIII

CRITERIOS PARA LA CONSERVACION MAMARIA
- Tumores menores de 4 cm.
- Adecuada relación mama/tumor.
- Ausencia de lesiones multifocales.
- Ausencia de datos clínicos de crecimiento rápido.
- Ausencia de contraindicación para radioterapia postoperatoria.
- Posibilidad de un adecuado seguimiento postoperatorio.

Durante los primeros años del estudio, hasta 1989, la técncia conservadora de elección fue la cuadrantectomía con vaciamiento axilar a través de la misma incisión cuando el tumor se localizaba en el cuadrante superoexterno. Posteriormente, se realizó tumorectomía simple de la lesión con bordes de seguridad de al menos 2 cm, procediendose a la confirmación histológica intraoperatoria de malignidad y ausencia de afectación de los bordes quirúrgicos. En caso de afectación de algún borde se realizaba una cirugía de rescate con nueva confirmación histológica. Mediante otra incisión axilar se procedía al vaciamiento de los tres niveles axilares con preservación de los nervios torácico largo y del dorsal ancho. Algunas pacientes de edad avanzada, o con mal estado general (ASA III-IV), fueron tributarias de una tumorectomía con amplios bordes de seguridad, generalmente bajo anestesia local y sin LA.

Cuando se optó por una técnica de mastectomía, ésta consistió en una extirpación total del tejido mamario y de las fascias pectorales conservando ambos músculos (tipo Auschinclos), previa biopsia intraoperatoria de malignidad. La LA se realizó a través de la misma incisión y en los términos antes mencionados.

C. METODO RADIOTERAPICO

La RT postoperatoria ha sido realizada en el Centro Oncológico de Galicia *"José Antonio Quiroga y Piñeyro"* a donde fueron remitidas todas pacientes del grupo I y II con conservación mamaria y en las cuales el tratamiento radioterápico se inició antes del primer mes tras la cirugía, una vez lograda la cicatrización de la herida, mediante una fuente externa de Co^{60}. Se administraron de 4,5 a 5 Gy en veinte a veinticinco sesiones, cinco veces por semana, con sobreimpresión del lecho tumoral con 1 Gy. La irradiación de los territorios linfáticos sólo se llevó a cabo en la cadena mamaria interna cuando el tumor se localizaba en cuadrantes internos, sin que en ningún caso se irradiara la axila.

La RT postoperatoria fue excepcional en las pacientes mastectomizadas salvo en aquellas en donde el vaciamiento axilar demostró más de 10 ganglios axilares afectados.

D. METODO ANESTESICO

1. Pacientes sometidas a anestesia general en el quirófano central

a) Consulta de anestesia

- Historial clínico:
    - Antecedentes personales.
    - Historial de alergias.
    - Historial de abuso de tabaco, drogas o alcohol.
    - Enfermedades e intervenciones previas.
    - Enfermedades actuales.
    - Tratamiento médico habitual.
- Exploración física completa.
- Registro de peso, altura, frecuencia cardiaca y tensión arterial basal.
- Revisión del estudio preoperatorio habitual:
    - Hemograma.
    - Estudio de coagulación.
    - Bioquímica de sangre e iones.
    - Electrocardiograma.
    - Rx de tórax.
- Solicitud de nuevos estudios en función de la patología asociada.
- Valoración del riesgo anestésico (grados I-IV) según la Clasificación de la ASA.
- Pauta de premedicación:
    - Mantenimiento hasta la mañana de la intervención de los fármacos antihipertensivos, antianginosos, anticomiciales o broncodilatadores.
    - Ansiolítico: Orfidal®, 1 comprimido vía oral la noche anterior y/o mañana de la intervención
- Firma del consentimiento informado para la anestesia.

b) Periodo intraoperatorio

- Verificación del correcto funcionamiento del aparataje de anestesia.
- Revisión de la historia de la consulta de preanestesia.
- Comprobación de la toma de la premedicación y del cumplimiento del periodo de ayuno.
- Confirmación de la reserva de sangre.
- Preparación de fármacos.
- Monitorización:
    - Electrocardiograma continuo (electrodos en espalda).
    - Tensión arterial incruenta.
    - Pulsioximetría.
    - Capnografía.
    - Estimulador de nervio periférico para monitorización del grado de relajación.
- Canalización de vía venosa periférica para la administración de anestésicos y fluidos intravenosos:
    - Abocath® nº 18-16 en brazo contrario al de la mama a intervenir.
- Colocación de la paciente:
    - Decúbito supino.
    - Brazo del lado a intervenir elevado.
- Fase de preinducción anestésica:
    - Dormicum® (0,05 mg/Kg) y/o Fentanest® (3-5 microgramos/Kg) por vía Iv.
    - O_2 al 100% mediante mascarilla facial.
- Fase de inducción de la anestesia general balanceada:
    - Fármacos inductores del sueño:
        *Pentotal® al 2,5% (4-5 mg/Kg).
        *Propofol® (2 mg/Kg).
        *Etomidato® (0,2 mg/Kg).
    - Relajante muscular para facilitar la maniobra de intubación orotraqueal a dosis de dos veces la DE 95 (dosis eficaz en el 95% de los pacientes):
        *Succinilcolina: 1mg/Kg.
        *Tracrium®: 0,5 mg/Kg.
        *Vecuronio: 0,1 mg/Kg.
    - Intubación orotraqueal.
- Fase de mantenimiento:

- Ventilación mecánica:
    *Volúmen Tidal: 10 ml/Kg.
    *Frecuencia respiratoria: 10-12 ciclos/minuto.
    *FIO_2: 35-50%.
- Fármacos:
    *Gases halogenados: isoflurane o desflurane a 0,5-1 MAC.
    *O_2-óxido nitroso al 50-70%.
    *Mórficos: fentanilo (bolus a demanda de 1-2 micogramos/Kg).
    *Relajante muscular:1/4 de la dosis de intubación.
    *Fluidos Iv: suero fisiológico y/o lactato de ringer.

- Fase de despertar:
    - Reversión de la relajación muscular:
        *Neostigmina: 0,05-0,08 mg/Kg más atropina: 0,1 mg/Kg.
    - Retirada de los agentes halogenados.
    - O_2 al 100%.
    - Extubación.
- Traslado a la Unidad de Reanimación con O_2 suplementario.

c) Periodo postoperatorio precoz: unidad de reanimacion

- Monitorización:
    - Electrocardiograma continuo.
    - Tensión arterial incruenta.
    - Saturación arterial de O_2.
    - Diuresis.
    - Temperatura.
- O_2 : gafas nasales 3 litros/minuto.
- Analgesia:
    - Metamizol magnésico: 2 gr/ 8 horas en infusión iv lenta.
    - Ketorolaco: 10 mg/6 horas iv.
    - Cloruro Mórfico: 0,05-0,1 mg/Kg iv.
- Fluidoterapia iv.
- Criterios de alta:
    - Adecuado nivel de conciencia y orientación.

- Buena mecánica ventilatoria.
- Establidad hemodinámica.
- Ausencia de sangrado.
- Analgesia correcta.

2. <u>Pacientes intervenidas con anestesia local en la Unidad de Cirugía Sin Ingreso (UCSI)</u>

a) Periodo intraoperatorio

- Monitorización:
  - ECG continuo.
  - Tensión arterial incruenta.
  - Pulsioximetría.
- Canalización de vía venosa periférica.
- O_2 al 50% mediante mascarilla facial.
- Sedación superficial:
  - Dormicum®: 0,01-0,05 mg/kg iv.
- Traslado a la Sala de deambulación.

b) Periodo postoperatorio:

- Analgesia:
  - Metamizol magnésico: 1 cápsula oral.
  - Paracetamol: 1 comprimido oral.
- Criterios de alta:
  - Ausencia de sangrado por vendaje.
  - Analgesia correcta.
  - Estabilidad hemodinámica.

E. METODO ESTADISTICO

Todas las variables cuantitativas se expresan con su media, desviación estándar y con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Las variables cualitativas se expresan en proporciones y sus respectivos intervalos de confianza.

1. Comparación de proporciones: las diferencias entre las diversas variables cualitativas se hallaron mediante el test exacto de *Fisher* o test de "*Ji-cuadrado*" (χ^2). Se calcularon sus correspondientes riesgos relativos (RR) asi como sus intervalos de confianza.

Las diferencias entre variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba *t-Student* para grupos independientes. Si las condiciones del t-test no se verificaban se utilizó la prueba "*U de Mann-Whitney*". Se hallaron tambien los intervalos de confianza de las diferencias entre grupos.

2. Análisis de la supervivencia: inicialmente se realizó un análisis univariante mediante la aplicación de curvas de *Kaplan-Meier* y su comparación mediante el test del *log-rank* para conocer aquellas variables relacionadas con la supervivencia y períodos libres de enfermedad. Posteriormente, se seleccionaron aquellas variables con una significación $p<0,20$ en el estudio univariante, o aquellas con supuesta repercusión clínica, para la realización de un estudio multivariante de *Regresión de Cox*. Este método estadístico estima la contribución de cada una de las variables a la supervivencia y períodos libres de enfermedad.

3. Análisis de los factores de riesgo para la afectación axilar en pacientes del Grupo I: al igual que en el apartado anterior, se inició el estudio con un análisis univariante de aquellas variables relacionadas con la afectación axilar mediante el test de "*Ji-cuadrado*" (χ^2) para variables cualitativas y la prueba de *t-Student* para variables cuantitativas. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante mediante una *Regresión Logística* en donde se incluyeron aquellas variables correlacionadas ($p<0,20$). Finalmente, se realizó el cálculo de probabilidad para la afectación axilar con aquellas variables significativas en el análisis multivariante.

El cálculo de la probabilidad se realizó según la ecuación:

$$\textbf{probabilidad} = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

en donde $z = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + ...$; siendo ($X_1$, X_2, X_3, ...) los factores de riesgo identificados en el análisis multivariante y (α, β_1, β_2, β_3, ...) sus correspondientes parámetros asociados.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de *p fue menor del 5% ($p<0,05$).*

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 6.1.3 para Windows (SPSS Inc, 1995®).

CAPITULO 5

RESULTADOS

Un total de 550 pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente por un cáncer de mama durante el período a estudio, de las cuales fueron seleccionadas 261 para el presente análisis según los criterios expuestos anteriormente en el material clínico. Así, el grupo total quedó formado por 77 enfermas con CINP (Grupo I) y 184 con tumores palpables menores de 2 cm (Grupo II), con una edad media de 57,5 años y un predominio de las enfermas postmenopáusicas (70%) sobre las premenopáusicas (30%).

El tamaño medio tumoral fue de 1,5 cm, con una infiltración media axilar del 33% lo que permitió la utilización de una técnica conservadora en el 72% de las pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de 43 meses y durante el mismo se produjeron un total de 22 fallecimientos, todos ellos pertenecientes al Grupo II.

I. COMPARACION DE PROPORCIONES ENTRE LOS GRUPOS I Y II

Las características clínicas, histológicas, quirúrgicas y evolutivas de los Grupos I y II se exponen en las Tablas XIX-XXIV. Cuando se analizaron las características clínicas se observó una mayor proporción de enfermas postmenopáusicas en el Grupo I así como diferencias en la presentación clínica, como resultado de la definición establecida para ambos Grupos. No se registraron diferencias significativas en la localización del tumor primario.

El estudio de las características histológicas demostró diferencias estadísticamente significativas en todas las variables histológicas a excepción de los RE, RP y el grado nuclear, éste último con una diferencia en el límite de la significación.

Tabla XIX

CARACTERISTICAS CLINICAS				
VARIABLE	**GRUPO TOTAL n (%)**	**GRUPO I n (%)**	**GRUPO II n (%)**	**ESTADISTICA**
1. EDAD				
- *Edad media*	57,5	57,3	57,6	- Significación: **N.S.**
- *DE*	12,9	8,1	14,6	- IC 95%: (-3,76;3,17)
- *Edad mínima*	28	33	28	
- *Edad máxima*	91	76	91	
- *Grupos de edad:*				
* *26-35*	13 (4,9)	1 (1,3)	12 (6,5)	
* *36-45*	35 (13,4)	4 (5,2)	31 (16,8)	
* *46-55*	55 (21,1)	21 (27,3)	34 (18,5)	
* *56-65*	94 (36,0)	42 (54,5)	52 (28,3)	
* *66-75*	39 (14,9)	8 (10,4)	31 (16,8)	
* *> 75*	25 (9,5)	1 (1,3)	24 (13,0)	
2. ESTADO MENSTRUAL				
- *Premenopáusica.*	77 (29,5)	14 (18,2)	63 (34,2)	- Significación: **p< 0,008**.
- *Postmenopáusica.*	184 (70,5)	63 (81,8)	121 (65,8)	- RR: 1,24. - IC 95%: 1,07;1,44)
3. SINTOMAS				
- *Hallazgo mamográfico.*	78 (29,9)	77 (100)	1 (0,5)	- Significación: **p< 0,000**.
- *Masa*	183 (70,1)	0	183 (99,5)	
4. LOCALIZACION				
- *Cuadrante supero-externo.*	128 (49,5)	45 (58,4)	83 (45,1)	
- *Cuadrante supero-interno.*	48 (18,3)	15 (19,5)	33 (17,9)	- Significación:**N.S.**
- *Cuadrante infero-interno.*	21 (8,0)	6 (7,8)	15 (8,2)	
- *Cuadrante infero-externo*	43 (16,4)	8 (10,4)	35 (19,0)	
- *Retroareolar.*	18 (6,7)	3 (3,9)	15 (8,2)	
- *Cuatro cuadrantes.*	3 (1,1)	0	3 (1,6)	

DE: desviación estándar. **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%. **N.S.:** no significativo. **RR:** riesgo relativo.

Tabla XX

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS (I)				
VARIABLE	**GRUPO TOTAL n (%)**	**GRUPO I n (%)**	**GRUPO II n (%)**	**ESTADISTICA**
1. TAMAÑO TUMORAL.				
- Tamaño medio.	1,5	1,3	1,5	
- DE.	0,5	0,8	0,3	- Significación: **p< 0,01**.
- Tamaño mínimo.	0,5	0,5	0,7	- IC 95%: (-0,34;-0,036).
- Tamaño máximo.	4,0	4,0	2,0	
- Tamaños TNM:				
** T_{1a}*	6 (2,3)	6 (7,8)	0	
** T_{1b}*	70 (26,8)	38 (49,4)	32 (17,4)	- Significación: **p< 0,000**.
** T_{1c}*	176 (67,4)	24 (31,2)	152 (82,6)	
** T_2*	9 (3,5)	9 (11,7)	0	
2. GANGLIOS AXILARES.				
- Linfadenectomía axilar:				
** Media de ganglios extraídos.*	16,7	18,2	16,1	
** DE.*	6,3	6,1	6,4	- Significación: **p< 0,002**.
** Mínimo de ganglios extraídos.*	2	2	4	- IC 95%: (0,28;3,74).
** Máximo de ganglios extraídos.*	42	35	42	
- Infiltración axilar:				
** Negativa.*	164 (62,8)	56 (72,7)	108 (58,7)	- Significación: **p< 0,02**.
** Positiva.*	87 (33,3)	18 (23,4)	69 (37,5)	- RR: 1,24.
** No determinada*	10 (3,9)	3 (3,9)	7 (3,8)	- IC 95%: (1,04;1,48)
***- Número de ganglios afectados**:*				
** Media de ganglios afectados.*	1,6	0,7	1,9	- Significación: **p< 0,02**.
** DE.*	3,8	3,1	3,8	- IC 95%: (-2,24;-0,17).
** Máximo de ganglios afectados.*	26	26	22	
- Grupos de afectación ganglionar:				
** 0.*	164 (62,8)	56 (72,7)	108 (58,7)	- Significación: **p< 0,01**.
** 1-3.*	51 (19,5)	15 (19,5)	36 (19,6)	
** 4-10.*	26 (9,9)	2 (2,6)	24 (13,0)	
** >10.*	10 (3,9)	1 (1,3)	9 (4,9)	
** No determinado.*	10 (3,9)	3 (3,9)	7 (3,8)	

DE: desviación estándar. **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%. **RR:** riesgo relativo.

Tabla XXI

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS (II)				
VARIABLE	**GRUPO TOTAL n (%)**	**GRUPO I n (%)**	**GRUPO II n (%)**	**ESTADISTICA**
3. TIPO HISTOLOGICO.				
- *Carcinoma ductal infiltrante.*	208 (79,6)	53 (68,8)	155 (84,2)	
- *Carcinoma lobulillar infiltrante.*	31 (11,8)	15 (19,5)	16 (8,7)	
- *Carcinoma medular.*	5 (1,9)	0	5 (2,7)	
- *Carcinoma tubular.*	6 (2,4)	6 (7,8)	0	
- *Carcinoma mucinoso.*	6 (2,4)	2 (2,6)	4 (2,2)	
- *Carcinoma papilar.*	4 (1,5)	1 (1,3)	3 (1,6)	
- *Carcinoma apocrino.*	1 (0,4)	0	1 (0,5)	
4. COMPONENTE INTRADUCTAL.				
- *Bajo.*	131 (50,1)	36 (46,8)	95 (51,6)	- Significación: N.S.
- *Medio.*	35 (13,4)	7 (9,1)	28 (15,2)	(**p< 0,08**)
- *Alto.*	61 (23,3)	28 (36,4)	33 (17,9)	
- *No determinado.*	34 (13,2)	6 (7,8)	28 (15,2)	
5. GRADO HISTOLOGICO.				
- *Bajo.*	115 (44,4)	41 (53,2)	74 (39,8)	- Significación: **p< 0,01**.
- *Medio.*	106 (40,6)	27 (35,1)	79 (42,5)	
- *Alto.*	27 (10,3)	4 (5,2)	23 (12,4)	
- *No determinado.*	15 (5,7)	5 (6,5)	10 (5,4)	
6. GRADO NUCLEAR.				
- *Bajo.*	70 (26,8)	27 (35,1)	43 (23,4)	- Significación: **N.S.**
- *Medio.*	95 (36,4)	27 (37,1)	68 (37,0)	**(p<0,08)**
- *Alto.*	21 (8,1)	5 (6,5)	16 (8,7)	
- *No determinado.*	75 (28,7)	18 (23,4)	57 (31,0)	- IC 95%: -0,38;0,02)
7. INFILTRACION DE VASOS Y NERVIOS.				
- *No.*	171 (65,5)	61 (79,2)	110 (59,8)	- Significación: **p< 0,006**
- *Si.*	53 (20,3)	11 (14,3)	42 (22,8)	
- *No determinado.*	37 (14,2)	5 (6,5)	32 (17,4)	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%. **N.S.:** no significativo.

Tabla XXII

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS (III)				
VARIABLE	**GRUPO TOTAL n (%)**	**GRUPO I n (%)**	**GRUPO II n (%)**	**ESTADISTICA**
8. INDICE DE PROLIFERACION ($).				
- Fracción de crecimiento:				
** Valor medio.*	15,2%	11,8 %	16,5 %	- Significación: **p< 0,02**.
** DE.*	11,5	7,8	12,4	- IC 95%: (-8,97;-0,73).
** Valor mínimo.*	0%	0 %	0 %	
** Valor máximo.*	69%	40 %	69 %	
- Agrupamientos:				
** 0-10 %.*	61 (23,4)	21 (27,3%)	40 (21,7)	
** 11-25 %.*	59 (22,6)	19 (24,7)	40 (21,7)	
** > 25 %.*	20 (7,6)	2 (2,6)	18 (9,8)	
** No determinado.*	121 (46,4)	35 (45,5)	86 (46,7)	
9. RECEPTORES ESTROGENO.				
- Positivos.	140 (53,6)	35 (45,5)	105 (57,1)	- Significación: **N.S**.
- Negativos.	38 (14,5)	14 (18,2)	24 (13,0)	- IC 95%: (0,67;1,72)
- No determinados.	83 (31,9)	28 (36,4)	55 (29,9)	
10. RECEPTORES PROGESTERONA.				
- Positivos.	75 (28,8)	16 (20,8)	59 (32,1)	- Significación: **N.S.**
- Negativos.	91 (34,8)	32 (41,6)	59 (32,1)	- IC 95%: (1,01;1,72)
- No determinados.	95 (36,4)	29 (37,7)	66 (35,9)	
11. ESTADIO FINAL.				
- I.	162 ((62,0)	52 (67,5)	110 (59,8)	- Significación: **p< 0,04**.
- IIa.	81 (31,0)	20 (26,0)	61 (33,2)	- IC 95%: (-0,36;-0,05)
- IIb.	3 (1,1)	3 (3,9)	0 (#)	
- IIIa.	6 (2,4)	0	6 (3,3)(*)	
- IV.	4 (1,6)	1 (1,3)	3 (1,6)	
- No valorable.	5 (1,9)	1 (1,3)	4 (2,2)	

($): índice de proliferación celular determinado por técnica inmunohistoquímica (Ki-67 y MIB-I).
(#): por definición, no existen pacientes del Grupo II en estadio IIb.
(*): pacientes del Grupo II con ganglios axilares ipsilaterales fijados entre sí o a estructuras vecinas (N2).
DE: desviación estándar. **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%. **N.S.:** no significativo.

Tabla XXIII

SEGUIMIENTO Y EVOLUCION				
VARIABLE	**GRUPO TOTAL**	**GRUPO I**	**GRUPO II**	**ESTADISTICA**
1. SEGUIMIENTO (meses).				
- Tiempo medio de seguimiento.	43	31	48	- Significación: **p< 0,000**.
- DE.	32,1	23,4	34,0	- IC 95%: (-25,12;-8,42).
- Tiempo mínimo de seguimiento.	1	2	1	
- Tiempo máximo de seguimiento.	158	127	158	
2. EVOLUCION.				
- Pacientes libres de enfermedad:				
** Si.*	221	75	146	- Significación: **p< 0,000**.
** No.*	40	2	38	- RR: 1,24.
				- IC 95%: (1,14;1,34)
- Recidivas locales:				
** Mama.*	13	1	12	- Significación: **p< 0,02**.
** Piel.*	3	0	3	- RR: 1,07.
** Pared.*	1	0	1	- IC 95%: (1,02;1,13).
** Total pacientes con recidiva local.*	17	1	16	
- Metástasis a distancia:				
** Oseas.*	12	2	10	- Significación: **p< 0,001**.
** Hepáticas.*	5	0	5	- RR: 1,17.
** Pulmonares.*	4	0	4	- IC 95%: (1,09;1,26)
** Dérmicas.*	1	0	1	
** Cerebrales.*	1	0	1	
** Meníngeas.*	1	0	1	
** Ganglionares.*	1	0	1	
** Uterinas.*	1	0	1	
** Mixtas.*	5	0	5	
** Total pacientes con metástasis.*	24	2	22	
- Exitus.	22	0	22	- Significación: **p< 0,01**.
				- RR: 1,13.
				- CI 95%: (1,07;1,19)

DE: desviación estándar. **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%.. **RR:** riesgo relativo.

El seguimiento de las pacientes fue significativamente mayor en el Grupo II con una mayor incidencia de recaída de la enfermedad, tanto a nivel loco-regional como metástasis a distancia (Tabla XXIII). Durante el período de tiempo a estudio, no se registraron fallecimientos en las pacientes pertenecientes al Grupo I, aunque se detectaron metástasis en dos enfermas. La primera, una paciente con un tumor de 0,5 cm, presentó metástasis óseas al diagnóstico, mientras que la segunda, intervenida de un tumor no palpable de 0,9 cm, fue igualmente diagnosticada de lesiones óseas 18 meses despues de ser intervenida quirúrgicamente. En el grupo II se registraron un total de 22 fallecimientos secundarios a recaídas del proceso neoplásico, especialmente a nivel óseo y visceral.

El tratamiento conservador fue la técnica quirúrgica empleada con mayor frecuencia, con una mayor incidencia en el Grupo I (77%) que en el Grupo II (69%) (Tabla XXIV). El control loco-regional fue satisfactorio en ambos grupos, ya que sólo se registró una recidiva mamaria en el Grupo I y 12 en el Grupo II. Cuando se analizaron las recidivas loco-regionales actuariales a 5 años, no existieron diferencias significativas tanto para el grupo total de técnicas quirúrgicas (Figuras 8 y 9) como para la cirugía conservadora (Figuras 10 y 11).

Tabla XXIV

TRATAMIENTO QUIRURGICO			
TECNICA QUIRURGICA	**GRUPO TOTAL n (%)**	**GRUPO I n (%)**	**GRUPO II n (%)**
- *T/Q + VA + RT.*	163 (62,5)	56 (72,7)	107 (58,2)
- *T/Q + RT.*	3 (1,2)	2 (2,6)	1 (0,5)
- *T/Q + VA.*	16 (6,2)	2 (2,6)	14 (7,6)
- *T/Q.*	6 (2,3)	0	6 (3,3)
- *MR.*	66 (25,2)	15 (19,5)	51 (27,7)
- *MT.*	7 (2,6)	2 (2,6)	5 (2,7)

MT: mastectomía total; **MR:** mastectomía radical; **Q:** cuadrantectomía;
RT: radioterapia postoperatoria; **T:** tumorectomía; **VA:** vaciamiento axilar.

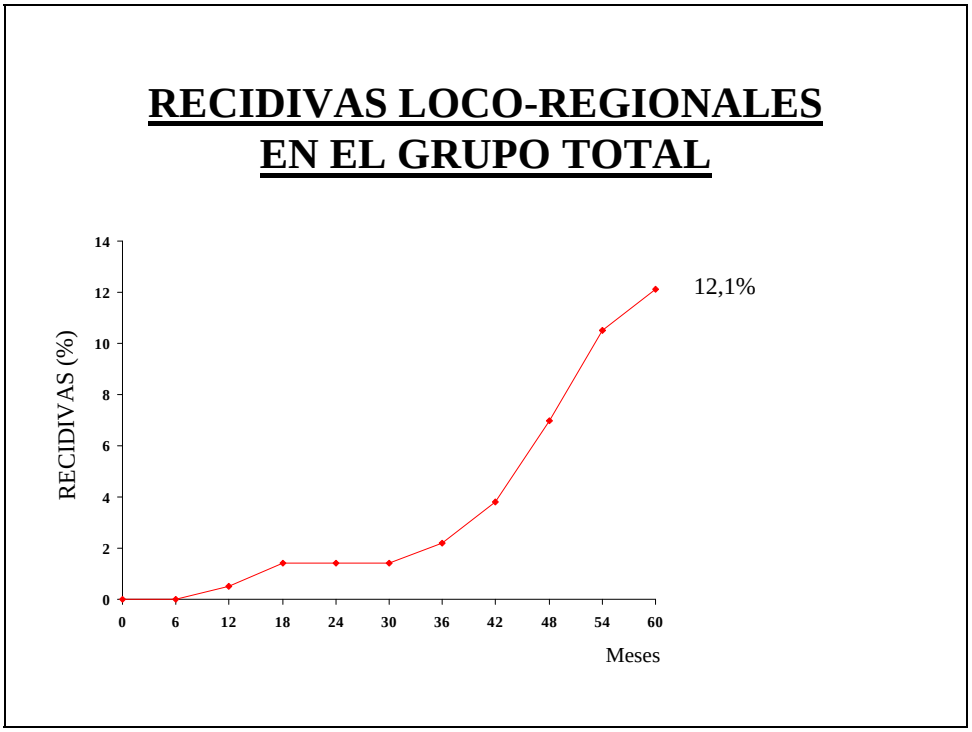


Figura 8: incidencia actuarial de recidivas en el grupo total de pacientes.

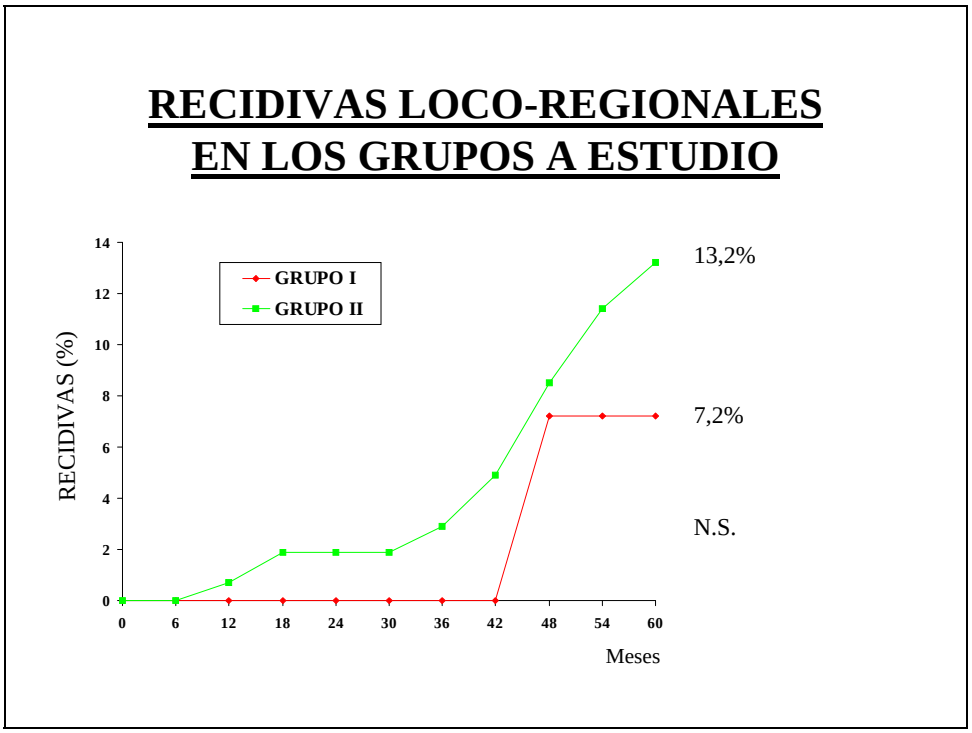


Figura 9: incidencia actuarial de recidivas en ambos grupos.

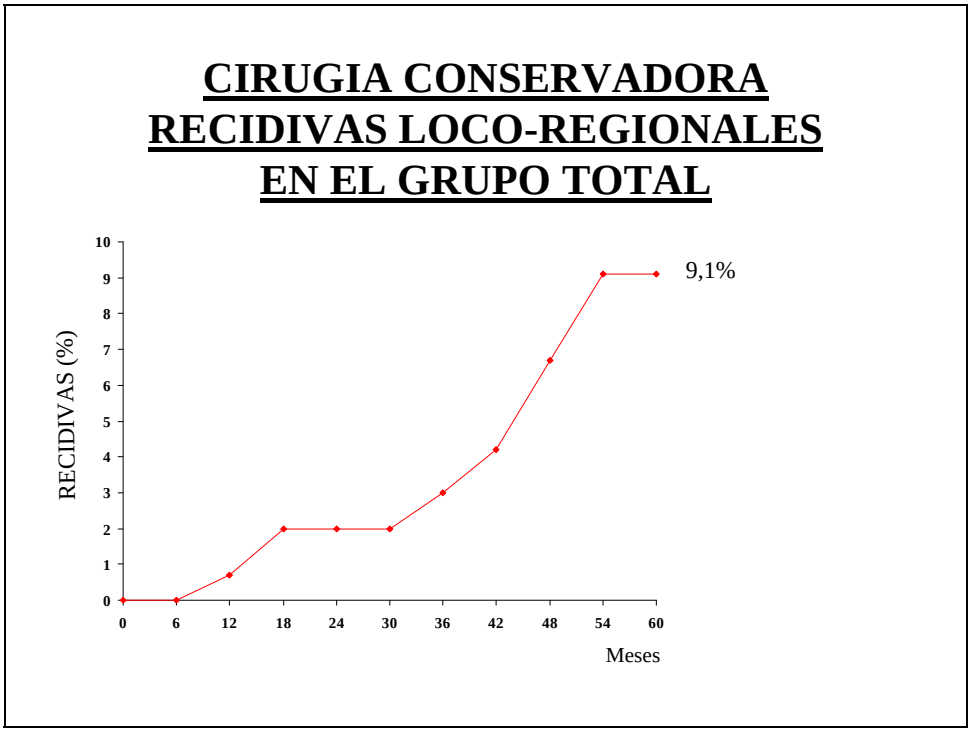


Figura 10: incidencia actuarial de recidivas en la cirugía conservadora global.

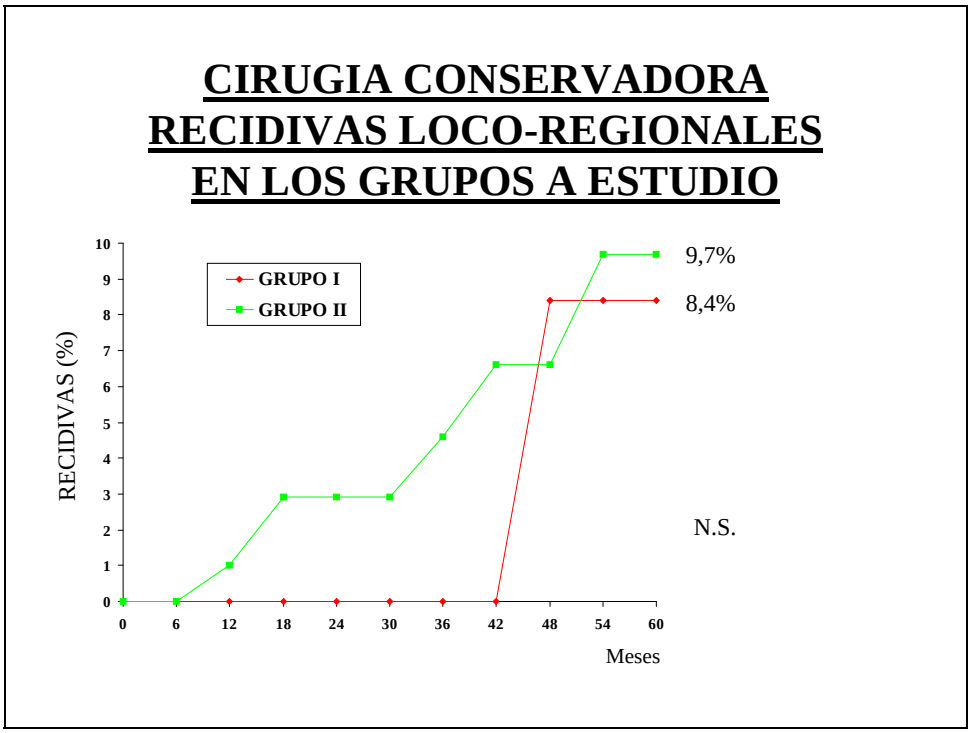


Figura 11: incidencia actuarial de recidivas en la cirugía conservadora según el grupo a estudio.

II. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA Y PERIODOS LIBRES DE ENFERMEDAD

A. Estudio de la supervivencia

1. Supervivencia actuarial: la superviencia actuarial a 10 años para el grupo total fue del 76,4 % (Figura 12). La ausencia de mortalidad en las pacientes del Grupo I se tradujo en una supervivencia del 100% para dicho Grupo, mientras que en el Grupo II la misma descendió al 72,9%, diferencias que fueron estadísticamente significativas (Figura 13).

Cuando en las pacientes del Grupo II se analizaron las curvas de supervivencia actuarial según el número de ganglios axilares invadidos, destacó el mejor pronóstico de las pacientes con afectación de 1-3 ganglios (88%) frente a aquellas sin afectación ganglionar (76%). Ninguna paciente con más de 10 ganglios afectados sobrevivió más de 48 meses (Figura 14). Las significación estadística se estableció entre este último grupo frente a los tres restantes. Este estudio no se realizó en enfermas de Grupo I al no existir mortalidad en el mismo.

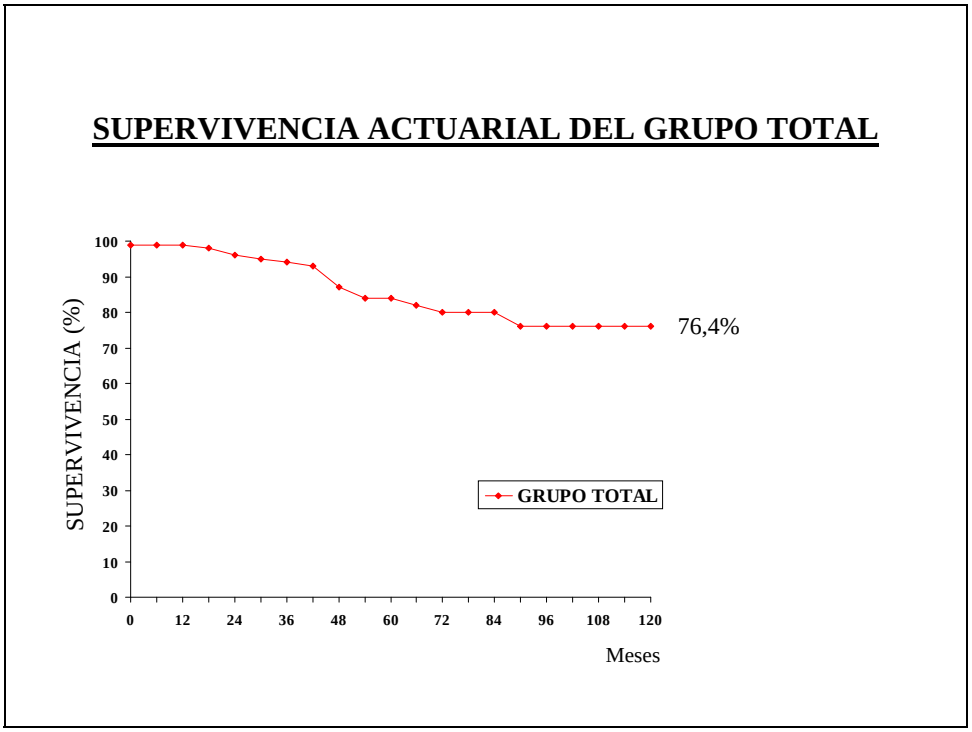


Figura 12: supervivencia del grupo total a estudio.

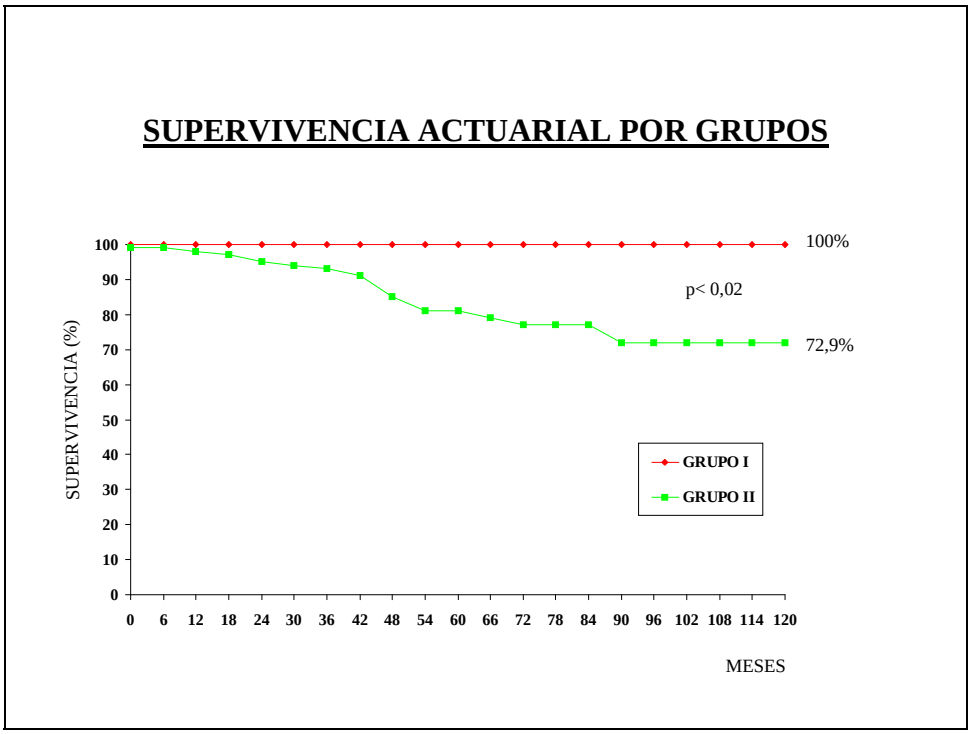


Figura 13: supervivencia actuarial por grupos.

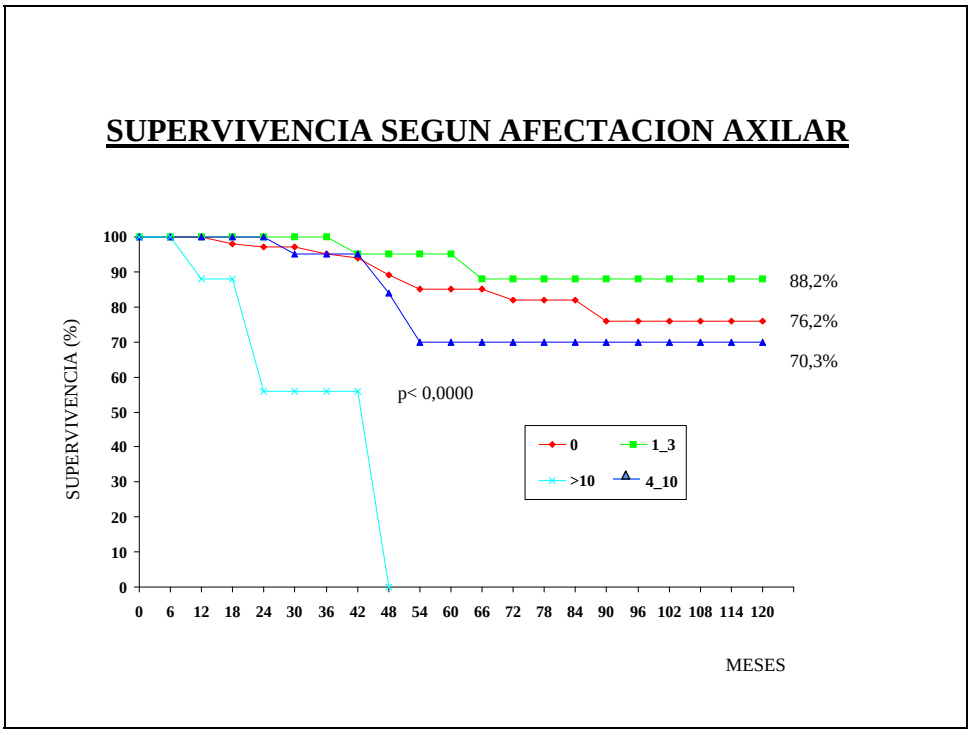


Figura 14: supervivencia según el número de ganglios afectados.

2. Factores pronósticos: el estudio de los factores pronósticos relacionados con la supervivencia a 10 años se realizó únicamente en el grupo total de pacientes debido a la ausencia de fallecimientos en el Grupo I. Dicho estudio se inició con un análisis univariante en donde las variables "Grupo", "Afectación axilar cuantitativa", "Estadio" e "Infiltración de vasos y nervios" obtuvieron significación pronóstica (Tabla XXV).

TABLA XXV
Estudio actuarial univariante de la supervivencia a 10 años.

VARIABLE	SIGNIFICACION ESTADISTICA
- Grupo a estudio (I, II)	**p< 0,02**
- Edad.	N.S.
- Estado menstrual	N.S.
- Tamaño tumoral.	N.S.
- Afectación ganglionar: * cualitativa (si/no). * cuantitativa (0,1-3,4-10,>10).	 N.S. **P< 0,0000**
- Estadio.	**P< 0,0000**
- Tipo histológico.	N.S.
- Componente intraductal.	N.S.
- Grado histológico.	N.S.
- Grado nuclear.	N.S.
- Fracción de crecimiento.	N.S.
- Receptores estrogénicos.	N.S.
- Receptores progesterona.	N.S.
- Infiltración de vasos y nervios.	**P< 0,003**

Posteriormente se realizó un estudio multivariante mediante una regresión de Cox, a partir de las cuatro variables antes citadas, en donde la variable *"Grupo"* destacó como principal factor relacionado con la supervivencia siendo su peso pronóstico mayor en el estudio multivariante que en el univariante (Tabla XXVI). En este estudio multivariante, la infiltración de vasos y nervios no obtuvo significación estadística.

TABLA XXVI
Estudio multivariante de la supervivencia.

VARIABLE	B
- Grupo.	**809013,1**
- Afectación axilar cuantitativa.	3,32
- Estadio (II).	0,32
- Estadio (III).	6,63

B. Estudio de los Períodos Libres de Enfermedad

1. Períodos Libres de Enfermedad: el análisis actuarial de los períodos libres de enfermedad (supervivencia libre de enfermedad) fue realizado en el Grupo total, Grupo I y Grupo II. En el Grupo total, el 59,2% de las enfermas permanecieron sin recurrencia de su proceso a los 10 años de seguimiento (Figura 15), siendo mayor este porcentaje en el Grupo I (96,5%) que en el Grupo II (54,0%), diferencias que fueron estadísticamente significativas (Figura 16).

El estudio de los períodos libres de enfermedad y del número de ganglios afectados en el Grupo total de enfermas demostró una mayor recaída en aquellas enfermas sin afectación axilar respecto a aquellas con uno o más ganglios (hasta diez) afectados (Figura 17). Todas las enfermas con más de diez ganglios afectados tuvieron recurrencia de su proceso antes de los 48 meses de seguimiento. La significación estadística se estableció entre este último grupo y los tres restantes.

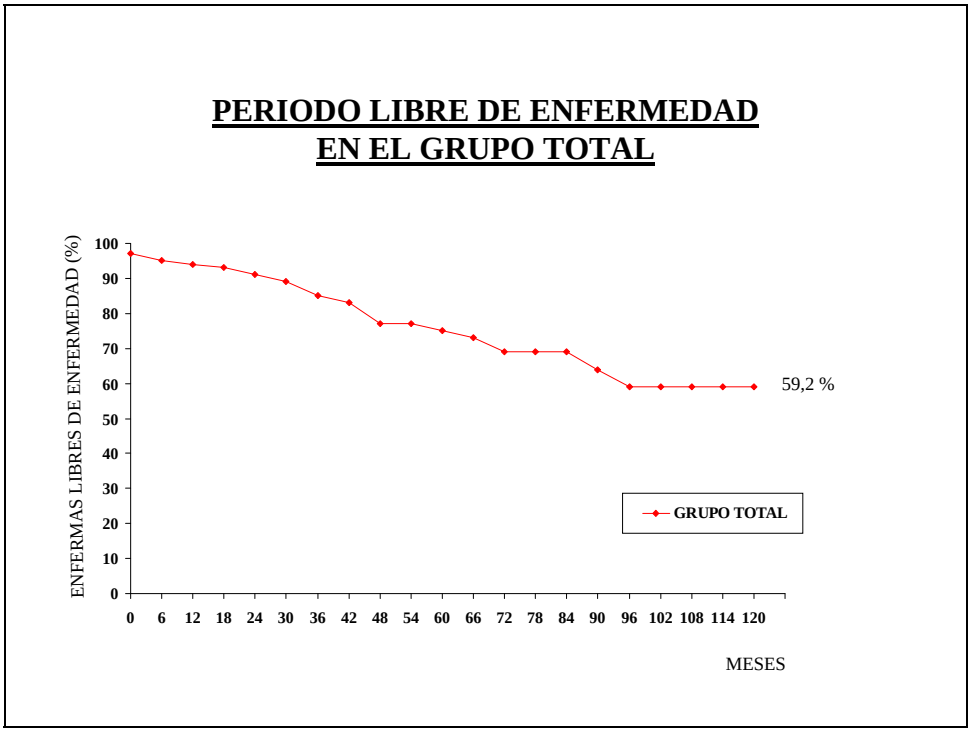


Figura 15: estudio actuarial de la supervivencia libre de enfermedad en el Grupo total.

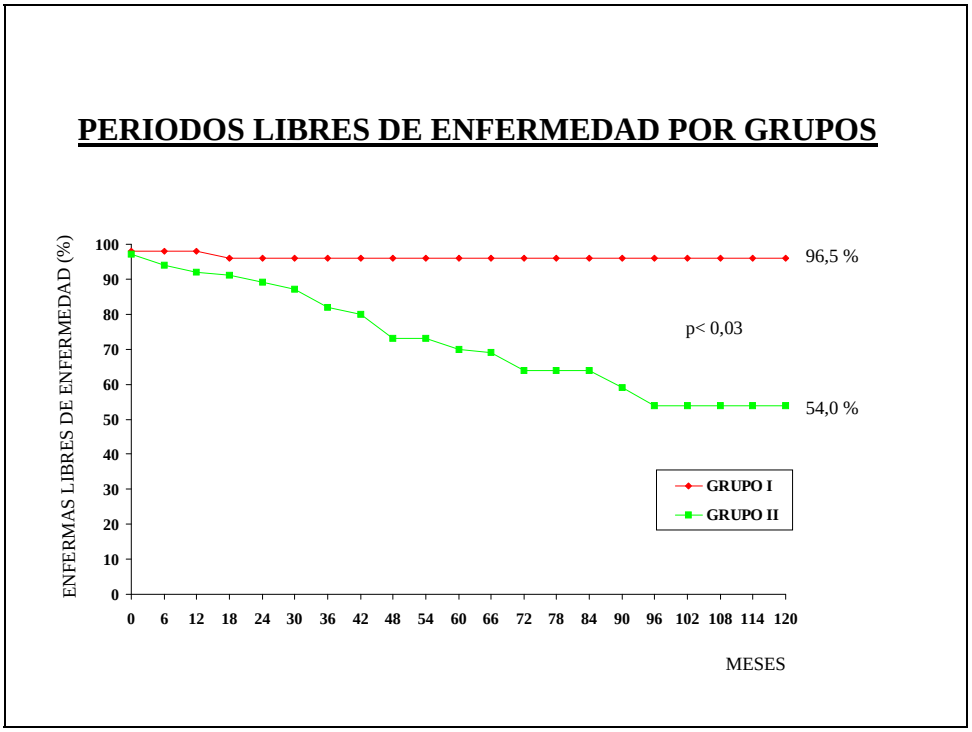


Figura 16: estudio actuarial de la supervivencia libre de enfermedad en ambos Grupos.

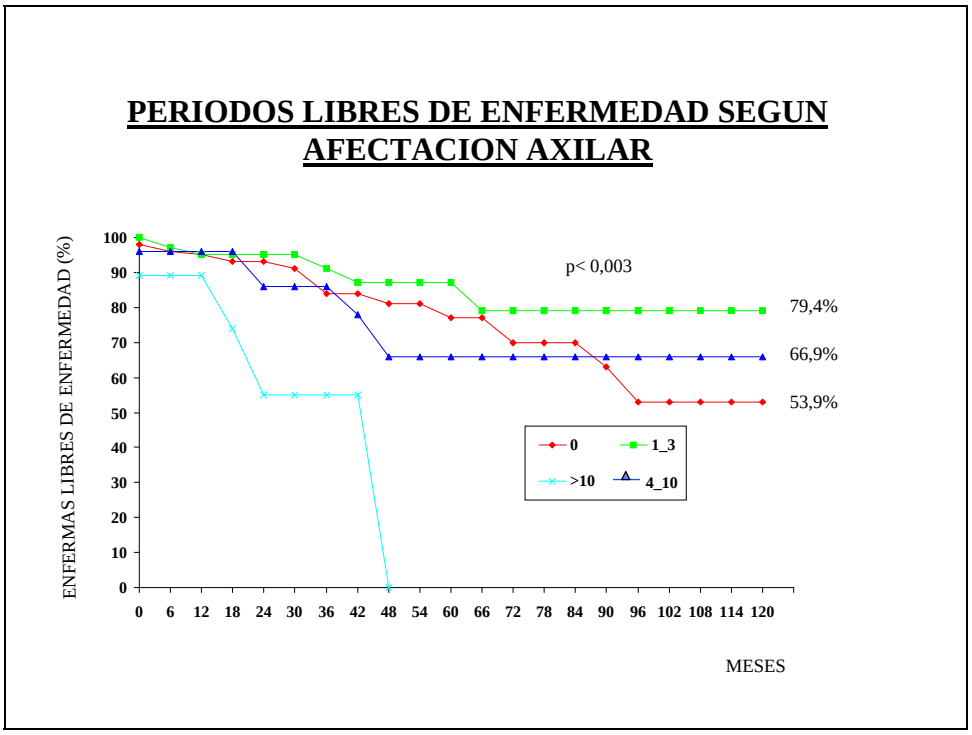


Figura 17: estudio actuarial de los períodos libres de enfermedad según el número de ganglios afectados.

2. Factores pronósticos: el estudio de los factores pronósticos relacionados con los períodos libres de enfermedad se llevó a cabo en el Grupo Total, Grupo I y Grupo II. Se inició con un análisis univariante que confirmó al estadio clínico y la afectación ganglionar cuantitativa como variables relacionadas significativamente con dichos períodos en ambos grupos (Tabla XXVII). El tamaño tumoral y los RE lo fueron, además, en el Grupo II mientras que el grado nuclear se mostró con una relación en el límite de la significación estadística para las pacientes de este mismo grupo.

TABLA XXVII

Estudio actuarial univariante de los períodos libres de enfermedad a 10 años.

VARIABLE	SIGNIFICACION ESTADISTICA		
	GRUPO TOTAL	GRUPO I	GRUPO II
- Grupo a estudio (I, II)	**p< 0,03**	-	-
- Edad.	N.S.	N.S.	N.S.
- Estado menstrual.	N.S	N.S.	N.S.
- Tamaño tumoral.	N.S.	N.S.	**p< 0,000**
- Afectación ganglionar: * cualitativa (si/no). * cuantitativa (0,1-3,4-10,>10).	 N.S. **p< 0,03**	 N.S. **p< 0,000**	 N.S. **p< 0,003**
- Estadio.	**p< 0,000**	**p< 0,000**	**P< 0,000**
- Tipo histológico.	N.S.	N.S.	N.S.
- Componente intraductal.	N.S.	N.S.	N.S.
- Grado histológico.	N.S.	N.S.	N.S.
- Grado nuclear.	**p< 0,01**	N.S.	N.S. (**p< 0,09**)
- Fracción de crecimiento.	N.S.	N.S.	N.S.
- Receptores estrogénicos.	**p< 0,02**	N.S.	**p< 0,004**
- Receptores progesterona.	N.S.	N.S.	N.S.
- Infiltración de vasos y nervios.	N.S.	N.S.	N.S.

Posteriormente se realizó un estudio multivariante mediante la combinación de las *variables "Tamaño tumoral", "Afectación ganglionar cuantitativa", "Estadio clínico"* y *"Receptores estrogénicos"* mostrando a estos últimos como única variable relacionada (Tabla XVIII). La introducción de la variable *"Grado nuclear"* en el estudio multivariante no varió los resultados obtenidos.

TABLA XXVIII

Estudio multivariante de los períodos libres de enfermedad.

VARIABLE	B
- Receptores estrogénicos.	**4,14**

III. ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA AFECTACION AXILAR EN PACIENTES DEL GRUPO I

Un total de 18 enfermas con CINP presentaron afectación de los ganglios axilares. El estudio univariante de la afectación axilar seleccionó al estado menstrual y la infiltración de vasos y nervios como las únicas variables relacionadas con la invasión axilar (Tabla XXIX). Por contra, el tamaño tumoral no se relacionó significativamente con la afectación axilar (Figura 18).

TABLA XXIX

Estudio univariante de la afectación axilar en pacientes con CINP.

FACTOR DE RIESGO	SIGNIFICACION ESTADISTICA
- Edad.	N.S.
- Estado menstrual.	**p< 0,001**
- Tamaño tumoral.	N.S.
- Tipo histológico (*).	N.S.
- Componente intraductal.	N.S.
- Grado histológico.	N.S.
- Grado Nuclear.	N.S.
- Fracción de crecimiento.	N.S.
- Infiltración de vasos y nervios.	**p< 0,001**
- Receptores estrogénicos.	N.S.
- Receptores progesterona.	N.S.

(*): tampoco se encontró significación estadística al agrupar los tumores con tipos histológicos de baja agresividad (mucinoso, tubular, papilar).

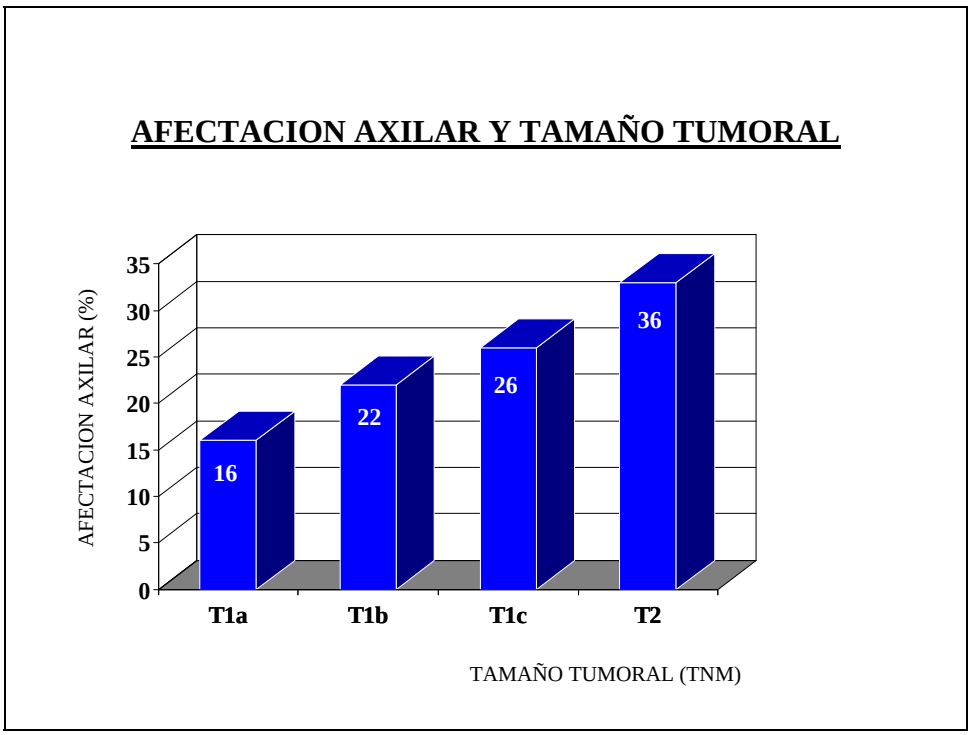


Figura 18: relación entre tamaño tumoral y afectación axilar.

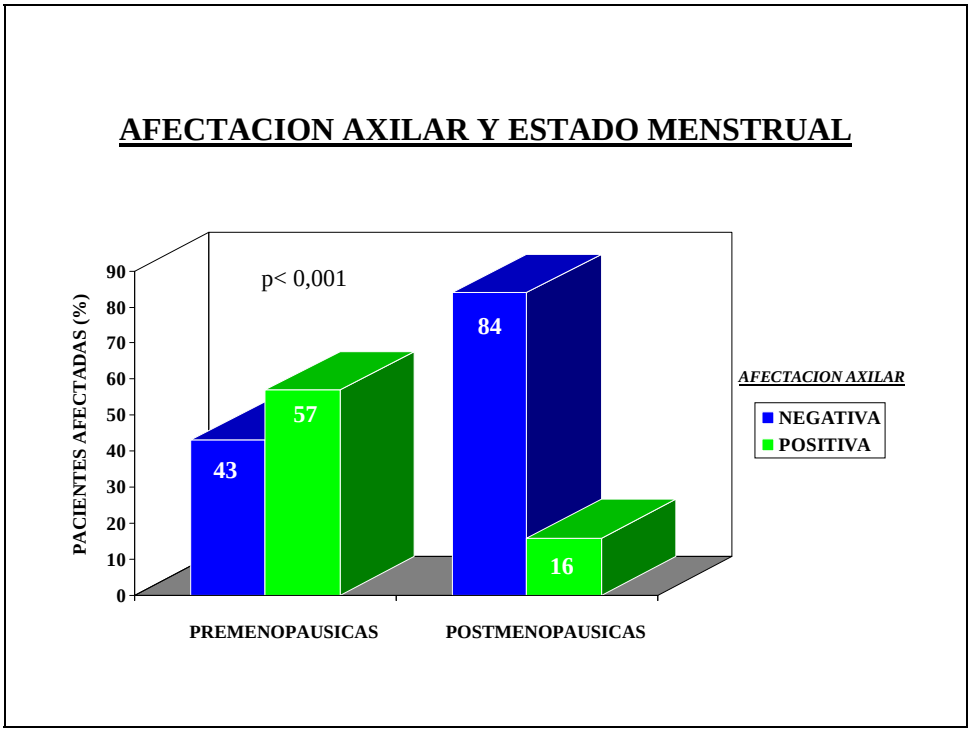


Figura 19: relación entre estado menstrual y afectación ganglionar axilar.

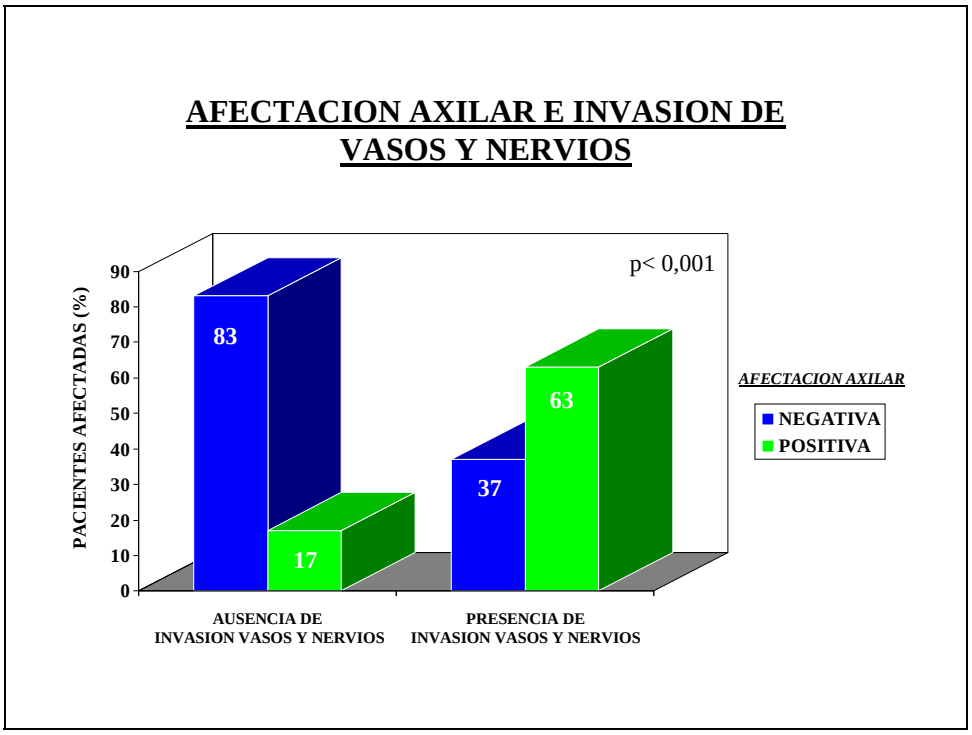


Figura 20: relación entre la infiltración de vasos y nervios y la afectación ganglionar axilar.

Posteriormente se realizó un estudio multivariante de regresión logística a partir de las dos variables con significación estadística (*"estado menstrual", "invasión de vasos y nervios"*) cuyos resultados se exponen en las Tablas XXXI y XXXII.

TABLA XXXI

Estudio multivariante.

VARIABLE	B	S.E.	P	O. Ratio
- Vasos y nervios.	2,07	0,71	< 0,01	7,9
- Estado menstrual.	1,60	0,72	< 0,05	4,9
Constante	-1,998	0,44		

TABLA XXXII

Estudio multivariante de regresión logística.

	Predictivo		
Observado	Negativo	Positivo	
Negativo	45	4	91,84% **(*)**
Positivo	9	7	43,75% **($)**

(*): especificidad.
($): sensibilidad.

De esta forma, el estudio multivariante seleccionó a las variables *"Estado menstrual"* e *"Invasión de vasos y nervios"* como los dos factores de riesgo relacionados con la afectación ganglionar axilar en pacientes con CINP, con un mayor peso pronóstico para esta última variable (Tabla XXXI). El modelo matemático así ideado ofreció una especificidad del 91% y una sensibilidad del 43% (Tabla XXXII).

A partir de estos datos se confeccionó la siguiente ecuación de probabilidad:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-1{,}99 + 2{,}07 \times VN + 1{,}6 \times M)}}$$

en donde;

VN: representa la infiltración de vasos y nervios, tomando el valor "0" cuando está ausente y el valor "1" cuando está presente.

M: representa el estado menstrual de la paciente, tomando el valor "1" para las premenopáusicas y "0" para las postmenopáusicas.

p: representa la probabilidad de predicción de afectación axilar en enfermas con CINP. Dado que cada variable presenta dos valores, existirán cuatro posibles combinaciones con sus correspondientes resultados:

Combinación nº 1: Paciente postmenopáusica (0) sin infiltración de vasos y nervios (0): p=0,11.
Combinación nº 2: Paciente premenopáusica (1) sin afectación de vasos y nervios (0): p=0,40.
Combinación nº 3: Paciente postmenopáusica (0) con infiltración de vasos y nervios (1): p=0,51.
Combinación nº 4: Paciente premenopáusica (1) con infiltración de vasos y nervios (1): p=0,84.

Con estos datos confeccionamos una estimación individual del riesgo de afectación ganglionar axilar en enfermas con CINP basándonos en la acumulación de factores de riesgo, que en este estudio, se identifican con el estado premenopáusico y con la existencia de invasión de vasos y nervios. La Tabla XXXIII y la Figura 21 exponen dichos resultados.

Tabla XXXIII

Probabilidad de afectación ganglionar axilar basado en el perfil de la paciente.

Nº FACTORES DE RIESGO	ESTADO MENSTRUAL	INVASION VASOS Y NERVIOS	PROBABILIDAD DE AFECTACION GANGLIONAR (%)
0	Postmenopáusica	Ausente	11
1	Premenopáusica	Ausente	40
	Postmenopáusica	Presente	51
2	Premenopáusica	Presente	84

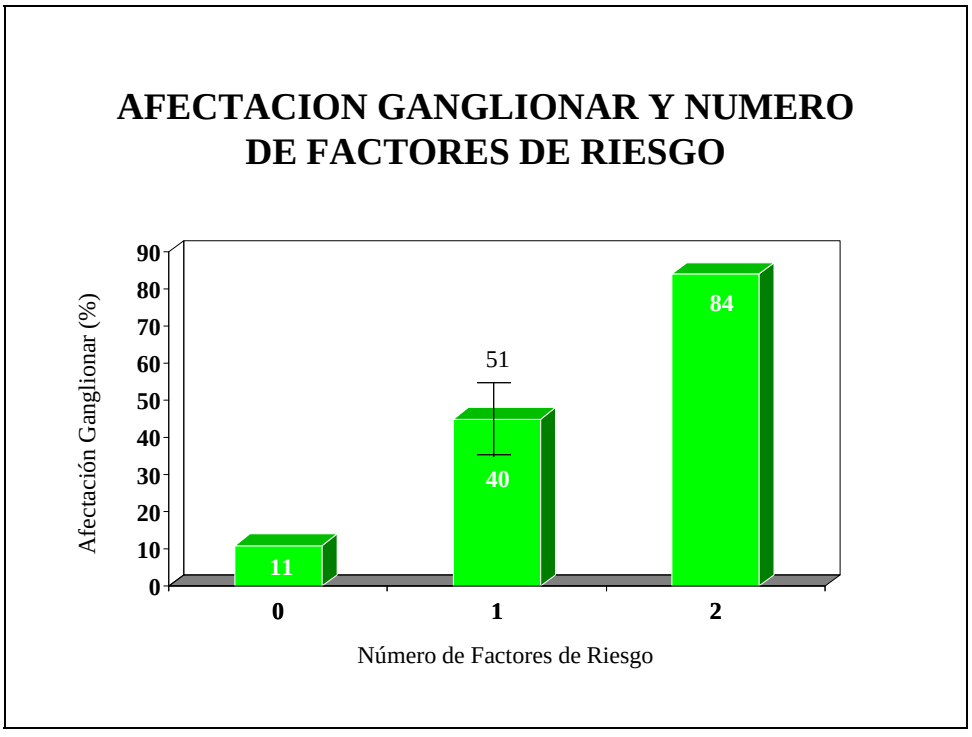


Figura 21: probabilidad de afectación ganglionar basado en el número de factores de riesgo.

Una vez efectuado el cálculo del riesgo relativo en las distintas agrupaciones, destacó que la afectación de vasos y nervios en pacientes postmenopáusicas incrementaba 4,6 veces el riesgo de presentar afectación axilar respecto a aquellas enfermas postmenopáusicas sin afectación de vasos y nervios. Asimismo, el estado premenopáusico incrementaba en 3,6 veces el riesgo de metástasis axilares en las enfermas sin invasión de vasos y nervios respecto a las postmenopáusicas, tal como expone la Tabla XXXIV.

Tabla XXXIV

Estimación de los riesgos relativos en los distintos grupos de pacientes.

GRUPO A ESTUDIO	VARIABLE	RIESGO RELATIVO
Pacientes premenopáusicas	Invasión VN (Si/No)	2,1
Pacientes postmenopáusicas	Invasión VN (Si/No)	4.6
Pacientes sin invasión VN	Estado menstrual (Pre/Post)	3,6
Pacientes con invasión VN	Estado menstrual (Pre/Post)	1,6

VN: vasos y nervios

CAPITULO 6

DISCUSION

Desde su primera descripción en el *Corpus Hipocratticum*, el manejo del cáncer de mama ha sufrido importantes variaciones durante los últimos siglos debido a la evolución en su diagnóstico y tratamiento. Estos avances han tenido lugar, fundamentalmente, durante los últimos 100 años, y han permitido la superación de diferentes barreras históricas gracias a la elaboración de distintos modelos para la enfermedad. La primera frontera en el manejo del cáncer de mama la constituyó el control loco-regional del proceso, en un intento de aliviar el sufrimiento desencadenado por la ulceración e invasión regional. La superación de esta barrera comenzó a finales del siglo pasado, con la sistematización de la mastectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, basado en una *teoría mecanicista* por la cual la enfermedad desencadenaba una invasión progresiva desde el tumor a las cadenas ganglionares y de aquí al torrente sanguíneo. Durante esta etapa, el cirujano fue el principal protagonista en el manejo del proceso y, sólo a partir de la década de los sesenta, con el advenimiento de la cirugía conservadora, ha compartido este protagonismo con el radioterapeuta.

Tras conseguir el control loco-regional en la mayoría de la enfermas, se puso de manifiesto una segunda frontera: el control sistémico de la enfermedad, causa final de la muerte. Para ello surge un nuevo modelo para el cáncer de mama, la teoría del *determinismo biológico*, que desplaza al modelo mecanicista y hace necesaria la aplicación de una terapia sistémica adyuvante. Así, el papel del cirujano pasa a un segundo término surgiendo un nuevo protagonista, el oncólogo.

La evolución en la técnica mamográfica permite, a partir de la década de los setenta, el diagnóstico del cancer de mama en etapas incipientes antes de su manifestación clínica. La existencia de estos cánceres no palpables plantea una problemática clínica y terapéutica, ya que los protocolos están adecuados a los cánceres palpables. Surge así una tercera frontera en el cáncer de mama: la valoración diagnóstica, pronóstica y terapéutica del CINP. Pero esta nueva presentación del cáncer de mama no permite su manejo unidisciplinario, ya que involucra a diferentes especialistas en su diagnóstico (radiólogo, patólogo) y tratamiento (cirujano, radioterapeuta, oncólogo) y, por lo tanto, obliga a constituir un nuevo contexto en donde todas estas disciplinas queden incluidas. Este nuevo foro multidisciplinario es la Unidad de Patología Mamaria cuya principal misión es la coordinación de los diferentes aspectos relacionados con el cáncer de mama y, especialmente, el manejo de las lesiones no palpables diagnosticadas en los programas de screening.

¿Cuál es la función actual de las Unidades de Patología Mamaria respecto a los CINP?.

Debido a un incremento progresivo en su incidencia, parece lógico pensar que uno de sus principales cometidos sea la discusión de toda la problemática relacionada con esta nueva presentación clínica del cáncer de mama para conseguir una unificación en su terminología, una adecuada valoración de sus factores pronósticos y la protocolización de su tratamiento quirúrgico, radioterápico y sistémico, tal como se expone en la Figura 22.

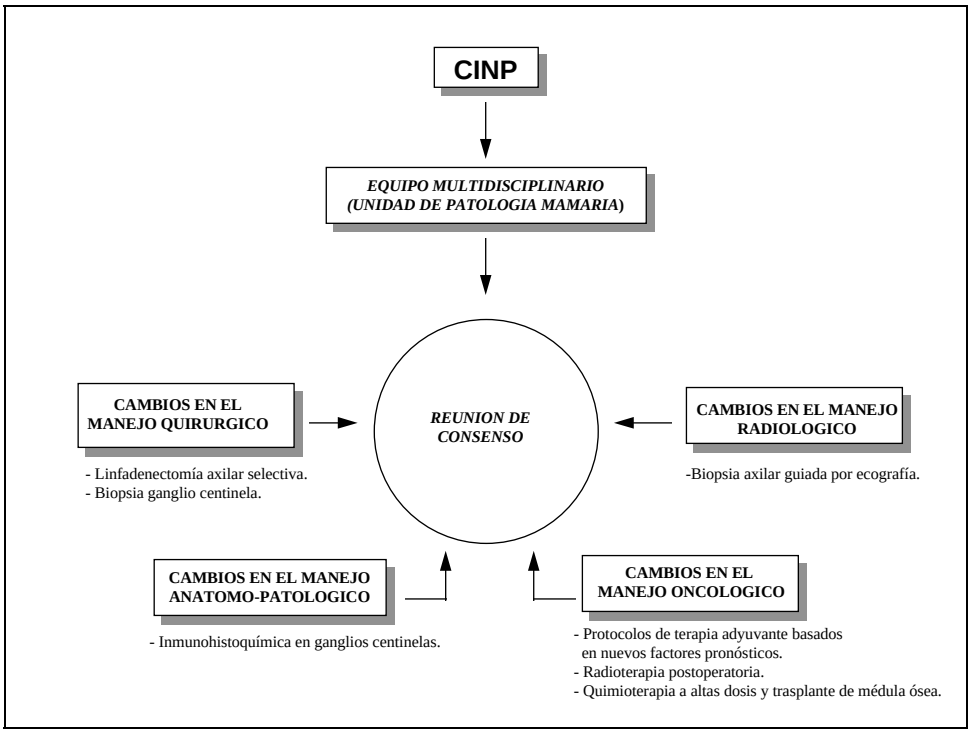


Figura 22
Nuevo contexto clínico-quirúrgico del CINP de mama.

I. Selección de nuevos factores pronósticos para el CINP

La validez de los actuales factores pronósticos es una cuestión a resolver en las enfermas con CINP. Existen dos factores que alteran el carácter pronóstico del CINP respecto al cáncer de mama palpable: sus características biológicas y la precocidad del diagnóstico. En cuanto al primer factor, nuestra experiencia ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en las característcas histológicas, presentación clínica y evolución de los dos grupos a estudio. De esta forma, los tumores englobados en el grupo I (CINP) han presentado un menor grado nuclear e histológico, menor infiltración de vasos y nervios y un menor índice de proliferación celular lo que, probablemente, ha influido en una menor afectación ganglionar axilar y en el agrupamiento de las pacientes en estadios más precoces. Estos datos sugieren que el CINP es una entidad clínica distinta en la evolución del cáncer de mama y con un comportamiento biológico diferente al de los tumores palpables más precoces, que en el presente estudio se englobaron en el Grupo II. La "*masa crítica*" explicaría estos resultados, ya que la mayoría de nuestros tumores invasivos no palpables han conservado una mayor diferenciación histológica, una menor infiltración de vasos y nervios, un menor índice de proliferación celular y un comportamiento clínico menos agresivo al no haber alcanzado la *masa crítica* necesaria para la aparición de clones celulares más agresivos. Si se confirma esta hipótesis, quedaría justificado el screening poblacional para el diagnóstico precoz del cáncer de mama con el objeto de detectar la enfermedad durante su fase subclínica, en donde las posibilidades de cuarción se incrementan. En este sentido, nuestro estudio ha demostrado diferencias significativas, tanto en los períodos libres de enfermedad como en la supervivencia, a favor de las enfermas portadoras de CINP, circunstancia que ha sido remarcada en el estudio multivariable en donde la variable *"Grupo"* obtuvo el mayor peso pronóstico para la supervivencia a diez años (Tabla XXVI).

En lo referente al segundo parámetro, el diagnóstico precoz, hace variar el peso específico de cada uno de los factores pronósticos involucrados en la evolución del cáncer de mama palpable. Así, cuando analizamos el *tamaño tumoral* en el CINP, la mayoría de las enfermas quedan englobadas, principalmente, en las categorías T_{1a}-T_{1b}-T_{1c} demostrando diferencias en la supervivencia para cada una de ellas. Sin embargo, el hecho de ser "*no palpable*" les confiere un mejor pronóstico respecto a aquellos tumores palpables englobados en la misma categoría, como ha expuesto Silverstein y Col (157). Estos datos indican que el tamaño tumoral está influenciado por la asequibilidad del tumor a la exploración mamaria, y probablemente por sus características

biológicas, lo que hace necesaria una nueva valoración de este parámetro pronóstico en el CINP.

Con respecto a la *afectación ganglionar axilar*, principal factor pronóstico en el cáncer de mama palpable, presenta una doble problemática en el CINP. Por un lado, la mayoría de las pacientes con CINP son axila-negativas; por otro, hasta un 25% de las pacientes axila-negativas pueden tener una recaída sistémica de su enfermedad. De estas dos cuestiones se deduce que la afectación axilar en enfermas con CINP pierde gran parte de su peso pronóstico al no poder identificar aquellas pacientes axila-negativas con elevado riesgo de recaída sistémica. Nuestro estudio, al igual que el realizado por Stierer y Col (71), no ha reflejado una influencia de la afectación ganglionar en la supervivencia ni en los períodos libres de enfermedad siendo llamativa la mayor supervivencia y el mayor tiempo libre de enfermedad en aquellas enfermas con afectación de uno a diez ganglios respecto a aquellas que no presentaban invasión axilar. La explicación a este hecho, reflejado tambien en la literatura, debe atribuirse al efecto del tratamiento adyuvante en las enfermas con afectación axilar, un beneficio del cual no han dispuesto aquellas sin invasión ganglionar. Cuando se analizó la supervivencia a 10 años según el número de ganglios afectados, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariante que deben ser atribuidas al pobre pronóstico de aquellas enfermas con más de diez ganglios afectados (Tabla XXV). Esta significación se ha mantenido en el estudio multivariante (Tabla XXVI), por las razones antes citadas, sin que se obtuviera significación para las curvas actuariales de los tres grupos estudiados (ningún ganglio afectado, 1-3 ganglios afectados, 4-10 ganglios afectados). Una lectura de estos datos puede ser que el efecto del tratamiento adyuvante en enfermas con menos de 10 ganglios afectados, iguala las curvas de supervivencia y períodos libres de enfermedad de estas pacientes con aquellas otras sin afectación axilar que, en la mayoría de los casos, no han recibido terapia adyuvante.

El descubrimiento de un parámetro con un peso pronóstico y terapéutico comparable a la afectación axilar, solucionaría la problemática derivada de la elevada proporción de enfermas axila-negativa en el CINP. Se han ideado diferentes alternativas para solucionar esta cuestión. Menard y Col (219) han propuesto la elaboración de diferentes grupos de riesgo basados en una puntuación (*prognostic score*) obtenida mediante la suma de cuatro factores pronósticos (tamaño tumoral, grado histológico, c-erbB-2, receptor de laminina). De esta forma, la paciente obtiene un valor de 1 cuando los cuatro factores son favorables (tamaño menor de 2 cm, grado histológico 1 ó 2, ausencia de expresión para c-erbB-2 y receptor de laminina), una puntuación de 2 ó 3 cuando uno o dos de

estos factores indican mal pronóstico, respectivamente, y una puntuación de 4 cuando tres o cuatro factores son desfavorables. Cuando se compararon los períodos libres de enfermedad de estos grupos respecto a otros grupos de afectación axilar (0, 1-3, 4-10 y >10 ganglios afectados) se observó un mayor peso pronóstico para el primero. Es posible que la elaboración de grupos mediante la combinación de distintos factores de riesgo pueda identificar a aquellas pacientes con CINP de alto riesgo de recidiva, pero la cuestión es poder identificar los parámetros pronósticos de mayor peso en estas pacientes mediante la elaboración de estudios prospectivos.

Esta iniciativa de Menard y Col (219) nos plantea la necesidad de nuevos modelos para la elaboración de índices pronósticos en el CINP. ¿Cuáles son esos modelos?. Existen varias opciones pero la mayoría de ellos se fundamentan en modelos matemáticos, de los cuales los más utilizados son la *partición recurrente*, las *redes pronósticas* y la *regresión de Cox* (113).

La *partición recurrente* (*recursive partitioning*) divide un grupo inicial de factores pronósticos en dos subgrupos atendiendo al mejor punto de corte efectuado por una variable, generando así dos nuevos conjuntos con la mayor diferencia pronóstica estadísticamente significativa. Cada uno de estos dos subgrupos es entonces dividido de nuevo si existe una variable que permita una dicotomía significativa estadísticamente para cada grupo, y este proceso se repite hasta que no pueda llevarse a cabo una nueva partición con significación estadística. El arbol resultante (Figura 23) refleja qué factores pronósticos contribuyen significativamente a la evolución de la paciente. Este método, de fácil elaboración, tiene como principal desventaja la pérdida progresiva de información en cada partición ya que se elimina información de otras variables que pudieran tener relación con el pronóstico.

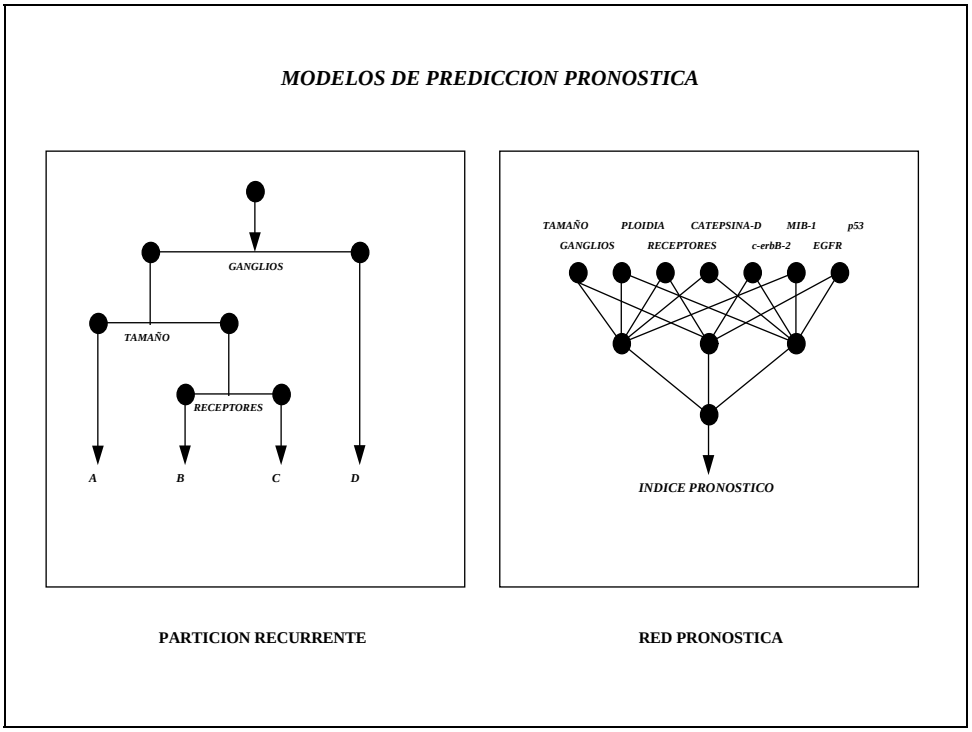


Figura 23
Modelos de predicción pronóstica. Tomado de Mansour (113)

Una segunda técnica es la elaboración de una *red pronóstica* (*network*) a partir de distintos factores pronósticos. La ventaja de este modelo es que permite integrar la información en un índice pronósico que podrá ser utilizado para clasificar a cada paciente según su pronóstico. Su mayor desventaja es que, a diferencia del modelo de regresión de Cox y partición recurrente, no permite identificar aquellos factores pronósticos necesarios para la predicción del seguimiento ni el impacto relativo de cada uno de ellos.

La *regresión de Cox* es el modelo utilizado con mayor frecuencia y permite conocer qué factor o factores poseen una contribución significativa en la evolución de la paciente. La regresión de Cox permite, así mismo, la elaboración de un índice para la cuantificación pronóstica. En el presente estudio, la regresión de Cox ha permitido valorar el peso pronóstico real de cada uno de los parámetros estudiados en la supervivencia a diez años, destacando tres conclusiones finales: primera, la existencia de un CINP es el parámetro con mayor peso pronóstico en la supervivencia a 10 años; segunda, las enfermas en estadio I tienen un mejor pronóstico que aquellas englobadas en los estadios II y III; tercera, la afectación ganglionar sólo influye significativamente en el pronóstico cuando existen más de diez ganglios axilares invadidos.

II. Manejo quirúrgico del CINP

El manejo quirúrgico del CINP incluye dos aspectos: el tratamiento del tumor primario y la LA. Con respecto a la primera cuestión, la cirugía conservadora es una opción técnica adecuada para las pacientes con CINP, ya que ofrece unos buenos resultados estéticos y un buen control local de la enfermedad. En este estudio, las técnicas conservadoras han constituido el principal método quirúrgico en la totalidad del grupo, con una incidencia de recidivas locales por debajo del 10%, sin diferencias significativas entre los dos grupos a estudio y en una línea similar a otros trabajos (220,221). En el Grupo I sólo se registró una recidiva mamaria, lo que se tradujo en una incidencia actuarial del 8,4%, incidencia que, probablemente, disminuya cuando se incremente el número de pacientes y el tiempo medio de seguimiento. La ausencia de recidivas axilares en ambos grupos debe relacionarse con el vaciamiento de los tres niveles que ha permitido un control axilar absoluto.

En cuanto al segundo aspecto, la LA selectiva en pacientes con CINP, es hoy en día el principal objetivo de la mayoría en los equipos quirúrgicos dedicados al cáncer de mama, a la espera de nuevos factores pronósticos relacionados con la afectación axilar. No existe unanimidad en el protocolo a seguir ni tampoco estudios prospectivos que permitan un enfoque práctico de esta problemática, pero la mayoría de los autores coinciden en que su resolución depende de la combinación de cuatro variables: la presentación clínica, el tamaño tumoral al diagnóstico, las características biológicas del tumor y el cálculo de la probabilidad de afectación axilar mediante modelos matemáticos. Pero, ¿Cuál es la combinación óptima de estas variables y cuál es su peso pronóstico específico?. Tampoco existe unanimidad al respecto y, por tanto, cada grupo quirúrgico o equipo multidisciplinario deberá ajustar estas características a su propia experiencia clínica, valorando, una a una, cada una de estas variables.

a) Presentación clínica: la LA pierde su trascendencia cuando las peculiaridades clínicas de la enferma hacen irrelevante el conocimiento del estado ganglionar. En esta situación se encuentran aquellas pacientes que presentan al diagnóstico una diseminación metastásica de su enfermedad (estadio IV) y en las que la indicación de terapia adyuvante es independiente de la existencia o no de afectación axilar. En el presente estudio, una paciente del grupo I portadora de una neoplasia de 0,5 cm presentó, sorprendentemente, metástasis óseas al diagnóstico. El VA practicado demostró 14 ganglios afectados de 14 extirpados, circunstancia que no modificó la indicación del tratamiento adyuvante llevado a cabo. Otro grupo similar de enfermas lo constituyen aquellas pacientes de edad

avanzada, con o sin receptores de estrógeno en su neoplasia, y en las que la administración de tamoxifeno es la mejor opción para el control de la enfermedad. Por contra, la existencia de adenopatías axilares palpables invita a la realización de un VA para el conocimiento de la extensión neoplásica y para proporcionar un adecuado control regional.

b) Tamaño tumoral: ha constituido, y constituye, uno de los pilares para la valoración de la LA selectiva debido a su estrecha relación con el riesgo de afectación axilar (Tablas IV y V). La mayoría de los autores coinciden en que la LA puede ser suprimida en aquella enfermas con tumores iguales o menores a 0,5 cm (T_{1a}), especialmente aquellos con una buena diferenciación y escasos factores de riesgo. Por contra, la elevada incidencia de afectación axilar en tumores entre 1,1 y 2 cm (T1c) hace necesaria la LA en este grupo de enfermas ante la imposibilidad de predicción. Finalmente, en aquellas enfermas con tumores englobados en la categoría T_{1b} (0,6-1 cm), y que poseen una afectación axilar intermedia, debe estimarse el riesgo relativo de afectación axilar y la indicación de la LA en base al estudio de las característica biológicas del tumor y/o el cálculo de probabilidad mediante modelos matemáticos. El presente estudio, al igual que el de otros autores (Tabla IV), refleja una incidencia creciente de afectación ganglionar con el incremento del tamaño tumoral (Figura 18). Sin embargo, el estudio univariante llevado a cabo en las pacientes del Grupo I no demostró una relación estadísticamente significativa entre tamaño tumoral e invasión axilar (Tabla XXIX), a diferencia del estudio de Ravdin y Col (222), en donde dichas variables mostraron relación estadística tanto en el análisis univariante como multivariante (Tabla V). Estos datos sugieren que el tamaño tumoral, por sí sólo, no debe emplearse como único factor en la decisión de una LA selectiva, sino que deben integrarse, junto a otros parámetros, en modelos matemáticos que predigan el riesgo particular de cada paciente.

c) Características biológicas del tumor: la importancia de esta variable se constata en aquellas enfermas axila-negativa que, debido a la indiferenciación de su tumor primario, precisan terapia adyuvante. Actualmente, la combinación de diferentes parámetros histológicos (grado nuclear, grado histológico, invasión vascular-linfática), citométricos (aneuploidía, fase S), genéticos (erb-B2, p53) y cinéticos (Ki-67, MIB-1), permiten elaborar un riesgo de fracaso sistémico, independientemente de la existencia o no de afectación axilar, y de esta forma establecer la necesidad de terapia adyuvante (223,142). En el presente estudio, ningún parámetro histológico, a excepción de la invasión de vasos y nervios, ni cinético tuvieron relación con la invasión axilar (Tabla XXIX). Al igual que Chadha (155) y Barth (153), la invasión de vasos y nervios tuvo

significación estadística en el estudio multivariante lo que le confiere, junto al estado menstrual, un carácter predictor para la invasión axilar. Por contra, en ningún estudio previo (TablaV), el estado menstrual se relacionó con la afectación ganglionar aunque si analizamos con detalle las experiencias de Ravdin (222), Chadha (155) y Mustafa (205) encontramos que la edad al diagnóstico se presentó como factor de riesgo, una variable que puede reflejar la influencia indirecta del estado menstrual.

Las investigaciones futuras deberán ir encaminadas a la identificación de un parámetro tumoral cuyo peso pronóstico sea superior al de la afectación ganglionar, relegando así al VA a una función de control regional del proceso (224).

d) Modelos matemáticos para el cálculo de probabilidad de afectación axilar: tradicionalmente el estudio de estos factores de riesgo se realizaba mediante análisis univariantes en donde no se valoraba el riesgo específico de cada variable. Durante los últimos cuatro años han sido publicados los primeros estudios multivariantes, mediante análisis de regresión logística o nomogramas (225), encaminados al conocimiento exacto y el riesgo preciso de cada uno de las variables relacionadas con la afectación axilar. Así, pueden elaborarse diferentes modelos matemáticos que mediante la acumulación de factores de riesgo, proporcionan una probabilidad individualizada en cada una de las pacientes (155,222,205). La aplicación de estos modelos en enfermas en las que existan dudas sobre la realización de una LA, especialmente T_{1a} y T_{1b} con factores de riesgo, puede aclarar qué opción quirúrgica es la adecuada para cada caso. Al igual que Mustafa (205), hemos realizado una estratificación de la probabilidad de afectación ganglionar basada en el agrupamiento de enfermas según el número de factores de riesgo que presenten al diagnóstico (Tabla XXXIII y Figura 21). A pesar de ofrecer una elevada especificidad (91%), ofrece una baja sensibilidad (43%) lo cual no permite tomar una decisión basada exclusivamente en el resultado de esta ecuación. Por lo tanto, estas estimaciones deben considerarse un instrumento de consulta para calcular la probabilidad de afectación axilar y a partir de ellas, junto a la exhaustiva valoración de las características clínicas e histológicas de la enferma, decidir la realización del VA de una forma individualizada. Un inconveniente de estos modelos es la disparidad de factores de riesgo encontrados en diferentes estudios, posiblemente debido a que en los mismos se han empleado grupos hetereogéneos de pacientes. Así, el estudio de Mustafa (205) y Chadha (155) se realizó en tumores menores de 1 cm, el de Ravdin (222) en neoplasias menores de 5 cm y el aquí presentado en CINP, por lo que los resultados no pueden ser comparables. Una solución a esta problemática es la elaboración de tablas

de probabilidad en cada equipo, basadas en su propia experiencia clínica, seleccionando un grupo de enfermas en donde exista una problemática real para la decisión de la LA. A diferencia de Ravdin (222), no creemos conveniente incluir enfermas con tumores mayores de 2 cm ya que en los mismos la LA debe realizarse de forma sistemática por el elevado porcentaje de afectación axilar. El CINP supone un grupo homogéneo para la realización de este tipo de estudios por su baja afectación axilar y su comportamiento clínico diferente.

El siguiente algoritmo pretende integrar cada una de las variables antes descritas.

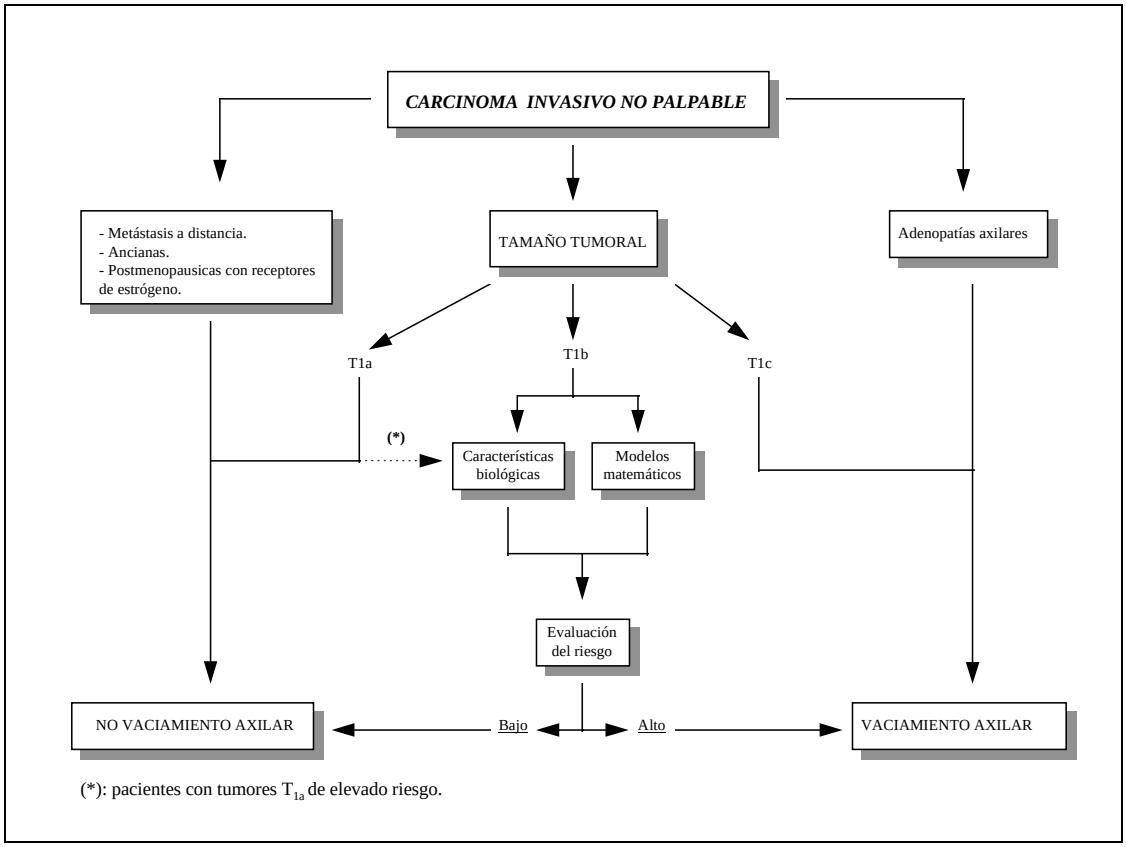


Figura 24: algoritmo para el manejo quirúrgico axilar en pacientes con CINP.

III. Tratamieto adyuvante en el CINP

Estudios recientes (226) demuestran que las mujeres con cánceres de mama menores de 1 cm y sin afectación axilar obtienen una supervivencia del 90% a los 20 años de seguimiento. Sin embargo, todavía existe un 10% que sufre una recaída de su proceso a pesar del buen pronóstico global para este grupo, lo que ha impulsado diferentes estudios encaminados a analizar el papel del tratamiento adyuvante en estas pacientes. En este contexto se situan las pacientes con CINP en los que es necesario la elaboración de criterios para la realización de tratamiento adyuvante.

La revisión de Clahsen y Col (227) analizó cinco protocolos de poliquimioterapia postoperatoria en mujeres con cánceres de mama precoces con un total de 6093 casos y un seguimiento medio de 5,3 años. Cuando se analizó la supervivencia se observó un mayor beneficio de la poliquimioterapia en aquellas pacientes axila-negativa respecto a aquellas con afectación de uno o más ganglios, especialmente en aquellas con una edad menor de 50 años. La recurrencia loco-regional disminuyó significativamente con el empleo de la poliquimioterapia (31%) en la totalidad del grupo a estudio. Por contra, el efecto del tratamiento quimioterápico para la redución de las metástasis a distancia fue menor (10%) y no significativo. Resultados similares, aunque en enfermas axila-positivas, fueron expuestos en el estudio de Goldhirsch y Col (228) en el que el tratamiento adyuvante disminuyó la incidencia de recaída en tejidos blandos, pero no la incidencia de metástasis óseas y viscerales. De estos resultados se obtienen dos conclusiones: la poliquimioterapia proporciona un mayor control loco-regional de la enfermedad, y la prolongación de los períodos libres de enfermedad es mayor en las pacientes axila-negativas. Se demuestra así que el tratamiento adyuvante es más efectivo cuanto menor carga tumoral exista, como el caso de los CINP, pudiendo cambiar el curso de la enfermedad en estos casos.

Actualmente existen suficientes evidencias de que la quimioterapia adyuvante puede reducir el riesgo de recaída en pacientes axila-negativas, pero no está claro que subgrupo de las mismas deberán recibirla. La reunión de consenso de Bethesda (212) dedica sus dos últimos puntos a esta problemática. El punto número 5 hace referencia a las bases de la indicación de quimioterapia adyuvante en pacientes axila-negativas para valorar su beneficio, su coste, su toxicidad y la decisión de la paciente. El punto número 6 afirma que las pacientes con tumores menores a 1 cm y sin afectación ganglionar obtienen un excelente pronóstico, por lo que no precisan tratamiento adyuvante a no ser que se incluyan en un protocolo clínico.

Atendiendo al 5º punto de la reunión de consenso, existen diferentes factores que influirán en la decisión final para el tratamiento adyuvante, tal como expone la Figura 25

.

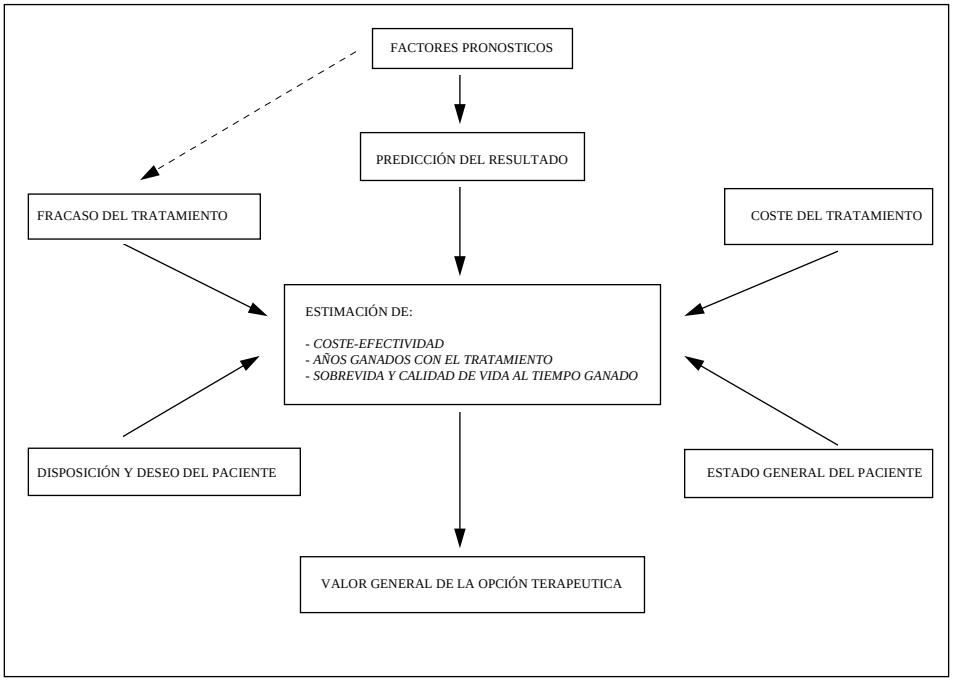


Figura 25
Valoración de los factores clínicos y pronósticos en la decisión de la terapia adyuvante.
Tomado de Mansour y Col (113).

Uno de los puntos más importantes es el estudio de los factores de riesgo para la recaída de la enfermedad, que ha sido objeto de estudio por parte de diferentes autores. Así, el estudio de Rosen y Col (53), realizado en enfermas con tumores menores de 5 cm sin afectación axilar y con un seguimiento medio de 18 años, demostró que el tamaño tumoral y el tipo histológico eran los único factores relacionados con la recidiva del proceso. En el estudio de Jensen y Col (105), realizado en tumores de "bajo riesgo" sin afectación axilar, resaltó la sobrexpresión del antígeno 519 (OA-519) y la actividad proliferativa mayor del 7% (Ki-67, MIB1) como los únicos factores relacionados con la supervivencia en el estudio multivariante. Leitner y Col (213), en un estudio realizado en pacientes con tumores menores de 1 cm sin afectación axilar con un seguimiento medio de 7 años, encontraron que sólo el grado nuclear y la invasión de vasos linfáticos estaban directamente relacionados con la supervivencia en el estudio multivariante, por lo que aconsejan la quimioterpia adyuvante en este grupo de enfermas. Lee y Col (106), en un estudio similar al

anterior en tumores menores de 1 cm sin afectación axilar, relacionó el grado nuclear y el tipo histológico con la recurrencia de la enfermedad a pesar de que, debido al buen pronóstico general de la serie, no pudo realizar un estudio multivariante. Recientemente, Press y Col (229) estudiaron la amplificación del gen HER-2/*neu* en pacientes axila-negativa para conocer su relación con la supervivencia. Sus resultados han demostrado que la amplificación de este gen, en ausencia de tratamiento adyuvante con quimioterapia, es un buen predictor de la recaída de la enfermedad en el estudio multivariante, con un peso pronóstico mayor que el tamaño tumoral. Los autores concluyen que aquellas enfermas axila-negativa con tumores de pequeño tamaño y amplificación de este gen tienen un riesgo elevado de recurrencia y muerte asociada, por lo que se beneficiarían de un tratamiento adyuvante.

En la actualidad, existen diferentes estudios que valoran los resultados del tratamiento adyuvante con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea. En la experiencia de Somlo y Col (230) se incluyen pacientes en estadio II con más de 10 ganglios axilares afectados, al constituir un grupo de elevado riesgo de metástasis, registrando una superviencia y período libre de enfermedad a 3,5 años del 82 y 71%, respectivamente. Los autores concluyen que la aplicación de esta modalidad terapéutica requerirá nuevos estudios prospectivos con la inclusión de pacientes en estadio II con más de 10 ganglios afectados. En nuestra experiencia, una enferma del Grupo I presentó dicha afectación ganglionar por lo que la quimioterpia a altas dosis puede ser una alternativa válida para aquellas pacientes con CINP y extensa afectación ganglionar, que constituyen un subgrupo con un peor pronóstico.

Al igual que en la LA selectiva, la indicación de quimioterpia en pacientes con CINP dependerá de la combinación de distintas variables, que en este caso serán el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, los receptores estrogénicos y el estado menstrual, y cuya combinación se muestra en la Figura 26.

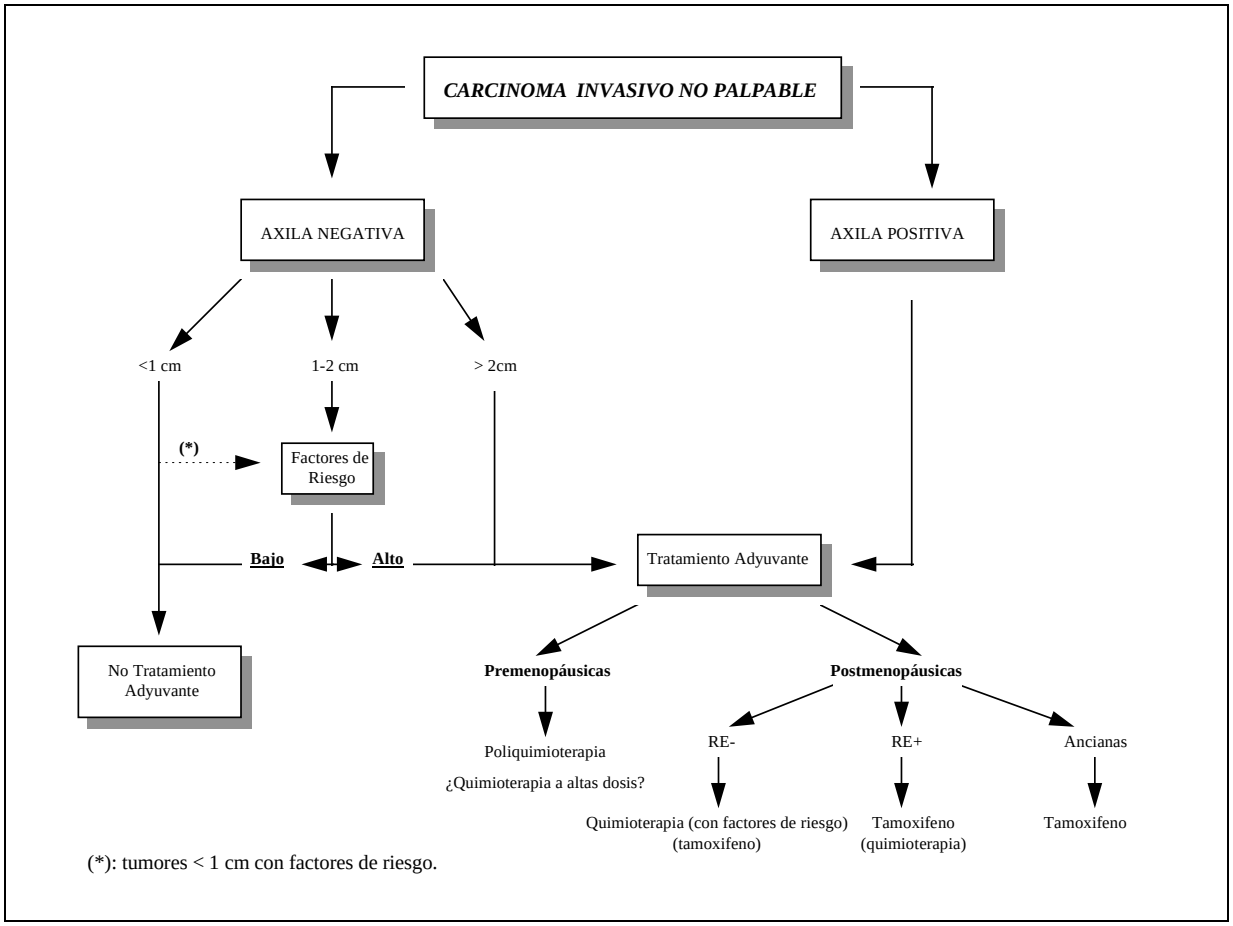


Figura 26: algoritmo para el manejo adyuvante de las pacientes con CINP.

CAPITULO 7

CONCLUSIONES

1. Los CINP de mama constituyen un grupo de neoplasias mamarias con unas características histológicas diferentes a los CIP menores de 2 centímetros, lo que les proporciona un comportamiento biológico y clínico distinto.

2. El estudio multivariante identificó la afectación cuantitativa axilar, el estadio clínico y la existencia de CINP como las únicas variables relacionadas con la supervivencia.

3. El estudio multivariante demostró que únicamente la existencia de receptores estrogénicos se relacionaba con los períodos libres de enfermedad.

4. La supervivencia y los períodos libres de enfermedad en las enfermas con CINP de mama son estadísticamente superiores a los reflejados en las pacientes con CIP menores de 2 centímetros.

5. La significación pronóstica demostrada por la afectación cuantitativa axilar depende de la pobre evolución registrada en las enfermas con más de diez ganglios afectados, ya que las curvas de evolución en las pacientes con menos de diez ganglios invadidos o ninguno son similares.

6. La cirugía conservadora ofrece un adecuado control loco-regional del proceso tanto en las enfermas con CINP como aquellas con CIP menores de 2 centímetros.

7. La presencia de invasión de vasos y nervios y el estado premenopáusico, han sido los únicos factores de riesgo relacionados con la afectación axilar en el estudio multivariante realizado en enfermas con CINP.

8. La LA selectiva es una opción válida en enfermas con CINP y, para su valoración individual, se deberá tener en cuenta su tamaño del tumoral, sus características histológicas y el estudio del riesgo de afectación ganglionar mediante modelos matemáticos.

9. Estas diferencias en el comportamiento biológico y evolutivo de las enfermas con CINP debe estimular el diagnóstico precoz del cáncer de mama durante su período subclínico mediante el screening mamográfico de la población.

10. El incremento paulatino de los CINP de mama inicia una nueva era en esta enfermedad, que precisará la valoración de equipos multidisciplinarios para la adopción de nuevos protocolos terapéuticos.

CAPITULO 8

BIBLIOGRAFÍA

1. Annandale T. Enfermedades de las mamas. En: Ashhurst. Enciclopedia internacional de cirugía. Tomo 7. Nicolás Moya Editor. Madrid, 1887.

2. Frykberg ER, Ames FC, Bland KI. Current concepts for management of early (in situ and occult invasive) breast carcinoma. En: Bland KY, Copeland EM. The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. WB Saunders Company. Philadelphia. 1991.

3. Le Bouëdec G, Pomel C, Chamussy E, Feillel V, de Latour M, Dauplat J. Le curage ganglionnaire axillaire dans les cancers infracliniques du sein. *Bull Cancer* 1996; 83: 581-588.

4. Cady B, Stone M, Schuler J, Thakur R, Wanner M, Lavin P. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996; 131: 301-308.

5. Cady B. The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 505-508.

6. Pérez Manga G. Cáncer de mama. Editorial MCR. Barcelona 1989.

7. Alvarez A, Aguirre F, Lastra J, Delgado-Rodríguez M. Incidencia del cáncer de mama en Cantabria. *Rev Senología y Patol Mam* 1994; 7: 165-168.

8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Cancer en España. Rumagraft SA. Madrid. 1993

9. Cayuela A, Rojas M. Análisis geográfico de la mortalidad por cáncer genital femenino y de la mama. España, 1980-1984. *Toko-Gin Pract 1991*; 2: 99-106.

10. Morabia A, Wynder E. Datos estadísticos (epidemiología) y evolución natural del cáncer mamario. En: Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Cáncer mamario: estrategias para el decenio 1990, parte I. Nueva Editorial Interamericana SA. Mexico 1990.

11. CA-A Cancer Journal for Clinicians. Cancer Statistics 1997. Lippincott Raven Publishers. New York. 1997.

12. Quinn M, Allen E. Changes in incidence of and mortlaty from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *BMJ* 1995; 311: 1391-1395.

13. Garne J, Aspegren K, Balldin G, Ranstam J. Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 69-74.

14. Moss S. Breast carcinoma mortality rates and screening. *Cancer* 1997; 79: 1-2.

15. Dirección Xeral de Saúde Publica. Programa Galego de Detección Precoz do Cancro de Mama. Documentos técnicos de Saúde Pública. Serie A. Nº1. 1992.

16. Tábar L, Gunnar F, Hsiu-Hsi C, Duffy S, Smart C, Gad A. Efficacy of breast cancer screening by age. *Cancer* 1995; 75: 2507-2517.

17. Kerlikowske K, Grady D, Rubin S, Sandrock C, Ernster V, Efficacy of screening mamography. *JAMA* 1995; 273: 149-154.

18. deKoning HJ, Boer R, Warmerdan PG, Beemsterboer PMM, Van der Maas PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1217-1223.

19. Luengo S, Azcona B, Lázaro P, Madero R. Programas de detección precoz del cáncer de mama y acceso a la mamografía en España. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 761-766.

20. Lynch HT, Albano WA, Laytow MA. Genetic predisposition to breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 612-622.

21. Weinberg RA. Tumor supresor genes. *Science* 1991; 254: 1138-1146.

22. Ramón y Cajal Agüeras S. Marcadores tumorales y oncogenes en cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1995; 8: 177-182.

23. Porter Pl, Malone KE. Expression of cell-cycle regulators p27kip1 and cyclin E, alone and in combination, correlate with survival in young breast cancer patients. *Nature Medicine* 1997; 3: 222-225.

24. Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. *Cancer* 1991; 68: 1309-1317.

25. Van Diest PJ, Baak JP. The morphometric prognostic index is the strongest prognosticator in premenopausal lymph node-negative breast cancer patients. *Hum Pathol* 1991; 22: 326-330.

26. Taylor JH, Woods PS, Hughes WL. The organization and duplication of chromosomes using tritium-labeled thymidine. *Proc Natl Acad Sci* 1957; 43: 122-126.

27. Meyer JS, Bauer WC. In vitro determination of tritiated thymidine labeling index (LI). *Cancer* 1975; 36: 1374-1380.

28. Meyer JS, Nauert J. Cell kinetics of human tumors by in vitro bromodeoxyuridine labeling. *J Histochem*

Cytochem 1989; 37: 1449-1454.

29. Waldman FM, Chew K. Ljung BM. A comparision between bromodeoxyuridine and ^{3}H thymidine labeling in human breast tumors. *Modern Pathol* 1991; 4: 718-722.

30. Laird AK. Dynamics of tumor Growth: comparison of growth rates and estrapolation of growth curve to one cell. *Br J Cancer* 1965; 19: 278-291.

31. Kreipe H, Alm P, Olsson H, Hauberg M, Fischer L, Parwaresch R. Prognostic significance of a formalin-resistant nuclear proliferation antigen in mammary carcinomas as determined by the monoclinal antibody Ki-S1. *Am J Pathol* 1993; 142: 651-657.

32. Stumpp J, Dietl J, Simon W, Geppert M. Growth factor in breast carcinoma determined by Ki-67 immunostaining: correlation with pathological and clinical variables. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33: 47-50.

33. Shibamoto Y, Streffer C. Estimation of the dividing fraction and potential doubling time of tumors using cytochalasin B. *Cancer Res* 1991; 51: 5134-5138.

34. Arnerlov C, Emdin SO, Lundgren B, Roos G, Soderstrom J, Bjersing L, et al. Breast carcinoma growth rate described by mammographic doubling time and S-phase fraction: correlations to clinical and histopathologic factors in a screened population. *Cancer* 1992; 70: 1928-1934.

35. Arnerlov C, Emdin SO, Lundgren B, Roos G, Soderstrom J, Bjersing L, et al. Mammographic growth rate. DNA ploidy and S-phase fraction analysis in breast cancer: a prognostic evaluation of a screened population. *Cancer* 1992; 70: 1935-1942.

36. Koscielny S, Tubiana M, Lee MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer, relationship between the size of the primary tumor and the probality of metastasic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-715.

37. Butler TP, Gullino PM. Quantitation of cell shedding into efferent blood of mammary adenocarcinoma. *Cancer Res* 1975; 35: 512-516.

38. Dettmar P, Harbeck N, Thompsson C, Pache L, Ziffer P, Fizi K, et al. Prognostic impact of proliferation associated factors MIB1(Ki-67) and S.phase in node-negative breast cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 1525-1533.

39. Dalguen P, Baschiera B, Chaffard R, Dieterich H, Feichter G, Krmer K. MIB1 (Ki-67) immunostaining of breast cancer-cells in cytologic smears. *Acta Cytol* 1997; 41: 229-237.

40. Aaltomaa S, Lipponen P, Papinaho S, Surjanen K. Proliferating-cell nuclear antigen (PC10) inmunolabelling

and other proliferation indices as prognostic factors in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 288-294

41. Tahan SR, Neuberg DS, Dieffenbach A, Yacoub L. Prediction of early relapse and shortened survival in patients with breast cancer by proliferating cell nuclear antigen score. *Cancer* 1993; 71: 3552-3559.

42. Gullino PM. Natural history of breast cancer: progression from hyperplasia to neoplasia as predicted by angiogenesis. *Cancer* 1977; 39: 2697-2703.

43. Bedwani R, Vana J, Rosner D, Schmitz RL, Murphy GP. Management and survival of female patients with "minimal" breast cancer: as observed in the long.term and short-term surveys of the American College of Surgeons. *Cancer* 1981; 47: 2769-2778.

44. Shapiro S, Goldberg JD, Hutchinson GB. Lead time in breast cancer detection and implications for periodicity of screening. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 357-366.

45. Niederhuber JE. Interval breast cancer and the kinetics of neoplastic growth. En: Bland K, Copeland E. The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. WB Saunders Company. Philadelphia. 1991.

46. Straatman H, Peer P, Verbeek AL. Estimating lead time and sensitivity in a screening program without estimating the incidence in the screened group. *Biometrics* 1997; 53: 217-229.

47. Schwartz M. An Anlysis of the benefits of serial screening for breast cancer based upon a mathematical model of the disease. *Cancer* 1978; 41: 1550-1564.

48. Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a preclinical disease state using screening data. *Am J Epidemiol* 1983; 886: 865-886.

49. International Union Against Cancer. TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM-Classification of malignant tumors. Third edition. Springer-Verlag. Berlin 1989.

50. Ciatto S, Cecchini S, Iossa A, Grazzini G, Bravetti P, Roseelli M, et al. Prognosis of nonpalpable infiltrating carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 61-64.

51. Tinnemans JG, Wobbes T, Holland R, Hendriks JH, Van der Stuis RF, De Boer HH. Treatment and survival of female patients with non palpable breast carcinoma. *Ann Surg* 1989; 209: 249-253.

52. Pagana TJ, Lubbe WJ, Schwartz SM, Sprechini GD. A comparision of palpable and nonpalpable breast cancers. *Arch Surg* 1989; 124: 26-28.

53. Merkel DE, Winchester DJ, Goldschmidt RA, August CZ, Wruck DM, Rademaker AV. DNA flow cytometry and pathologic grading as prognostic guides in axillary lymph node-negative breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 1926-1932.

54. Rosen PR, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term folow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-2100.

55. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term folow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-366.

56. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gedhardt H. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary disseection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 765-772.

57. 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* 1992; 69: 1396-1403.

58. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survirval in 24.740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.

59. Acea B, Sogo C, Parajó A, Gayoso R, Sánchez F, Taboada L, et al. Invasión linfoaxilar en el cáncer de mama: significación clinicoterapéutica. Revisión de 83 casos. *Rev Senología y Patol Mam* 1991; 4: 131-136.

60. Smith JA 3rd, Gámez-Araujo JJ, Gallager HS. Carcinoma of the breast: analysis of total lymph node involvenement versus level of metastasis. *Cancer* 1977; 39: 527-532.

61. Clayton F, Hopkins CL. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 1780-1790.

62. Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, Kuzma J, Rothwell DJ, Donegan WL, et al. Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. *Pathol Annu* 1982; 17: 67-91.

63. International (Ludwing) Breast Cancer Study Group: prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-1568.

64. Noguchi S, Aihara T, Nakamori S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, et al. The detection of breast carcinoma micrometastases in lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer* 1994; 74: 1595-1600.

65. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzo D, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202: 702-707.

66. Chandawarkar R, Shinde S. Interpectoral nodes in carcinoma of the breast: requiem or resurrection. *J Surg Oncol* 1996; 62: 158-161.

67. Kiricuta IC, Willner J, Kolbl O, Bohndorf W. The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastases in breast cancer petients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 387-393.

68. Acea B, Sogo C, Parajó A, Sánchez F, Taboada L, DeJuán M. Supervivencia y factores pronósticos en el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1990; 3: 137-144.

69. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson DE, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-1157.

70. Silverstein MJ, Gierson DE, Waisman JR, Senofsky G, Coldburn W, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated?. *Cancer* 1994; 73: 664-667.

71. Stierer M, Rosen HR, Weber R, Marazell A, Kornek GU, Gzerwenka A. Long-term analysis of factors influencing the outcome in carcinoma of the breast smaller one centimeter. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 151-160.

72. Fisher B, Redmond C, Fisher ER. Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer petients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1076-1087.

73. Guidi AJ, Schnitt SJ, Fischer L, Tognazzi K, Harris J, Dvorak HF, Brown LF. Vascular permeability factor (Vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1997; 80: 1945-1953.

74. Jekunen AP, Kairemo JA. Inhibition of malignant angiogenesis. *Cancer Treatment Reviews* 1997; 23: 263-286.

75. Horak ER, Leek R, Klenk N, Lejeune S, Smith K, Stuart N, et al. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340: 1120-1124.

76. Lee A, DeLellis R, Silverman M, Heatley G, Wolfe H. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessels invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1457-1465.

77. Pritchard KI, Trudeau ME, Chapman JV, Hanna W, Kahn H, Murray CA, et al. Prognostic variables in node-

negative breast cancer: an all subset analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 63-66.

78. Donegan WL. Prognostic factors: stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 1992; 70: 1755-1764.

79. Ioakim L, Karakitsos P, Markopoulos C, Aroni K, Delivelioti K, Gogas J, et al. Expresion of pS2, protein and strogen and progesterone receptor status in breast cancer. *Acta Cytol* 1997; 41: 713-716.

80. Foekens JA, van Putten WLJ, Portengen H, Rodenburg CJ, Reubi JC, Berns PM, et al. Prognostic value of pS2 protein and receptors for epidermal growth factor (EGF-R), insulin-like growth factor-1 (IGF-1-R) and somatostatin (SS-R) in patients with breast and ovarian cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 815-821.

81. Predine J, Spyratos F, Prud´Homme JF, Andrieu C, Hacene K, Brune M, et al. Enzyme-linked inmunosorbent assay of pS2 in breast cancers, benign tumors and normal breast tissues: correlation with proognosis and adjuvant hormone therapy. *Cancer* 1992; 69: 2116-2123.

82. Baak JPA, Van Dop H, Kurver PH, Hermans J. The value of morphometriy to classic pronosticators in breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 374-382.

83. Meyer JS, Province M. Proliferative index of breast carcinoma by thymidine labeling: prognostic power independent of stage, estrogen and progesterone receptors. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 12: 191-204.

84. Goodson WH 3rd, Ljung B, Moore DH 2nd, Mayall B, Waldman FM, Chew K, et al. Tumor labeling indices of primary breast cancers and their regional lymph node metastases. *Cancer* 1993; 71: 3914-3919.

85. Bosari S, Lee AKC, Tahan SR, Figori MA, Wiley BD, Heatley GJ, et al. DNA flow cytometric analysis and prognosis of axillary lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1943-1950.

86. Witzig TE, Gonchoroff NJ, Therneau T, Gilbertson DT, Wold LE, Grant C, et al. DNA content flow cytometry as a prognostic factor for node-positive breast cancer: the role of multiparameter ploidy analysis and specimen sonication. *Cancer* 1991; 68: 1781-1788.

87. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320: 627-633.

88. Clark GM, Mathieu MC, Owens MA, Dressler LG, Eudey L, Tormey DC, et al. Prognostic significance of S-Phase fraction in good-risk, node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 428-432.

89. O´Reiller SM, Camplejohn RS, Barnes DM, Millis RR, Rubens RD, Richards MA, et al. Node-negative breast cancer: prognostic subgroups defined by tumor size and flow cytometry. *J Clin Oncol* 1990; 8: 2040-2046.

90. Stal O, Dufmats M, Hatschek T, Carstensen J, Klintemberg C, Rurguist L, et al. S-phase fraction is a prognostic

factor in stage I breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1717-1722.

91. Sigurdsson J, Baldetorp B, Borg A, Dalberg M, Ferno M, Killander D, et al. Indicators of prognosis in node negative breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1045-1053.

92. Lewis WE. Prognostic significance of flow cytometry DNA analysis in node negative breast patients. *Cancer* 1990; 65: 2315-2320.

93. Eissa S, Khalifa A, Gharib A, Salah N, Mohamed M. Multivariate analysis of DNA ploidy, p53, c-erbB-2 proteins, EGFR and steroid hormone receptors for prediction of poor short term prognosis in breast cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 1417-1423.

94. Muss HB, Kute TE, Case LD, Smith LR, Booher C, Long R, et al. The realtion of flow cytometry to clinical and biologic characteristics in women with node negative breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1894-1900

95. Fisher B, Gunduz N, Costantino J, Fisher E, Redmond C, Mamounas E, et al. DNA flow cytometry analysis of primary operable breast cancer: relation of ploidy and S-phase fraction to prognosis of patients in NSABP B-04. *Cancer* 1991; 68: 1465-1475.

96. Hedley DW, Clark GM, Cornelisse CJ, Killander D, Kute T, Merkel D. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast: report of the DNA Cytometry Consensus Conference. *Cytometry* 1993; 14: 482-485.

97. Sahin A, Ro J, Blick M, El-Naggar A, Ordoñez N, Fritsche H, et al. Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. *Cancer* 1991; 68: 549-557.

98. Wintzer H, Zipfel Y, Schulte-Mönting J, Hellerich U, Von Kleist S. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer* 1991; 67: 421-428.

99. Veronesi SM, Gambacorta M, Gottardi O, Scanzi F, Ferrari M, Lampertico P. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3926-3931.

100. Sinha S, Singh U, Bhatia A. C-erb B2 oncoprotein expression. Correlation with the Ki-67 labeling index and AgNOR counts in breast carcinoma on fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1996; 40: 1217-1220

101. Chaprin C, DeVictor B, Andrac L, Amabile J, Bergeret B, LaVaut M, et al. p53 quantitative immunochemical analysis in breast carcinoma. *Hum Pathol* 1995; 26: 159-166.

102. Pierga JY, Leroyer A, Viehl P, Mosseri V, Chevillard S, Magdelenat H. Long term prognostic value of growth fraction determination by Ki-67 immunostaining in primary operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37: 57-64.

103. Markiewski M, Domagala W. Immunohistochemical assesement of proliferation rate of breast carcinoma cells using Ki-67, MIB-1 and anti-PCNA monoclonal antibodies. *Pol J Pathol* 1996; 47: 189-194.

104. Keshgegian A, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-Phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 42-49.

105. Jensen V, Ladeharl M, Holm-Nielsen P, Melsen F, Brand F. The prognotic value of oncogenic antigen 519 (OA-519) expression and proliferative activity detected by antibody MIB-1 in node-negative breast cancer. *J Pathol* 1995; 176: 343-352.

106. Lee A, Loda M, McKarem G, Bosari S, DeLellis R, Heatley G, et al. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bN0M0). Clinicopathologic features and outcome. *Cancer* 1997; 79: 761-771.

107. Han S, Yun IJ, Noh DY, Choe KJ, Song S, Chi JG. Abnormal expression of four novel molecular markers represents a highly aggressive phenotype in breast cancer. Immunohistochemical assay of p53, nm23, erbB-2 and cathepsin D protein. *J Surg Oncol* 1997; 65: 22-27.

108. Allred DC, Clark GM, Tandom AK, Molina R, Torney DC, Osborne CK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in siti carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 599-605

109. Press MF, Pike MC, Chazin VR, Hung H, Udove JA, Markowicz M, et al. HER-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-4970.

110. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-1266.

111. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirch A, Price K, Save J, Anbazhagan R, et al. prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-1056.

112. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, Chinchilli VM, Vola G, Grossberg H, et al. Elevated serum c-erb B-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1129-1135.

113. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 381-400.

114. Sainsbury JR, Neddham GK, Farndom JR, Malcolm AJ, Harris AL. Epidermal growth factor receptor status as predictor of early recurrence and death from breast cancer. *Lancet* 1987; 1: 1398-1402.

115. Nicholson S, Sainsbury JR, Halcrow P, Chambers P, Farndon JR, Harris AL. Expression of epidermal growth factor receptors associated with lack of response to endocrine therapy in recurrence breast cancer. *Lancet* 1989; 1: 182-185.

116. Isola J, Visakorpi T, Holli K, Kallioniemi OP. Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1109-1114.

117. Thor AD, Moore DH, Edgerton SM, Kawasaki ES, Rechsaus E, Lynch H, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 845-855.

118. Davidoff AM, Herndon JE 2nd, Glover NS, Kerns BJ, Pence JC, Iglehart JD, et al. Relation between p53 overexpression and stablished prognostic factors in breast cancer. *Surgery* 1991; 110: 259-264.

119. Silvestrini R, Benini E, Daidone MG, Verenoni S, Boracchi P, Cappeletti V, et al. p53 as an independent prognostic marker in lymph node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 965-970.

120. Allred DC, Clark GM, Elledge R, Fuquua SA, Brown Rw, Chamness GC, et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 200-206.

121. Clair T, Miller WR, Cho-Chung YS. Prognostic significance of the expression of a ras protein with a molecular weight of 21.000 by human breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 5290-5293.

122. Seshadri R, Horsfall DJ, Firgaira F, McCaul K, Setlur V, Chalmers AH, et al. The relative prognostic significance of total cathepsin D and HER-2/neu oncogene amplification in breast cancer: the south Australian Breast Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1994; 56: 61-65.

123. Ravdin PM, Tandom AK, Allred DC, Clark GM, Fuqua SA, Hilsenbeck SH, et al. Cathepsin D by western blotting and inmunohistochemestry: failure to confirm correlations with prognosis in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 467-474.

124. Duffy MJ, Reilly D, McDermott E, O´Higgins N, Fennelly JJ, Andreasen PA. Urokinase plasminogen activator as a prognostic marker in different subgroups of patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 2276-2280.

125. Hortobagyi G. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama. En: Díaz-Faes J. Cáncer de mama. Avances en diagnóstico y tratamiento. Edición Días-Faes. León. 1990.

126. Gallager HS, Martin JE. An orientation to the concept of minimal breast cancer. *Cancer* 1971; 28: 1505-1507.

127. Gisvold JJ, Martin JK. Pre-biopsy localization of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1984; 143: 477-481.

128. Schwartz GF, Patchefsky AS, Feig SA, Shaber GS, Schwartz AB. Clinically occult breast cancer: multicentricity and implications for tratment. *Ann Surg* 1980; 191: 8-12.

129. Marrujo G, Jolly PC, Hall MH. Nonpalpable breast cancer: needle-localized biopsy for diagnosis and considerations for treatment. *Am J Surg* 1986; 151: 599-602.

130. Symmonds RE, Roberts JW. Management of nonpalpable breast anormalities. *Ann Surg* 1987; 205: 520-528.

131. Schepps B, Scola FH. Contemporary diagnostic approaches for nonpalpable carcinoma of the breast: the role of radiologist. *R I Med* 1995; 78: 239-241.

132. Letton AH, Mason EM, Ramshaw BJ. Twenty-year review of a breast cancer screening project. Ninety-five percent survival of patients with nonpalpables cancers. *Cancer* 1996; 77: 104-106.

133. Wanebo HJ, Huvos AG, Urban JA. Treatment of minimal breast cancer. *Cancer* 1974; 33: 349-357.

134. Schwartz GF, Feig SA, Patchefsky AS. Significance and staging of nonpalpable carcinomas of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166: 6-10.

135. Sogo Manzano C. Estudio comparativo de los factores pronósticos en el carcinoma de mama mínimo respecto a los T_{1c} y T_2. Tesis Doctoral. Universidade da Coruña. 1997.

136. Cabanes P, Salmon R, Vilcoq J, Durand J, Fourquet A, Gautier C, Asselain B. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992; 339: 1245-1248.

137. Recht A, Pierce S, Abner A, Vicini F, Osteen R, Love S, et al. Regional node failure after conservative surgery and radiotherapy for early-breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 988-996.

138. Wong J, Kopald K, Morton D. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1298-1302.

139. Satorras AM, Docal Y, Castro A, Villares M, Gegúndez C, Maseda O, et al. Evaluación mediante biopsia dirigida por arpón de lesiones mamarias no palpables. *Cir Esp* 1997; 62: 30-33.

140. Seidman J, Schnaper L, Aisner S. Relatioship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastases. *Cancer* 1995; 75: 65-71.

141. Cady B. Traditional and future management of nonplpable breast cancer. *Am Surg* 1997; 63: 55-58.

142. Silverstein M, Barth A. Use of primary breast cancer characteristics to predict lymph node metastased-reply. *Cancer* 1997; 79: 1862-1864.

143. Allen MJ, Thompson WD, Stuart RC, Gill PT, Wallton EW, Karczenski K, et al. Management of non-palpable breast lesions detected mammographically. *Br J Surg* 1994; 81: 543-545.

144. Farré J, Bonfill J, Muñoz-Ramos C, Salvans F, Doncel F. Lesiones no palpables de mama. *Rev Seología y Patol Mam* 1991; 4: 201-206.

145. García V, Richart J, Vizcaíno I, Ponce J, Flich J, Estevan R, et al. Lesiones no palpables de mama: análisis de nuestra experiencia y estudio de la correlación de la imagen mamográfica respecto a su estudio anatomopatológico. *Rev Senología y Patol Mam* 1996; 9: 72-77.

146. Eguizabal C, Domínguez F, del Villar V, Martínez-Gerrero AM, Repáraz B, Saiz-Santana P, et al. Carcinomas mamarios no palpables. Análisis de 86 casos. *Rev Senología y Patol Mam* 1995; 8: 21-27.

147. Walls J, Boggis RM, Wilson M, Asbury B, Roberts J, Bundred N, et al. Treatment of the axilla in patients screen-detected breast cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 436-438.

148. Dowlatshhi K, Snider H, Kim R. Axillary node status in nonpalpable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 424-428.

149. Reger V, Beito G, Jolly P. Factors affecting the incidence of lymph node metastases in small cancers of the breast. *Am J Surg* 1989; 157: 501-502.

150. Perdue P, Page D, Nellestein M, Salem C, Galbu C, Ghosh B. Early detection of breast carcinoma: a comparison of palpable and nonpalpable lesions. *Surgery* 1992; 111: 656-659.

151. Halverson K, Taylor M, Pérez C, García D, Myerson R, Philpott G, et al. Management of the axilla in patients with breast cancers one centimeter or smaller. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 461-466.

152. Tafra L, Essner R, Brenner J, Giuliano A. Nonpalpable versus palpable invasive breast tumors treated with breast-conserving surgical management. *Am Surg* 1996; 62: 395-399.

153. Barth A, Craig P, Silverstein M. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1918-1922.

154. Pandelidis S, Peters K, Walusimbi M, Casady R, Laux S, Cavanaugh S, et al. The role of axillary dissection in mammographically detected carcinoma. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 341-345.

155. Chadha M, Chabon A, Friedman P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 350-353.

156. Ahlgren J, Stal O, Westman G, Arnesson L. Prediction of axillary lymph node metastases in a screened breast cancer population. *Acta Oncol* 1994; 33: 603-608.

157. Silverstein M, Gierson E, Waisman J, Colburn W. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 700-704.

158. Shaw AD, Gazet JC, Ford HT. The importance of non-palpable lesion in women under 50 detected by mammography on self-referral for screening, symptoms or follow up. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 284-286.

159. Perdue PW, Galbo C, Ghosh BC. Stratification of palpable and nonpalpable breast cancer by method of detection and age. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 512-525.

160. Knutzen AM, Gilvold JJ. Likelihood of malignant disease of varius categories of mamographically detected, nonpalpable breast lesions. *May Clin Proc* 1993; 68: 454-460.

161. Opie H, Estes NC, Jewell WR, Chang CHJ, Thomas JA, Estes BA. Breast biopsy of nonpalpable lesions: a wothwhile endeavor?. *Am Surg* 1993; 59: 490-494.

162. Ciatto S, Rosselli del Turco M. Inquadramento diagnostico delle lesioni non palpabili della mamela. *Chir Ital* 1995; 47: 5-8.

163. Burrel HC, Pinder SE, Wilson AR, Evans AJ, Yeoman LJ, Elston CV, et al. The positive predictive value of mammographic signs: a review of 425 non-palpable breast lesions. *Clin Radiol* 1996; 51: 277-281.

164. Rosenberg R, Lando J, Hunt W, Darling R, Williamson M, Linver M, et al. The New Mexico mammographic project. Screening mammography performance in Alburquerque, New Mexico, 1991 to 1993. *Cancer* 1996; 78: 1731-1739.

165. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles E, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996; 276: 33-38.

166. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles E, Ernster V. Likelihood ratios for modern screening mamography. *JAMA* 1996; 276: 39-43.

167. Mariscal A. Detección precoz del cáncer de mama. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 779-780.

168. Laya M, Larson E, Taplin S, White E. Effect of strogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 643-649.

169. Walsh R, Kornguth P, Scoot M, Bentley R, DeLong D. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. *AJR* 1997; 168: 33-38.

170. Waxman AD, Ramanna L, Memsi LD. Thalium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med* 1993; 34: 18-23.

171. Lee VW, Sax Ej, McAneny DB, Pollack S, Blanchard RA, Beazley RM, et al. A complementary role for thalium-201 scintigraphy with mammography in the diagnosis of the breast cancer. *J Nucl Med* 1993; 34: 2095-2100.

172. Cimitan M, Volpe R, Candiani E, Gusso G, Ruffo R, Bossatti E, et al. The use of thalium-201 in the preoperative detection of breast cancer: an adjunct to mammography and ultrasonography. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1110-1117.

173. Zarca M, Soriano A, Alonso J, Lampreave J, Ruiz R, Villanueva J, Molino C. La gammagrafía con ^{201}Tl como método diagnóstico complementario de la mamografía en el cáncer de mama. *Rev Esp Med Nuclear* 1997; 16: 157-162.

174. Villanueva J, Leonard MH, Bricoe E, Cesani F, Ali SA, Rhoden S, et al. Mammoscintigraphy with technetium-99m-sestamibi in suspected breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 926-930.

175. Mulero F, Nicolás F, Castellón M, De la Cruz P, Roca V, Abad L, et al. Gammagrafía mamaria con MIBI-^{99m}Tc en el diagnóstico de las recurrencias del cáncer postratamiento conservador. *Rev Esp Med Nuclear* 1997; 16: 250-254.

176. Chiti A, Maffloll L, Agresti R, Spinelli A, Savelli G, Castellani R, et al. Axillary node metastasis detection in breast cancer with ^{99m}Tc-SestaMIBI and ^{111In}-Pentetreotide. *Tumori* 1997; 83: 537-538.

177. Galimberti V, Zurrida S, Luini A, Panagelli G, Cassano E, Veronesi P, et al. Use of Tc-99 labelled colloidal albumin for preoperative and intraoperative localization of non-palpable breast lesions. *Eur J Oncol* 1997; 33 (suppl): s79.

178. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994; 191: 625-631.

179. Gilles R, Meunier M, Trouffleau P, Diviano L, Tardivon A, Vanel D. Doagnosis of infraclinical lesions of the

breast with dynamic MRI: results of a prospective and multicenter study. *J Radiol* 1997; 78: 293-297.

180. Palmedo H, Grunwald F, Bender H, Chomburg A, Mallmann P, Krebs D, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 940-946.

181. Wallace JE, Sayler C, McDowell NG, Moseley HS. The role of stereotactic biopsy in assessment of nonpalpable breast lesions. *Am J Surg* 1996; 172: 471-473.

182. Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS. Breast biopsy: a comparative study of stereotaxically guided cored and excisional techniques. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 815-820.

183. Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S. Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. *Histopathology* 1996; 28: 537-541.

184. Gómez Alonso A. Citometría de flujo, biología molecular y cirugía. *Cir Esp* 1997; 62: 1-2.

185. Marks J, Humphrey P, Wu K, Berry D, Bandereko N, Kerms D, et al. Overexpression of p53 and HER-2/*neu* proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann Surg* 1994; 219: 332-341.

186. Bcl-2, p53 and response to tamoxifen in strogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1916-1922.

187. Railo M, Lundin J, Handlund C, Von Smitten K, Von Boguslawsky K, Nordling S. Ki.67, p53, Er-receptors, ploidy and S-Phase as prognostic factors in T1 node negtive breast cancer. *Acta Oncol* 1997; 36: 369-374.

188. Núñez M, Arias J, Del Rio M, Martínez M, Alba A, Allende M, Ruibal A. Estudio de las concentraciones de CD44v5 en la membrana celular de carcinomas ductales infiltrantes de mama. Primeros resultados. *Rev Senología y Patol Mam* 1997; 10: 175-180.

189. Lyzak JS, Yaremko LM, Recant V, Baunoch DA, Joseph L. Role of CD44 in nonpalpable T1a and T1b breast cancer. *Hum Patol* 1997; 28: 772-778.

190. Manzanet G, Marcote E, Romero M, Canales M, Lázaro M, Yago M. Modificación técnica de la biopsia mamaria con arpón en las lesiones no palpables. *Cir Esp* 1997; 61: 233-239.

191. San Román JM. Biopsias radioquirúrgicas. *Cir Esp* 1997; 61: 231-232.

192. Suzanne F, Emering C, Wattiez A, Bournazeau M, Bruhat M, Jacquetin B. Le curage axillaire par lipo-aspiration et prélèvement endoscopique. *Chirurgie* 1997; 122: 138-143.

193. Recht A, Houlihan M. Conservative surgery without radiotherapy in the treatment of patients with early-stage invasive breast cancer. A review. *Ann Surg* 1995; 222: 9-18.

194. Recht A, Houlihan M. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995; 76: 1491-1512.

195. Haffty B, McKhann C, Beinfield M, Fischer D, Fischer J. Breast conservation therapy without axillary dissection. A rational treatment strategy in selected patients. *Arch Surg* 1993; 128: 1315-1319.

196. Haffty B, Fischer D, Rose M, Beinfield M, McKhann C. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautious interpretation of the data. *J Clin Oncol* 1991; 9: 997-1003.

197. Wazer D, Erban J, Robert N, Smith T, Marchant J, Schmid C, et al. Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary lymph nodes without axillary dissection. *Cancer* 1994; 74: 878-883.

198. Cady B, , Stone M, Wayne J. New therapeutics possibilities in primary invasive breast cancer. *Ann Surg* 1993; 218: 338-349.

199. Giuliano A, Dale P, Turner R, Morton D, Evans S, Krasne D. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-401.

200. Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.

201. Zurrida S, Galimberti V, Veronesi P, Sacchini V, Mazzarol G, Bonanni B, et al. Can sentinel lymp node biopsy avoid axillary dissection in N0 breast cancer patientes?. *Eur J Oncol* 1997; 33 (suppl): s79.

202. Veronesi U, Panagelli G, Gaimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.

203. Bower H. Identifying sentinel node could reduce surgery in breast cancer. *BMJ* 1997; 315: 9.

204. Bonnema J, Van Geel A, Ooijen B, Mali S, Tjiam S, Henzen S, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonppalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997; 21: 270-274.

205. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HC. The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer. *Arch Surg* 1997; 132: 384-390.*(66)*

206. Schwartz G, Carter D, Conant E, Gannon F, Finkel G, Feig S. Mammographically detected breast cancer. Nonpalpable is not a synonym for inconsequential. *Cancer* 1994; 73: 1660-1665.

207. Recht A, Harris J. Cirugía conservadora y radioterapia para el cáncer de mama. En: Costa A, Farante G, McLean L. Avances en Oncología. Cáncer de mama. Propulsora Literaria. Buenos Aires 1991.

208. Biete A. Radioterapia en el cáncer de mama. En: Biete A. Radioterapia en el tratamiento del cáncer. Ediciones Doyma. Barcelona 1990.

209. Leborgne F. El papel actual de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama. En: Díaz-Faes J. Cáncer de mama. Avances en diagnóstico y tratamiento. Edición Díaz-Faes, León 1990.

210. Liligren G, Holmberg L, Adami H. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results for randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 717-722.

211. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-1591.

212. Early breast cancer trialist´s collaborative group. Sistemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or inmunetherapy. 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339: 72-85.

213. Leitner S, Swern A, Weinberger D, Duncan L, Hutter R. Predictors of recurrence for patients with small (one or less) localized breast cancer (T1a,bN0M0). *Cancer* 1995; 76: 2266-2274.

214. National Institutes of Health Consensus Development Conference Stament-Treatment of early breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-395.

215. Moreno Nogueira JA. Cáncer de mama: tratamiento adyuvante. En: Díaz-Rubio E. Cáncer de mama. Ediciones Glaxo. Madrid. 1993.

216. Piédrola G, del Rey J, Domínguez M, Cortina P, Gálvez R, Sierra A, et al. Medicina preventiva y salud pública. 9ª edición. Ediciones científicas y técnicas SA. Barcelona 1991.

217. Argimón J. Jiménez J. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Ediciones DOYMA. Barcelona. 1991.

218. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Surg* 1957; 11: 359-377.

219. Ménard S, Cascinelli N, Rilke F, Colnaghi M. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:607-608.

220. Carbone O, Alvarez A, Alvarez E, Alvarado J, Benitez A. Tratamiento conservador. Rasultados. En: Alvarez E, Tejerina A. Mastología dinámica. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 1995.

221. Sogo C, Parajó A, Acea B, Gayoso R, Gulías A, Gómez D,et al. Cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de mama. Nuestra experiencia. *Rev Senología Patol Mama* 1992; 5: 141-145.

222. Ravdin P, De Laurentiis M, Vendely T, Clark G. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1771-1775.

223. Cady B. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node mestastases. Cancer 1997; 79: 1856-1861.

224. Sorensen SC, García G, Mastrangelo MJ, Soltan A. Does lymph node dissection still have a role in cancer therapy?. *Semin Oncol* 1997; xxxiii-xxxiv, xxxix, xli-xlii, xlv.

225. Lehrer S, Garey J, Shank B. Nomograms for determining the probability of axillary node involvement in women with breast cancer. *Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 123-125.

226. Smart C, Byrne C, Smith R, Garfinkel L, Letton H, Dodd G, Beahrs O. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demostration Project. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 134-149.

227. Clahsen P, Van de Velde C, Goldhirsch A, Rossbach J, Sertoli M, Bijnens L, Sylvester R. Overview of randomized perioperative polychemotherapy trials in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2526-2535.

228. Goldhirsch A, Gelber R, Price K. Effect os systemic adjuvant treatment on first sites of breast cancer relapse. *Lancet* 1994; 343: 377-381.

229. Press M, Bernstein L, Thomas P, Meisner L, Zhou J, Ma Y, et al. HER-2/*neu* gene amplification characterized by fluorescence in situ hibridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-2904.

230. Somlo G, Doroshow J, Forman S, Odom-Maryom T, Lee J, Chow W, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue in the treatment of high-risk breast cancer: prognostic indicators of progression-free and overall survival. *J. Clin Oncol* 1997; 15: 2882-2893.

CAPITULO 9

ABREVIATURAS

ADN	*Acido Desoxirribonucleico.*	
AECC	*Asociación Española contra el Cáncer.*	
ASA	*American Society of Anestesia.*	
BrdUrd	*BromodeoxiUridina.*	
Ca	*Cáncer.*	
CDIS	*Carcinoma Ductal In Situ.*	
cdks	*subunidad quinasa dependiente de ciclina*	
CINP	*Carcinoma Infiltrante No Palpable.*	
CIP	*Carcinoma Infiltrante Palpable.*	
CMF	*Ciclofosfamida/Metotrxate/5-*	*Fluoracilo.*
Co^{60}	*Cobalto-60.*	
DE	*Dosis eficaz.*	
EGF	*Epidermal Growth Factor.*	
FFS	*Fracción de Fase S.*	
5-FU	*5-Fluoracilo.*	
gr	*gramo.*	
GST	*Genes Supresores de Tumores.*	
Gy	*Gray.*	
H+	*sobrexpresión del erb-b2.*	
^{3}H-TdR	*tritio.*	
IC	*Intervalo de Confianza.*	
IdUrd	*IododeoxiUridina.*	
IM	*Indice mitótico.*	
IMT	*Indice de Marcaje con Tmidina.*	
iv	*intravenoso.*	
Kg	*Kilogramo.*	
LA	*Linfadenectomía axilar.*	
mgr	*miligramo.*	
NSABP	*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol.*	
O_2	*Oxígeno.*	
p+	*mutación en la p53.*	
PCNA/ciclyn	*Antígeno Nuclear de Células*	*proliferativa.s*
PGDPCM	*Programa Galego de Deteccion*	*Precoz do Cancro de Mama.*
®	*marca registrada.*	
RE	*Receptores Estrogénicos.*	
RE+	*Receptores Estrogénicos positivos.*	
RE-	*Receptores Estrogénicos negativos.*	
RFCE	*Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.*	

RNM	*Resonancia Nuclear Magnética.*
RP	*Receptores Progestágenos.*
RP+	*Receptores Progestágenos positivos.*
RR	*Riesgo Relativo.*
RT	*Radioterapia.*
RTK	*Receptor Tirosina Kinasa.*
Rx	*Radiografía.*
^{99m}Tc	*Tecnecio-99.*
TDC	*Tiempo de Duplicación Celular.*
^{201}Tl	*Talio-201.*
UICC	*Union Internationale Contre le Cancer.*
VA	*Vaciamiento Axilar.*
VEGF	*Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.*
VN	*Vasos y Nervios.*
VPF	*Factor de Permeabilidad Vascular.*
VPP	*Valor Predictivo Positivo.*