

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA IMPORTANCIA DEL COMPONENTE INTRADUCTAL ASOCIADO EN EL CÁNCER DE MAMA COMO FACTOR PRONÓSTICO

Autor: Pau Carabias Meseguer

Bajo la dirección de:

Profesor Jordi Xercavins Montosa
Dra. Maite Cusidó Gimferrer

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, y
Medicina Preventiva.
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.
2011

AGRADECIMIENTOS

- A Maite Cusidó por su tiempo y ayuda en todo el proyecto.
- Al Profesor Jordi Xercavins por su apoyo, amabilidad y disponibilidad en todo momento.
- A N. Rodríguez por intentar explicarme con una increíble paciencia los conceptos estadísticos de este trabajo.
- A R. Fàbregas y F. Tresserra quienes idearon este proyecto en su inicio.
- A N. Zapardiel, por su amistad y su intento constante en inculcarme su pasión por la realización de trabajos.
- A compañeros y residentes que han intervenido directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis.
- A mis amigos porque siempre están cuando les necesito.
- A mi padre y a mi madre por su amor y apoyo incondicional.
- A mis hermanos, abuelos, primos y tías por ser parte de mí.
- A Anna.

Todas las tablas y figuras originales utilizadas en esta tesis tienen el permiso de sus autores. Gracias también a todos ellos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN ...8

1.1 Epidemiología ...9

1.2 Biología molecular del cáncer y oncogénesis ...16

1.3 Historia natural ...20

1.4 Factores de riesgo ...23

-Edad ...23

-Raza ...24

-Historia ginecológica ...24

-Patología mamaria benigna o lesiones precursoras ...24

-Historia familiar ...25

-Patrón mamográfico ...27

-Hormonas exógenas ...27

-Factores alimentarios, peso y ejercicio ...27

-Alcohol ...28

-Tabaco ...28

-Radiaciones ...28

-Xenoestrógenos ...28

1.5 Factores pronósticos ...29

-Clásicos-Morfológicos ...30

-Tamaño tumoral ...30

- Afectación ganglionar axilar ...30
- Tipo histológico ...32
- Grado histológico ...32
- Invasión vascular linfática ...33
- Componente in situ (componente intraductal extenso) ...34
- Necrosis tumoral ...34
- Nuevos-moleculares ...34
 - Receptores hormonales ...34
 - Her2/Neu ...35
 - Ki 67 ...37
 - P53 ...37
 - Angiogénesis ...38
 - BCL-2 ...39
 - Activadores e inhibidores del plasminógeno ...40
 - Células cancerosas circulantes ...40
 - Micrometástasis en médula ósea ...41
 - Perfil genético ...41
 - Otros ...44

1.6 Carcinoma ductal in situ ...50

- Definición y epidemiología ...50

- Historia natural ...51
- Diagnóstico ...52
- Anatomía patológica y factores pronóstico ...53
- Tratamiento ...57

1.7 Teorías acerca la transición del carcinoma ductal in situ al carcinoma invasivo ...60

- Introducción ...60
- Cambios cromosómicos y genéticos ...62
- Marcadores pronósticos ...63
- Microambiente ...64
- Epigenética ...65

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO ...69

3. OBJETIVOS ...72

3.1 Objetivo principal ...73

3.2 Objetivos específicos ...73

4. MATERIAL Y MÉTODOS ...74

4.1 Introducción ...75

4.2 Protocolos terapéuticos ...81

4.3 Protocolos de seguimiento ...91

4.4 Estadística ...93

5. RESULTADOS ...94

5.1 Características poblacionales y tumorales ...95

5.2 Afectación ganglionar ...97

5.3 Factores predictivos ...100

5.4 Tratamiento ...101

5.5 Recidivas locales ...102

5.6 Metástasis ...105

5.7 Mortalidad ...109

5.8 Seguimiento ...113

6. DISCUSIÓN ...118

6.1 Características epidemiológicas y clínicas ...120

6.2 Afectación ganglionar ...123

6.3 Factores predictivos ...124

6.4 Recidivas ...127

6.5 Supervivencia ...127

7. CONCLUSIONES ...131

8. BIBLIOGRAFIA ...134

9. ANEXO: Publicaciones ...167

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGIA: Incidencia, mortalidad, supervivencia

Las neoplasias epiteliales de la mama constituyen la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer (excepto el cáncer de piel) y representan cerca de 33% de los tumores malignos en este grupo de población. En los países latinoamericanos y africanos ocupa el segundo lugar detrás del cáncer de cérvix uterino, y en los países del continente asiático es también el segundo detrás del cáncer gástrico. En el año 2010, en Estados Unidos se produjeron aproximadamente 207.090 casos de carcinoma infiltrante de mama y 39.840 muertes por esta causa (Lippman ME., 2009; Jemal et al., 2010) (Figura 1).

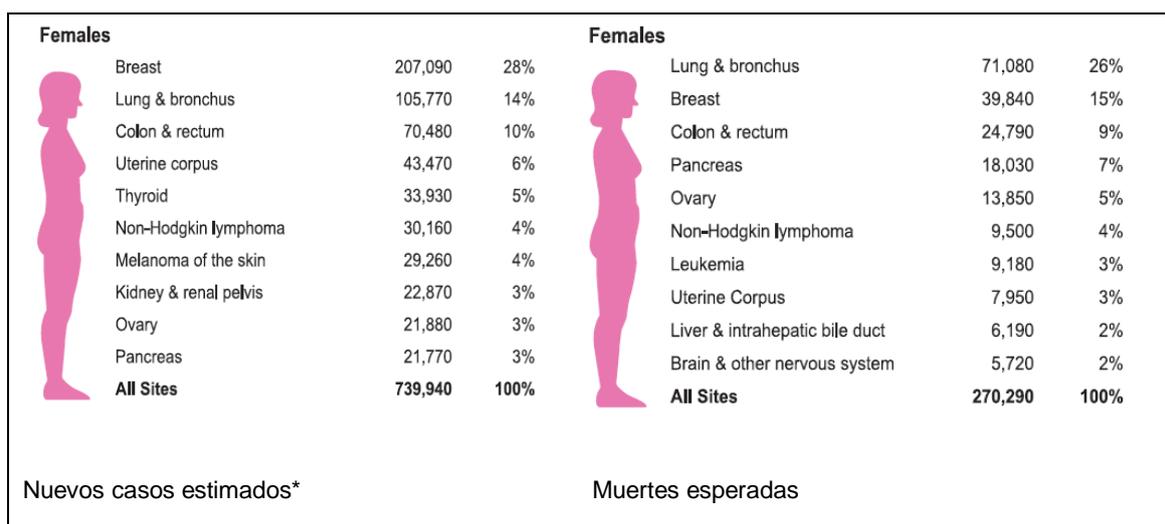


Figura 1. Los 10 principales tipos de cáncer por nuevos casos estimados y muerte en EEUU, 2010 *(excluyendo cáncer de piel y carcinoma in situ excepto el de vejiga).

El cáncer de mama muestra una tendencia ascendente en cuanto a incidencia en los últimos 30 años, a diferencia de otros cánceres como el de colon y recto (Figura 2). Esta tendencia es aún más evidente cuando se analiza por separado el carcinoma in situ. Éste parece aún más continuo y progresivo, sobre todo desde la introducción del *screening* mamográfico (Figura 3).

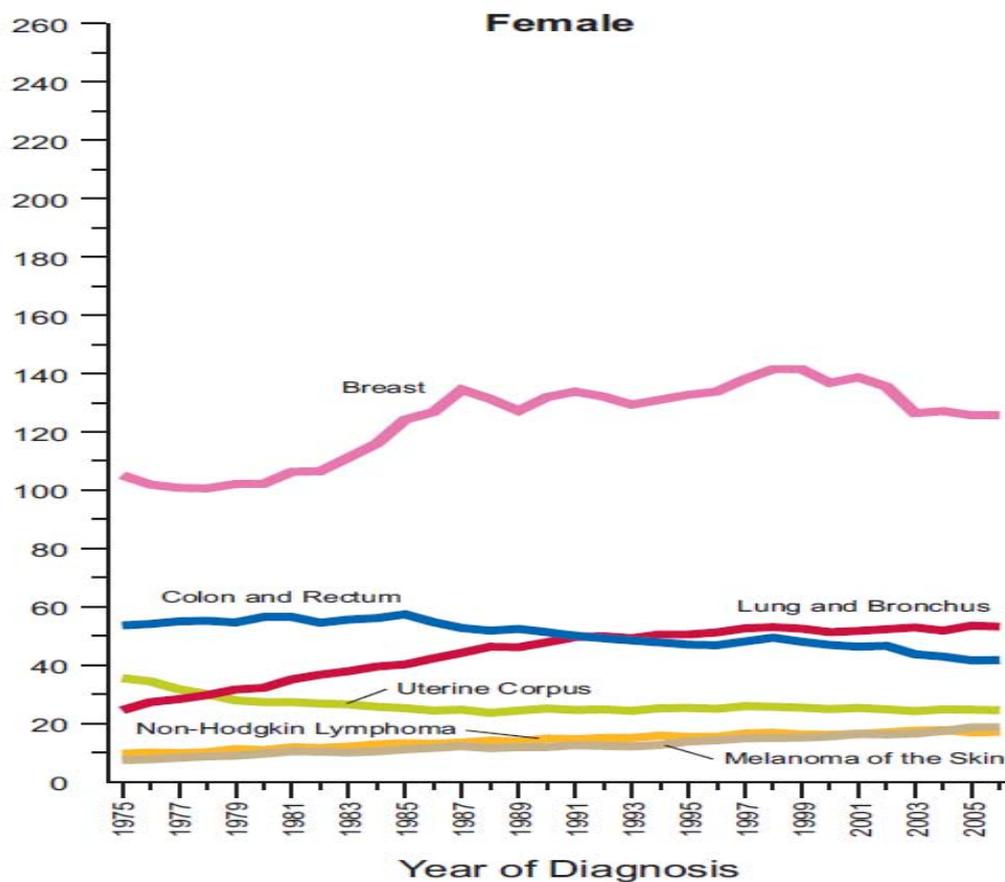


Figura 2: Tasa de incidencia por año de los cánceres más frecuentes en la mujer (EEUU-1975-2006) (Jemal et al., 2010).

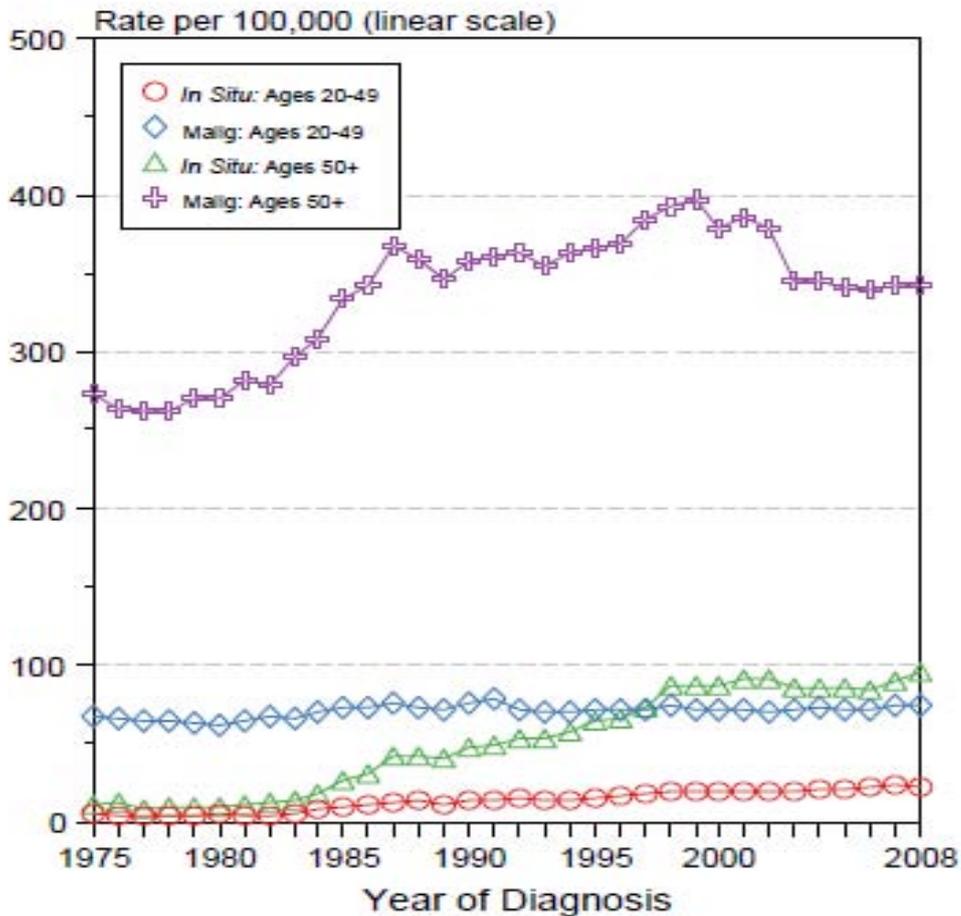


Figura 3: Fuente: SEER 9 áreas en EEUU. Tasas de incidencia de carcinoma invasivo y carcinoma in situ por 100.000 habitantes ajustado por edad (<http://seer.cancer.gov/statistics/>).

A nivel europeo, vemos que entre 1973 y 1997, la incidencia de cáncer de mama aumentó un 30% en el oeste de Europa, donde los programas de cribado se llevaron a cabo a finales de 1980 y principios de 1991.

En 2004, el cáncer de mama fue el cáncer más incidente en las mujeres (29% de los casos incidentes), y fue la principal causa de muerte por cáncer (17.4% del total) en la Unión Europea (Boyle P et al., 2005; Althuis MD et al., 2005).

A pesar de este aumento en la incidencia, esto no se ha correlacionado con un incremento de la mortalidad, la cual ha disminuido en los últimos años (Figura 4).

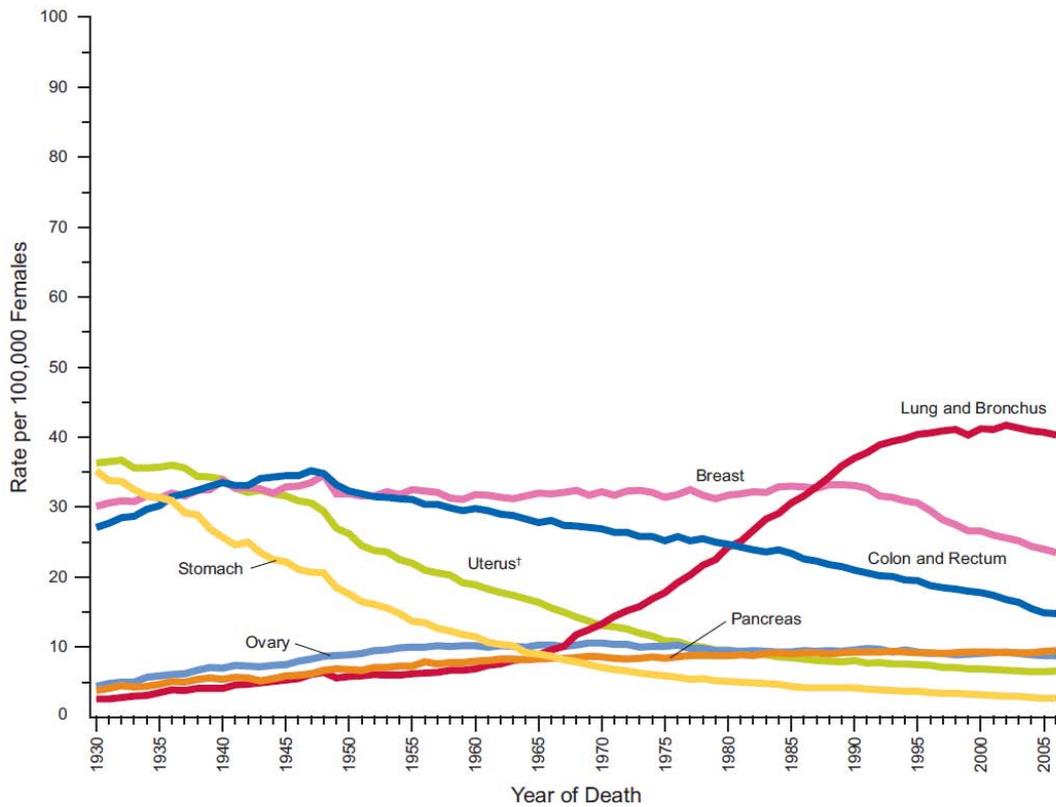


Figura 4: Mortalidad ajustada por años (EEUU, 1930-2006) (Jemal et al., 2010).

Diversos estudios realizados en Europa y Estados Unidos concluyen que este cambio de tendencia en la mortalidad se produjo en la década de los 90. En los años 90 los países desarrollados comenzaron la implantación de programas poblacionales de cribado de cáncer de mama. Tanto la detección precoz como las mejoras en el tratamiento alcanzadas en las últimas décadas han sido relacionadas con la reducción observada en la mortalidad por cáncer de mama. (Vidal Lancis C et al., 2010; Ascunce EN et al., 2007).

Se puede observar que en Estados Unidos, gracias sobre todo al *screening*, aproximadamente el 60 % de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama se encuentran en estadios iniciales o localizados (Jemal et al., 2010).

En cuanto al comportamiento de la mortalidad por cáncer de mama en nuestro país, existe un estudio que analizó la relación entre la implantación de los programas de cribado en España y en las 17 Comunidades Autónomas (CCAA) en el periodo 1980-2005. Entre 1980 y 2005 en España se produjeron 131.746 defunciones por cáncer de mama. El estudio concluyó que la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres en España presenta un cambio de tendencia descendente a partir de 1992 que persistió hasta 2005 y que no fue homogénea en todos los grupos de edad. Esta reducción en la tasa de mortalidad también se observó en las CCAA con cierta variabilidad en el año donde se produce el cambio (Vidal Lancis C et al., 2010) (Figura 5). Estos datos son similares a los encontrados en un estudio por regiones sanitarias en Cataluña (Pérez Lacasta MJ, et al., 2010).

	Tasa 1980	Tasa 2005	PCA 1980-2005	Tendencia 1		Tendencia 2		Cribado año inicio
				Período	PCA	Período	PCA	
España								
45-54	31,1	29	-0,3	1980-1993	0,8*	1993-2005	-1,5*	
55-64	39,9	47,9	-0,03	1980-1990	4,9*	1990-2005	-2,6*	
Andalucía								1995
45-54	29,9	32,8	0,6*	1980-1994	1,7*	1994-2005	-1,0	
55-64	35,7	46,5	0,9	1980-1993	3,3*	1993-2005	-1,6*	
Aragón								1997
45-54	57	27,8	-1,8*	s/c	-	s/c	-	
55-64	58,2	48,7	-1,7*	1980-1987	9,3*	1987-2005	-4,2*	
Asturias (Principado de)								1991
45-54	33,8	33,8	-0,5	s/c	-	s/c	-	
55-64	45,6	49	-0,8	1980-1989	3,3	1989-2005	-2,5*	
Baleares (Illes)								1997
45-54	24,6	17	0,4	1980-2002	1,4*	2002-2005	-22,6	
55-64	54,8	54,8	0,1	1980-1990	5,6*	1990-2005	-2,7*	
Canarias								1999
45-54	21,1	29,2	0,2	1980-1989	5,5*	1989-2005	-1,9	
55-64	27	52,6	0,7	1980-1993	4,2*	1993-2005	-2,8	
Cantabria								1997
45-54	32,8	13,7	-1,5	s/c	-	s/c	-	
55-64	30	56,2	-0,1	1980-1989	7,0*	1989-2005	-2,8*	
Castilla y León								1992
45-54	34,7	28,6	-1,5*	s/c	-	s/c	-	
55-64	38,6	45,6	-1,3	1980-1988	8,2*	1988-2005	-4,1*	
Castilla-La Mancha								1992
45-54	29,9	31	-0,9*	s/c	-	s/c	-	
55-64	51,7	38,5	-0,4	1980-1995	2,1*	1995-2005	-5,1*	
Cataluña								1992
45-54	38,7	24,1	-0,7*	1980-1994	0,6	1994-2005	-2,6*	
55-64	43,1	54,4	-0,5	1980-1990	4,6*	1990-2005	-3,2*	
Comunidad Valenciana								1992
45-54	31,6	28,2	-0,47	s/c	-	s/c	-	
55-64	42,3	49,6	-0,1	1980-1990	3,7*	1990-2005	-2,0*	
Extremadura								1998
45-54	54	41,4	-2,8*	s/c	-	s/c	-	
55-64	55,4	37,6	-1,1	1980-1988	5,2	1988-2005	-3,0*	
Galicia								1992
45-54	31,8	38,1	-0,9*	s/c	-	s/c	-	
55-64	44,2	48,7	-0,3	1980-1993	3,0*	1993-2005	-4,0*	
Madrid (Comunidad de)								1999
45-54	17,2	27,9	1,5*	1980-1994	3,4*	1994-2005	-0,9	
55-64	30,2	48,1	1,4*	1980-1990	8,0*	1990-2005	-1,5*	
Murcia (Región de)								1994
45-54	30,9	40,1	-0,2	s/c	-	s/c	-	
55-64	37,1	35,2	0,9	1980-1991	6,2*	1991-2005	-2,3	
Navarra (Comunidad Foral de)								1990
45-54	22,6	17	-0,7	s/c	-	s/c	-	
55-64	50	53,6	-1,3	1980-1989	4,8	1989-2005	-3,9*	
País Vasco								1995
45-54	30,3	27,6	-0,5	s/c	-	s/c	-	
55-64	35	39,3	-0,4	1980-1990	6,3*	1990-2005	-3,8*	
Rioja (La)								1993
45-54	29,4	17,6	-1,6	s/c	-	s/c	-	
55-64	50,5	36,1	-0,9	1980-1992	6,9	1992-2005	-7,3*	

PCA: porcentaje de cambio anual. * Estadísticamente significativo ($p < 0,05$); s/c: sin cambio de tendencia. El modelo no detectó cambio de tendencia. Tasa expresada por 100.000 mujeres.

Figura 5: Tasa específica de mortalidad de cáncer de mama por grupo de edad, análisis *joinpoint* y año de inicio del programa de cribado. España y Comunidades Autónomas 1980-2005.

En cuanto a la supervivencia global al año del diagnóstico del cáncer de mama asciende al 94%, disminuyendo ésta al 84% a los 3 años. A los 5 años la tasa ya es del 78% (Berrino F et al., 2003).

A nivel europeo, el estudio EUROCARE (Sant M et al., 1998) reflejó una amplia variabilidad en la supervivencia entre países europeos, siendo la supervivencia a los 5 años del 78% en Suiza, 74% en Finlandia y las más bajas en Escocia 61% y España 62%. Las mujeres con edades entre 40 y 49 años tenían una supervivencia más elevada en todos los países a lo largo de todo el estudio.

En el caso de la prevalencia de este cáncer en la población española se estima que existen unas 67.600 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en los últimos 5 años (MSC, 2005).

1.2 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER Y ONCOGÉNESIS

Para el desarrollo de una célula normal a una célula tumoral, pueden acontecer dos sucesos vitales: que se produzca un daño o lesión a nivel del ADN o que este esté alterado por mutaciones hereditarias y que no permitan una correcta reparación del ADN o bien no se repare. Esta célula tumoral deberá sobrevivir y multiplicarse sin control, escapando a los mecanismos reguladores del organismo, para desarrollar el tumor (Haagensen C, 1973). Así pues el cáncer es una enfermedad debida a una mutación en el ADN que conlleva mutaciones genéticas, y que pueden producir:

- **Activación de los oncogenes**, como los factores de crecimiento, receptores de los factores de crecimiento, señales de transducción o factores reguladores de la transcripción.
- **Inactivación de genes supresores**, como Rb1, p53, APC, NF1, WT1, DCC, p16, BRCA, PTEN, etc...
- **Alteración en los genes responsables de la estabilidad del genoma**, como los genes reguladores de la apoptosis (Bcl2, bad, bax, bak) o genes reparadores del DNA.

Actualmente, se sabe que es más bien la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos los que van a hacer que una célula adquiera características cancerígenas. Las alteraciones epigenéticas hacen referencia a cambios en la expresividad de genes estructuralmente normales. La mayor o menor metilación de los genes hacen que estos se expresen más o menos. Así, la metilación de un gen con función supresora comportará que este no se exprese y así que no efectúe su acción supresora, resultando en una mayor activación del ciclo celular (Esteller M., 2008).

Estas células tumorales van a ser capaces de eludir los mecanismos fisiológicos de diferenciación a la vez que generan señales de crecimiento propio y utilizan los factores de crecimiento. Además pueden evitar los factores inhibidores del crecimiento y van a anular los sistemas de muerte celular programada o apoptosis.

Por lo tanto sus características principales van a ser:

- Inmortalidad
- Inestabilidad genética
- Proliferación independiente de nutrientes y GF
- Pérdida de inhibición por contacto
- Metástasis

Hanahan y Weinberg describieron (Figura 6) que las células tumorales han de presentar 6 alteraciones esenciales en su fisiología que conjuntamente comportarán crecimiento maligno (Hanahan D et al., 2000).

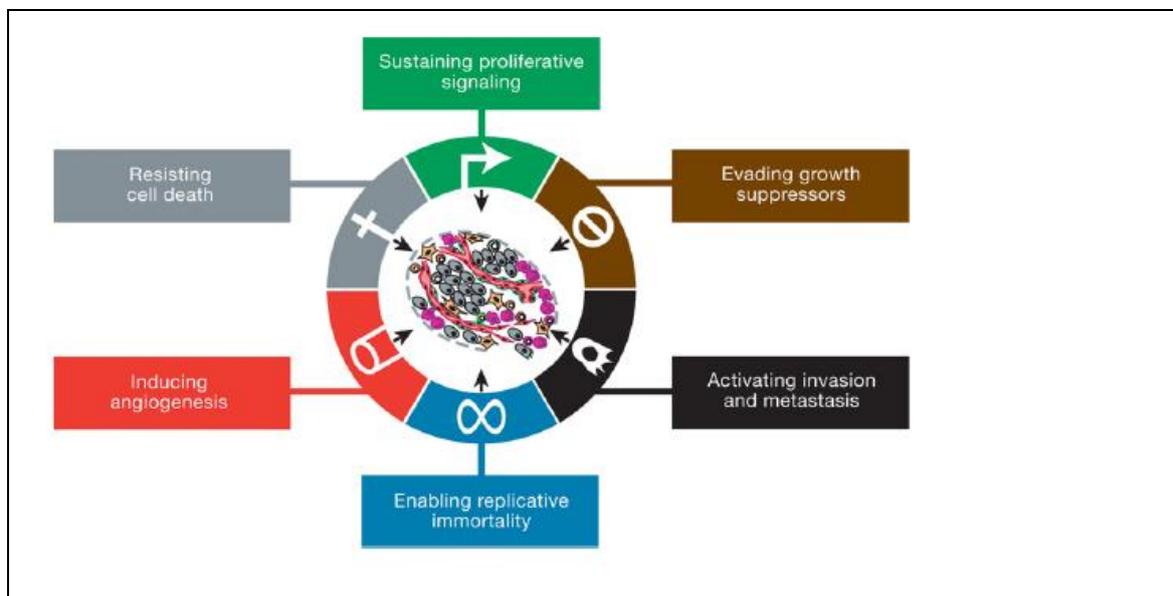


Figura 6: Alteraciones en las células tumorales

1. Autosuficiencia en la producción de señales de crecimiento
2. Insensibilidad a las señales anticrecimiento.
3. Evasión de la apoptosis.

4. Pérdida de la limitación al potencial reproductivo
5. Estimulación de la angiogénesis.
6. Invasión de tejidos y metástasis.

En una revisión muy reciente de los mismos autores (Hanahan et al., 2011), exponen que subyacente a estas seis características se encuentra la inestabilidad genómica, la cual genera la diversidad genética y la inflamación que fomentan estas funciones distintivas (Figura 7). El avance conceptual que se ha dado en la última época ha añadido dos marcas distintivas más a la lista: la reprogramación de la energía metabólica y la evasión de la destrucción por el sistema inmune. Además de las células cancerígenas, los tumores presentan otra dimensión de complejidad: contienen un repertorio de células normales que constituyen un microambiente tumoral. De la misma manera, se conoce que para el proceso de invasión y metástasis es imprescindible una relación continua entre el tumor y el tejido sobre el que este asienta. El reconocimiento de la aplicabilidad generalizada de todos estos factores afectará de manera creciente al desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer.

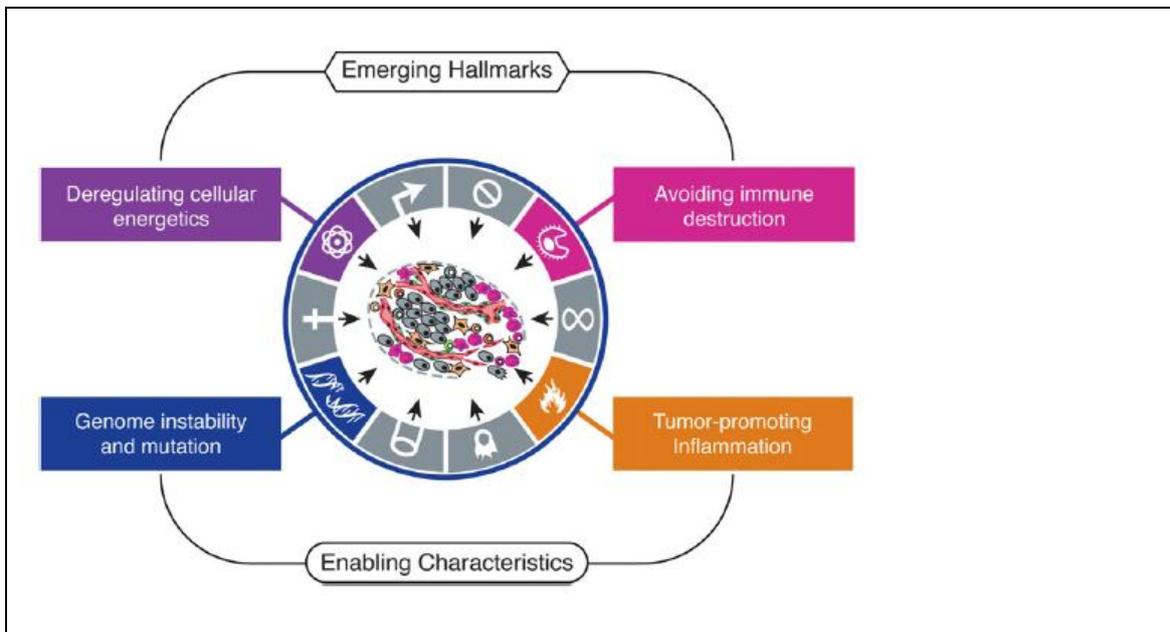


Figura 7: Inestabilidad genómica e inflamación en las células tumorales.

En cuanto a las metástasis, son la causa del 90% de las muertes producidas por el cáncer. En el desarrollo de éstas tienen un protagonismo esencial las moléculas de adhesión de la superficie de las células tumorales. Entre ellas, las cadherinas, responsables de las interacciones célula-célula, y las integrinas, responsables de las interacciones matriz extracelular-célula. También las proteasas extracelulares que degradan la matriz extracelular y que son producidas por células del estroma y células inflamatorias, son necesarias para el proceso de invasión y metástasis.

Teorías actuales del mecanismo de metástasis

- **“Soil and seed”**: cada órgano ofrece unas condiciones distintas para anidar y crecer “*friendly environment*” para determinados tumores
- **“Homing”**: cada órgano posee factores quimotácticos que atraen y facilitan la extravasación y anidamiento de células malignas circulantes (Quimokinas)
- **Barrera Física**: el tamaño de las células determina su localización
- **Firma genética**: en el tumor primario ya existen las células “metastatizantes” (una en 1 millón)
- **“Pre-niche”**: Células derivadas de la médula ósea que expresan VEGFR 1 (FLT1) se asientan en sitios “pre-metastásicos específicos” y forman agrupaciones celulares antes de que acudan las células cancerígenas.

Mención especial tienen también las STEM CELLS tumorales, ya que cada vez hay más datos que defienden la existencia de estas células. Tienen una capacidad de autorenovación constante y han perdido la capacidad de regulación del crecimiento pero tienen capacidad de diferenciación. Así se convertirían en las proveedoras de nuevas células tumorales para el tejido canceroso. Parece que las *stem cells* tumorales se mantienen en general en estado quiescente, explicando la resistencia a los tratamientos antineoplásicos y la recidiva tumoral.

1.3 HISTORIA NATURAL

CRECIMIENTO TUMORAL:

Hay muchos modelos que explican la capacidad de crecimiento y división celular, pero es cierto que básicamente se dividen en dos modelos: el de crecimiento exponencial, en el que la lesión mamaria sigue una tasa de multiplicación exponencial; y el modelo de crecimiento *Gompertziano*, en el que el tumor crecería más rápidamente en fases iniciales disminuyendo la velocidad paulatinamente a medida que es de mayor tamaño (Collins V et al., 1956; Gilewski T et al., 1996) (Figura 8).

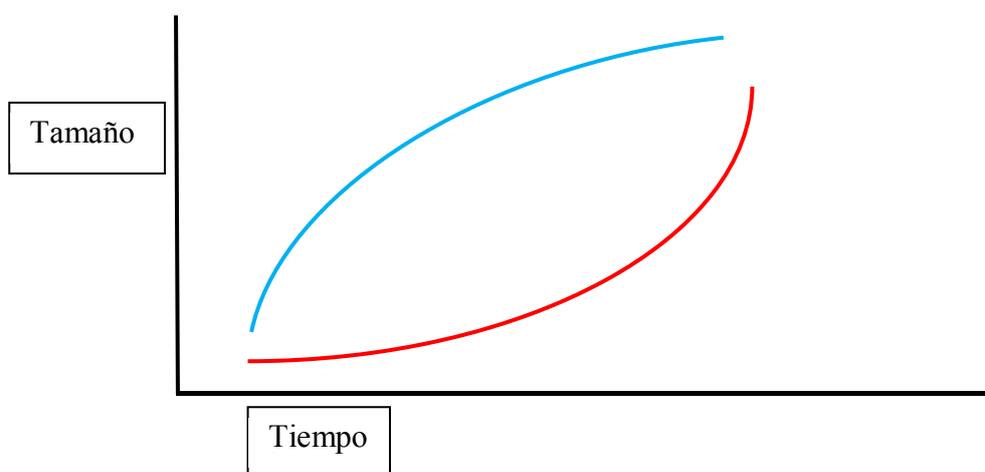


Figura 8: Modelo de crecimiento exponencial (rojo) y *Gompertziano* (azul).

El tiempo que tarda el cáncer de mama en duplicar su tamaño es muy variable, pero en general, el tamaño de los tumores se duplica cada 100 días. Por tanto, una sola célula maligna tarda unos 10 años en convertirse en una masa clínicamente detectable de 1cm, si bien en este mismo período un tumor de 1cm ya ha experimentado 30 de las 40 duplicaciones de tamaño que, según los cálculos, se asocian a enfermedad mortal. Es más, el tamaño medio que tiene el tumor cuando se detecta (antes de la mamografía) es de 2.5cm, un tamaño que se asocia a una incidencia de afectación linfática del 50% (Wertheimer MD et al., 1986).

DISEMINACIÓN:

En un principio el carcinoma mamario crece limitado a la mama, ya sea intraductalmente o infiltrando el parénquima. Esta infiltración tiende a producirse siguiendo estructuras mamarias, como los conductos, fascias y el tejido graso menos resistente por lo que adquiere una forma estrellada e irregular en vez de un contorno redondeado. Además de esta diseminación y crecimiento locales, el cáncer de mama se disemina a distancia por los conductos linfáticos. Los ganglios más frecuentemente afectados son los axilares, seguidos de los de la mamaria interna y en tercer lugar los supraclaviculares. Por último cabe mencionar la posibilidad de diseminación hemática, preferentemente en hueso, pulmón e hígado, pero suele ocurrir en estadios muy avanzados que previamente ya han dado algún síntoma local o axilar (González-Merlo J et al., 2000).

Hoy día, se sabe que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde el inicio; de hecho, incluso tumores pequeños y sin afectación axilar pueden hacer metástasis a distancia. A favor de esta hipótesis tenemos que la quimioterapia mejora la supervivencia de prácticamente cualquier estadio de mama en los que puede haber nidos metastásicos, indetectables por técnicas de imagen y sobre los cuales actuaría la quimioterapia.

EVOLUCIÓN:

Por razones obvias, no existen grandes ensayos clínicos al respecto pero a mitad del siglo XX, Bloom describió una serie de 250 pacientes con cáncer de mama no tratado seguidas en el Middlesex Hospital de Londres, comprobando que el 25 % de ellas fallecieron en menos de un año (Bloom H et al., 1962).

Tampoco existe ninguna serie en la que se dejen evolucionar los CDIS diagnosticados para saber exactamente su evolución natural. Sin embargo Page revisó retrospectivamente una serie de 11760 biopsias diagnosticadas de hiperplasia ductal con atipias. Encontró 28 casos en los que se trataba de un CDIS de bajo grado

infradiagnosticado y en los que se disponía de seguimiento de las pacientes. Tras un seguimiento medio de 31 años encontró que evolucionaron a CDI el 40% de los casos (Page DL et al., 1990).

1.4 FACTORES DE RIESGO:

El cáncer de mama ha sido objeto de infinidad de estudios acerca de los posibles factores de riesgo que influyen en su aparición. Aunque se desconoce la causa desencadenante, cada día se sabe más acerca de la multitud de factores que influyen en su promoción. Hay que tener en cuenta que la gran mayoría de mujeres (85%) que presenta cáncer de mama no tienen ningún factor de riesgo identificable además de la edad, por lo que debemos considerar que todas las mujeres corren riesgo (Allen RH et al., 1997).

Existen diversos modelos matemáticos para realizar una valoración individual del riesgo inmediato y a largo plazo, aunque el más ampliamente utilizado es el “Índice de Gail” que se basa en la cuantificación de cinco variables en un programa de cribaje. Los riesgos relativos se multiplican, obteniendo un riesgo sumatorio.

Además, los médicos pueden calcular el riesgo de una paciente dada en la página web del *National Cancer Institute*: <http://bcra.nci.nih.gov/bcr/>. En ella, se analizan distintos factores como la edad, raza-etnia, edad de la primera menstruación, edad en el primer embarazo, historia previa de lesiones “in situ”, biopsias anteriores y antecedentes familiares que se trata del factor más importante.

-Edad: Es el factor de riesgo individualmente más importante, ya que a medida que aumenta la edad, el riesgo relativo de muerte por cáncer de mama va incrementándose. Alrededor del 94% de todos los cánceres de mama afectan a mujeres mayores de 40 años (Han W et al., 2004). Sin embargo, los tumores diagnosticados en mujeres de menos de 35 años, tienen peor pronóstico, tanto en intervalo libre de enfermedad como en supervivencia global, debido a que suelen ser más proliferativos, considerando esto un factor de mal pronóstico independiente (Bonnier P et al., 1995; Park BW et al., 2002). Este último punto sigue siendo controvertido ya que otros autores no encuentran diferencias cuando analizan estadio

por estadio y creen que el peor pronóstico sería por un retraso diagnóstico, como pasa en el cáncer de mama en la paciente gestante (Hickey M et al., 2009).

-Raza: La raza y la etnia modifican el riesgo de cáncer de mama. Así el cáncer de mama es más frecuente en las mujeres afroamericanas con menos de 50 años con respecto a las mujeres blancas, se presenta en estadios más avanzados y la mortalidad es 1.41 veces mayor. Estas diferencias no son explicables y no son atribuibles a las diferencias socioeconómicas ni al acceso a los recursos sanitarios (Lannin DR et al., 1998). Se observa un cambio de riesgo que experimentan las mujeres que emigran, de países de baja prevalencia a otros de mayor prevalencia. (<http://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast>).

-Historia ginecológica: Las tres fechas de la vida de la mujer que ejercen un impacto importante sobre la incidencia del cáncer de mama son la edad de la menarquia, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia. De hecho estos tres factores pueden ser responsables de 70 a 80 % de la variabilidad de frecuencia del cáncer de mama que se observa en países diferentes.

La lactancia materna es aún en la actualidad un tema de debate (Yang L et al., 2008) aunque un metaanálisis reciente indicó que la lactancia materna disminuía el riesgo de cáncer de mama en un 10-20% aproximadamente y que el efecto se limitaba a las mujeres premenopáusicas. (Bernier MO et al., 2000; Martin RM et al., 2005).

-Patología mamaria benigna: El antecedente de patología mamaria benigna ha sido considerado como un factor de riesgo especialmente en aquellas que habían requerido una biopsia (Gail MH et al., 1989). La clasificación más utilizada sigue siendo la de Page y Dupont (Dupont WD et al., 1985; Fizzgibbons PL et al., 1998). En ésta, las lesiones benignas de tipo no proliferativo no están asociadas con riesgo de cáncer de mama subsecuente, las lesiones proliferativas sin atipias tienen un RR de 1.5-2 y las

lesiones proliferativas con atipias tienen un RR de 4-5 para cáncer de mama. En este caso, si en la paciente existe historia familiar de cáncer de mama el riesgo estimado se eleva con un RR de 11 (Voguel et al., 1998) (Tabla I).

RIESGO RELATIVO	LESIONES
1	Adenosis no esclerosante, ectasia ductal, fibroadenoma simple, fibrosis, mastitis, macromastia gestacional, quistes, hiperplasia leve sin atipias, metaplasia apocrina simple, metaplasia escamosa.
1-2	Fibroadenoma complejo, hiperplasia moderada o grave sin atipia, adenosis esclerosante, papiloma solitario sin atipia.
4-5	Hiperplasia ductal atípica Hiperplasia lobulillar atípica
8-10	Carcinoma ductal in situ

Tabla I: Riesgo de cáncer de mama según tipo de lesión precursora.

El carcinoma lobulillar in situ es un marcador de riesgo de la neoplasia con un aumento del riesgo de 8-10. También se incluye en esta categoría al carcinoma ductal in situ pero solo aquellas lesiones de pequeño tamaño, de bajo grado, sin fenómenos de comedonecrosis y en las que se ha descartado la microinvasión.

-Historia familiar: Sólo el 10% de los casos de cáncer de mama en el ser humano guardan relación directa con mutaciones de la línea germinal aunque este porcentaje aumenta hasta el 30% en pacientes diagnosticadas antes de los 30 años. Sólo 1 de cada 9 mujeres que contraen cáncer de mama tiene un pariente de primer grado afectado y la mayoría de las mujeres con un pariente afectado nunca tendrán cáncer de mama.

Varios genes participan en los casos familiares como vemos en la siguiente figura (Figura 9):

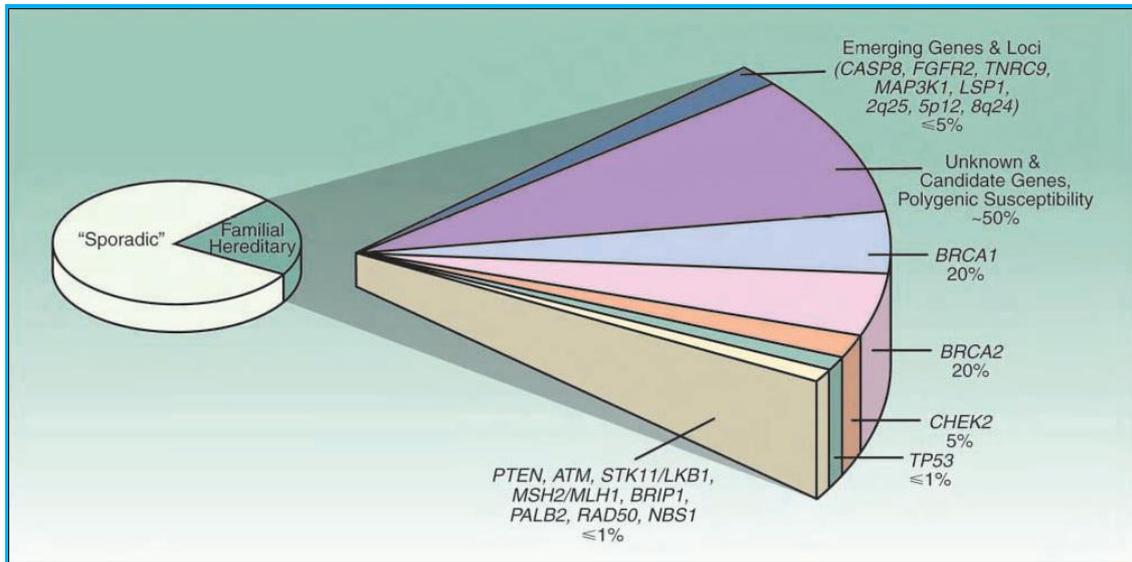


Figura 9: Distintos genes participan en el cáncer heredo-familiar (Olopade OI et al., 2008).

Los dos genes que más se relacionan con la herencia familiar del cáncer mamario son el BRCA 1 y el BRCA 2, ambos de alta penetrancia. Se estima que las mutaciones de BRCA 1 son responsables del 20% de los casos de cáncer de mama familiar y del 80% de las familias con cáncer precoz de mama y ovario. Alrededor del 5-10% de las mujeres que contraen cáncer de ovario tienen mutaciones en el gen supresor BRCA 1. Un segundo locus, BRCA 2, explica hasta el 35% de las familias con cáncer de mama precoz. Recientes estudios demuestran una relación significativa entre la edad temprana al diagnóstico y la frecuencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, lo que además se asocia también a receptores hormonales y HER2/neu negativos (Musolino A et al., 2007).

Más importante todavía que la participación que tengan estos genes en las formas hereditarias de cáncer de mama es su implicación en el cáncer de mama esporádico. Cerca del 40% de los cánceres de mama en el ser humano presentan una mutación de p53 como defecto adquirido.

-Patrón mamográfico: Aunque sigue siendo un tema controvertido, el patrón o densidad mamográfica es considerado por múltiples autores como un factor independiente de riesgo (Martin LJ., 2008; Boyd NF., 2009).

Un estudio reciente relaciona el hábito alcohólico con un aumento en la densidad mamográfica, así como el efecto del alcohol sobre la mama que puede ser modificado por el tabaco (Cabanés A et al., 2011).

-Hormonas exógenas: Los metaanálisis más fiables respecto a la utilización de anticonceptivos orales sugieren que estos fármacos sólo tendrían cierto interés epidemiológico en mujeres jóvenes y con uso prolongado en las cuales podría haber un mínimo aumento del riesgo con un muy bajo riesgo global (Sweeney C et al., 2007; Nyante SJ et al., 2008).

Más controvertidos son los datos en torno a la hormonoterapia sustitutiva (TSH) (Lyytinen H et al., 2009). El estudio WHI, demostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama e incidentes cardiovasculares adversos, aunque disminuían las fracturas óseas y el cáncer colorectal (Rossouw JE et al., 2002). Un estudio reciente, revela que en EEUU hubo una disminución en el uso de la TSH posterior al estudio WHI y también cayó la incidencia de cáncer de mama en estas pacientes aunque la relación causa-efecto es controvertida (Chlebowski RT et al., 2009). Posteriormente un ensayo del WHI paralelo con participación de más de 12.000 mujeres en el que se estudió el uso de estrógenos conjugados solos (en mujeres histerectomizadas) no mostró aumento significativo en la incidencia de cáncer mamario (Anderson GL et al., 2004).

-Factores alimentarios, peso y ejercicio: La variación geográfica en la incidencia del cáncer de mama es considerable y se ha relacionado con la cantidad de grasa animal de la dieta, sobretudo en la mujer postmenopáusica (Thiébaud AC et al., 2007). Aun así, muchos estudios no han encontrado tal asociación (Hunter et al., 1997). No hay discusión en que hay una mayor incidencia de cáncer de mama en los países que

consumen dietas abundantes y poco favorables (rica en grasas) y que no practican ejercicio físico (Zaridze DG et al., 2002). Sin duda, la mayor actividad física reduce el riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas (McTiernan A et al., 2003; Friedenreich CM et al., 2008). El denominador común puede ser la resistencia periférica a la insulina y la hiperinsulinemia (Gerber M, 2007).

-Alcohol: La asociación entre el consumo de alcohol y el incremento del riesgo de padecer cáncer de mama está firmemente demostrada, probablemente por el aumento de los niveles de estradiol en la fase periovulatoria (Voguel et al., 1998; Boffetta P et al., 2006; Tjonneland A et al., 2007), y esta asociación parece más fuerte en el cáncer de mama hormono sensible (Li CI et al., 2010; Lew JQ., et al 2009).

-Tabaco: Los resultados son muy dispares en cuanto al hábito tabáquico aunque encontramos más estudios a favor (Luo J et al., 2011; Olson JE et al., 2007; Botlagunta M et al., 2010; Boffeta P et al., 2011) que en contra de este incremento del riesgo (Magnusson C et al., 2007).

-Radiaciones: La exposición a las radiaciones ionizantes ha sido claramente establecida como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (Ng AK et al., 2009; Bhatti P et al., 2008; Pukkala E et al., 2006; Cardis E et al., 2007). También se ha debatido el efecto de las radiaciones cósmicas (Kojo et al., 2005; Salhab M et al., 2006) y de los campos electromagnéticos (Chen C et al., 2010; Blastk DE., 2009; Mao L et al., 2010; McElroy JA et al., 2007).

-Xenoestrógenos: Tienen un efecto similar a los estrógenos producidos naturalmente (Buteau-Lozano H et al., 2008). Un estudio reciente evidencia que el bisfenol A, es capaz de inducir la transformación neoplásica de las células epiteliales de la mama (Fernandez SV et al., 2010).

1.5 FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS:

Los factores pronósticos nos informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad, sin tratamiento. Reflejan la mayor o menor agresividad de la enfermedad. Los factores predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado. De esta manera el concepto de “factores predictivos” se va imponiendo al de “factores pronósticos” en un intento de poder predecir cuales son los tumores que responderán a un medicamento en particular y no a otro. Aun así existen factores pronósticos de larga tradición que aún son necesarios por los clínicos a la hora de tomar decisiones en el manejo de las pacientes. Primero detallaremos aquellos factores pronósticos morfológicos que constituyen indicadores pronósticos clásicos y que pueden determinarse de forma rutinaria; después aquellos otros indicadores “nuevos” de más reciente introducción y que no están accesibles en todas las instituciones. Vemos la correlación entre ellos en la figura 10.

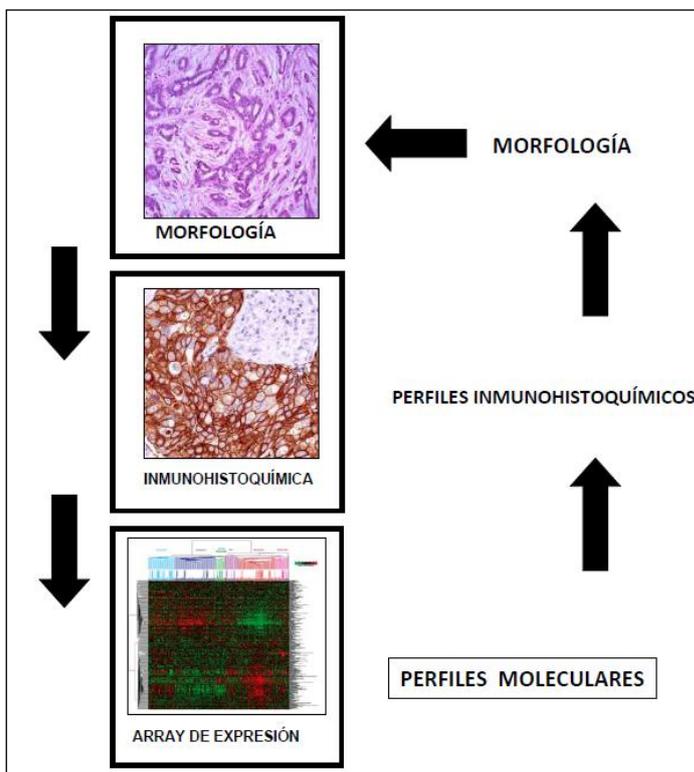


Figura 10: Correlación morfológica, inmunohistoquímica y molecular

Factores pronósticos clásicos-morfológicos:

Tamaño tumoral:

Es uno de los principales factores pronósticos y está directamente relacionado con el riesgo de recidiva, metástasis axilares y a distancia y supervivencia (Goyal A et al, 2004). La relación entre el tamaño y el pronóstico es prácticamente lineal, a mayor tamaño peor pronóstico y viceversa. La incidencia de metástasis ganglionares en tumores de menos de 1cm es del 5-25% y en los mayores de 5cm del 75-80%. Otro aspecto muy importante es la probabilidad de recidivas en tumores menores de 1 cm que ronda el 12%, mientras que la observada en los casos entre 1 y 2 cm es del 28% (Waljee JF et al, 2008; Fisher B et al., 2001). En los casos en que existe componente in situ el tamaño a consignar deber ser el del componente infiltrante. Es recomendable que el tamaño se exprese en dos dimensiones. En los casos bilaterales se deben estadiar separadamente (Tresserra et al., 2008).

Afectación ganglionar axilar:

La afectación ganglionar axilar sigue siendo el factor pronóstico independiente más importante en el cáncer de mama. Cerca del 70% de las enfermas con ganglios positivos recidivan a los 10 años, mientras que solo recidivan el 30% de las enfermas con ganglios negativos. Es necesario tener en cuenta tres factores: el tipo de afectación ganglionar, el número de ganglios afectados y su localización según define la clasificación TNM. En cuanto al valor del número de ganglios afectos, podría separar dos grupos con diferente riesgo, cifrándose la supervivencia libre de enfermedad en un 20-30% superior cuando el número de ganglios afectados es inferior a 4 (Escobar PF et al., 2006). Así como el tratamiento quirúrgico conservador ha ido desplazando a la clásica mastectomía en la mayoría de pacientes, la linfadenectomía axilar está siendo desplazada por la detección y exéresis del ganglio centinela. La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela mediante la

cual se detecta y extirpa el primer ganglio en el que drena la linfa, ha hecho que el estudio anatomopatológico de este ganglio sea cada vez más preciso. A causa de estas limitaciones de muestreo se están desarrollando nuevas técnicas moleculares. El más importante es el OSNA (One-step-nucleic acid amplification) que mediante la detección de la citokeratina 19, específica de células epiteliales, va a permitir un estudio intra-operatorio del ganglio entero con alta sensibilidad, sin necesidad de un estudio postoperatorio, con una cirugía de un solo tiempo y la posibilidad de guardar tejido para estudio histológico o posteriores estudios. Todo esto con un alto grado de automatización y sobre todo de estandarización (Tsuji moto M et al., 2007; Schem C et al., 2009).

En un estudio reciente que cabe destacar, (Giuliano AE et al., 2011) se propone determinar si la linfadenectomía axilar completa mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de mama invasivo y metástasis en el ganglio centinela. Se trata de un estudio fase 3, realizado en 115 centros de mayo 1999 a diciembre de 2004 y se incluyeron 1900 mujeres. Las pacientes eran mujeres con carcinoma infiltrante de mama estadio T1-T2, sin adenopatías palpables, con afectación de uno o dos ganglios centinelas identificadas en cortes congelados, tinción hematoxilina-eosina. Todas las pacientes fueron sometidas a tumorectomía e irradiación de toda la mama. Aquellas con metástasis en el ganglio centinela fueron randomizadas en dos grupos, las que se sometieron a linfadenectomía axilar (ALND) y aquellas a las que no se les realizó disección axilar (SLND). En el primer grupo fueron necesarios como mínimo la disección de 10 ganglios. El tratamiento sistémico se realizó a discreción de los diferentes equipos. Las conclusiones del estudio son que en pacientes con cáncer de mama con metástasis en el ganglio centinela tratadas con tratamiento conservador de la mama y terapia sistémica, la realización sólo de la disección del ganglio centinela comparada con la linfadenectomía axilar no disminuye la supervivencia.

Tipo histológico:

En cuanto al tipo histológico, clasificaremos los tipos histológicos en aquellos que son los más habituales: ductal infiltrante (80%), lobulillar infiltrante (5-15%) y mixtos, frente a otros tipos que tienen mejor o peor pronóstico.

-Mejor pronóstico: rara afectación axilar. CIS de bajo grado, papilar, tubular, mucinoso (coloide), medular y adenoide quístico

-Peor pronóstico: mayor afectación axilar. CIS de alto grado, inflamatorio, con células “en anillo de sello”, micropapilar y carcinosarcoma.

Los carcinomas ductal infiltrante y el carcinoma lobulillar tienen pronósticos similares con una tendencia favorable para el lobulillar infiltrante.

Grado histológico:

Aunque no se utiliza en el estadiaje, el grado histológico también es importante como indicador pronóstico y junto con el tipo histológico y tamaño, debe encabezar el informe anatomopatológico en el CDI. Además, está en relación con el tamaño tumoral, afectación ganglionar, recidiva y supervivencia. También es importante que sea un sistema fácilmente reproducible y estandarizado, mediante el cual distintos patólogos sean capaces de coincidir a la hora de establecer el grado histológico de un mismo tumor. El sistema de gradación establecido por Scarff-Bloom-Richardson y posteriormente modificado por Elston es uno de los más utilizados (Bloom HJG et al., 1957; Fisher ER et al., 1980; Elston CW., 1993). En este índice se tienen en cuenta tres factores: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis. Con estos tres parámetros y mediante un sistema de puntuaciones se puede clasificar el grado histológico o de diferenciación celular en tres grados: grado I (bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (pobremente diferenciado) (Elston CW, 2005). Además se puede unir a otros factores pronósticos

que aumentan mucho su utilidad como ocurre en las clasificaciones pronósticas de Van Nuys (en el CDIS) y de Nottingham (D'Eredita G et al., 2001), aunque este último ya está en desuso. (Figura 11).

Nottingham Prognosis Index. 1982. Haybittle & Elston & Ellis			
Tumour grade (G) score 1-3			
1 -well differentiated			
2 -moderatley differentiated			
3 -poorly differentiated			
Lymph node involvement (L) score 1-3		NPI Score=G+L+(0.2*S)	
1 -No nodes			
2 -1-3 nodes			
3 ->3 nodes			
Tumour size in cm (S)	NPI score	Prognosis	15 year Survival
	2.0-2.4	Excellent	87%
	2.4-3.4	Good	80%
	3.4-5.4	Moderate	42%
	>5.4	Poor	13%

Figura 11: *Nottingham Prognosis Index*

Invasión vascular linfática:

La invasión de espacios linfovascuales tumorales o peritumorales está en relación con la afectación de ganglios linfáticos y metástasis a distancia.

La presencia de IVL está asociada a un riesgo relativo de recurrencia del 4.7 en pacientes con ganglios negativos y parece un factor de mal pronóstico independiente del estado hormonal de la paciente y del tamaño tumoral en algunos estudios (Magge B et al., 1996; Mascarell I et al., 1998).

En un reciente estudio prospectivo de 2606 casos vieron que en pacientes con ganglios negativos, la presencia de invasión vascular linfática aumentaba estadísticamente el riesgo de metástasis a distancia, disminuyendo la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total (Colleoni M et al., 2007).

Componente in situ (Componente intraductal extenso)

No se ha demostrado que la presencia de carcinoma in situ tenga valor pronóstico independiente. La importancia de éste en el carcinoma invasivo, radica en la posibilidad de recidiva local si el margen de resección no es suficientemente amplio y en la indicación de tratamiento mediante radioterapia.

Definimos el componente intraductal extenso, como la presencia de más del 25% del área de la lesión infiltrante y además en la periferia del mismo; o también cuando la lesión es mayoritariamente intraductal con pequeños focos de tumor infiltrante en la periferia del mismo. Éstas pacientes tienen mayor frecuencia de márgenes afectados y más recidivas locales. Por tanto, en estos casos es importante extirpar la lesión con un margen de seguridad suficientemente amplio (al menos 1cm). Para la clasificación TNM, se medirá sólo el componente infiltrante del tumor (Tresserra F et al., 2008).

Necrosis tumoral:

La necrosis tumoral es un fenómeno que se observa en tumores de alto grado, poco diferenciados y por tanto de mal pronóstico. Es importante señalar su presencia y su extensión en relación con el área tumoral en el informe anatomopatológico (Tresserra F et al., 2008).

Factores pronósticos nuevos-moleculares:

Receptores hormonales

Los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) han sido de los primeros factores moleculares en utilizarse en la práctica clínica ya que contribuyen en la regulación de la proliferación y diferenciación celular mamaria, y sobre todo, son imprescindibles para la selección de pacientes que se beneficiarán de un tratamiento

hormonal mejorando el pronóstico y supervivencia de estas enfermas. Se recomienda su detección en el tumor primario, recurrencias y en las lesiones metastásicas (Hammond ME et al., 2010; Allred DC et al., 2009). Tanto en pacientes menopáusicas como premenopáusicas, el estado de los receptores hormonales puede servir para identificar a los pacientes que pueden obtener mayor beneficio del tratamiento hormonal, tanto el adyuvante como el tratamiento de la recidiva local o metástasis. La expresión de estos receptores se asocia a menor agresividad tumoral. En el consenso de St. Gallen del 2009 se considera que el tratamiento hormonoterápico está indicado siempre que haya expresión de RE en el tumor, independientemente del RP, aunque en ASCO 2010 se contradice este punto, recomendando tratar cuando RP es positivo (Goldhirsch A et al., 2009). Se dará tratamiento a estas pacientes, independientemente de la edad, afectación ganglionar, tratamiento quimioterápico adyuvante, y expresión de HER2. Una expresión de RE superior al 50% se considera un indicador de alta hormono sensibilidad. La presencia de anomalías del CYP2D6 conlleva una acetilación lenta que puede ser potenciada por los antidepresivos tricíclicos y podría disminuir la eficacia del Tamoxifeno (Schroth W et al., 2010). Algunos estudios sugieren que los cánceres HER2 positivo pueden ser menos sensibles a alguna terapia hormonal aunque otros estudios lo contradicen (De Laurentiis M et al., 2005; Arpino G et al., 2004).

HER2/neu

HER2/neu (c-erb-B2) es un protooncogen localizado en el cromosoma 17q21 que codifica un receptor de la tirosinaquinasa transmembrana (ERB2 o p185) que comparte una extensa similitud con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Está sobreexpresado aproximadamente en el 20% de los tumores de mama, asociándose a un peor pronóstico. Las alteraciones de HER2/neu han sido registradas en un 40-60% de los casos de CDIS, y están más extendidas en los subtipos comedo que en los cribiformes, lo cual indica que existe un papel en la progresión de las

lesiones premalignas (Walker RA et al, 1997). Se considera positivo si se detecta una alta expresión IHQ (+++/+++ en más del 30%). Si la expresión es moderada debe comprobarse si está amplificado mediante técnicas de inmunofluorescencia (FISH superior a 2.2+) (Wolf A et al., 2007). Actualmente, la técnica de hibridación *in situ*, ya sea fluorescente (FISH) o con otros métodos de revelado (CISH, SISH) se considera el *gold standard* en la valoración de la amplificación del gen ERBB2 (HER2/neu) en el cáncer de mama (Sáez A et al., 2006).

La sobreexpresión HER2/neu se correlaciona con peor pronóstico tumoral, menor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global, presencia de metástasis en ganglios axilares, hormonoindependencia, mayor capacidad proliferativa y resistencia al tamoxifeno. No se relaciona con la edad, grado histológico ni tamaño tumoral (Dandachi N et al.,2004; Viani GA et al., 2007). Al menos 5 estudios randomizados han demostrado que el uso de trastuzumab debe considerarse como una parte integral de la terapia adyuvante de pacientes con cáncer HER-2 positivos de mama (Dahabreh IJ et al., 2008; Romond EH et al., 2005). También es un indicador fiable a la sensibilidad celular ante la quimioterapia, esencialmente de las antraciclinas y los taxanos. Cabe mencionar que la sobreexpresión de c-erb-B2 es variable en los distintos tipos tumorales, pudiendo ser su expresión heterogénea dentro de un mismo tumor, hecho que suele estar infraestimado y que puede afectar a su sensibilidad ante las distintas terapias disponibles como el trastuzumab (Hanna W et al., 2007). Es por eso que están en estudio otros fármacos anti HER 2 que serán comentados en un tema más adelante.

Por otro lado, los tumores de mama que no expresen RE ni RP ni HER 2, los llamados “triple negativos” tienen peor pronóstico (Kammori M et al., 2008). En un estudio en Institut Universitari Dexeus, publicado en el 2009, se estudiaron 345 pacientes incluyendo 22 casos (6.4%) de “triple negativo”. Se evaluaron las características clínicas y el pronóstico de carcinomas “triple negativo” con el resto de cánceres entre 2000 y 2005. En la misma línea de la bibliografía general, encuentran que los “triple

negativo” tienen mayor grado histológico, metástasis, recurrencias locales y cáncer de mama contralateral y peor supervivencia total (Izquierdo M et al., 2009).

Ki 67:

Ki-67 es un antígeno nuclear de naturaleza proteica y es indicador de proliferación celular demostrando ser un marcador pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento en cáncer de mama. La actividad de este antígeno también se detecta por el anticuerpo monoclonal MIB-1. Altos niveles de ki67 y la caída de éstos durante la hormonoterapia se ha asociado a mayores tasas de respuesta patológica completa (RPC). En la práctica clínica debemos considerar que la presencia de <10% o >20% de células con positividad nuclear, nos va a separar los tumores con baja y alta actividad proliferativa. Otro grupo, (Viale G et al., 2008) concluye que ki67 se comporta como un factor pronóstico en cáncer de mama ya que niveles elevados de expresión se asocian a un peor pronóstico y a una supervivencia libre de progresión más pobre, y como factor predictivo de respuesta a tratamiento hormonal adyuvante. Así, la determinación de los niveles de expresión de ki67 puede ayudar a seleccionar a aquellas pacientes que de entrada se pueden beneficiar de un tratamiento adyuvante específico (Penault-Llorca F et al., 2008).

p53:

El gen supresor tumoral o antioncogen p53 está localizado en el cromosoma humano 17p13 y codifica una 393-fosfoproteína nuclear aminoácida que interviene en el control del ciclo celular, especialmente en el paso de G0 (en reposo) a G1 (en proliferación activa), como mediadora de la diferenciación, de la reparación del DNA y de la apoptosis. Este gen se activa cuando la célula sufre daños en su DNA o cuando es sometida a estrés celular, por eso se le ha llamado “guardián del genoma” (Figura 12).

Sabemos que cerca de un tercio de los cánceres de mama presentan mutaciones del gen p53. La hiperexpresión de la proteína p53 mutada podría ser un factor independiente de predicción de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global, en pacientes con ganglios negativos, lo que implicaría un peor pronóstico. Con respecto a la correlación entre la sobreexpresión de p53 y otros factores clínicos y pronósticos hay gran variabilidad entre los distintos estudios, aunque sí parece haber acuerdo en que p53 es un factor pronóstico independiente que se relaciona con la agresividad tumoral, asociándose a positividad para c-erb-B2, Ki67 y RE. Además se ha observado que existe asociación significativa con el periodo libre de enfermedad y predice la respuesta tumoral al tamoxifeno (Dookeran KA et al 2010., Erdem O et al., 2005; Kristek J et al., 2007). Aun así, en un estudio reciente se contradicen estos resultados y parece que p53 no tendría impacto en la mortalidad ni supervivencia cuando se consideraba el estatus hormonal de la paciente (Rossner P Jr et al., 2010).

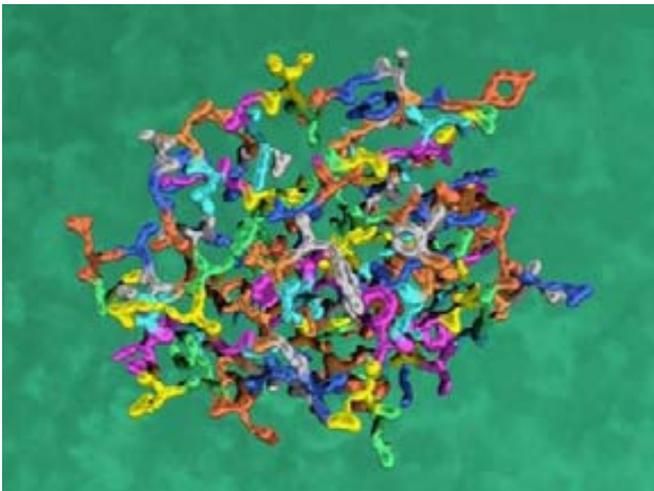


Figura 12: Molécula del año por la revista *Science* en 1993

Angiogénesis:

La neoangiogénesis está regulada por el factor del endotelio vascular (VEGF), cuya presencia se asocia a un peor pronóstico (Bertolini F et al., 2009). VEGF está estrechamente relacionado con el receptor de estrógeno, sobreexpresándose cuando

éste se activa y favoreciendo la formación de nuevas yemas vasculares. Además también se correlaciona con el indicador de proliferación Ki67 y la aneuploidía de los tumores mamarios (Applanat MP et al., 2008). La incorporación de fármacos antiangiogénicos como Bevacizumab le puede conferir un valor predictivo importante. Recientes series de ensayos clínicos han tratado de definir el papel de Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra VEGF en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (Miller K et al., 2007; Miles DW et al., 2010; Valachis A et al., 2010)

BCL-2:

El gen BCL-2 codifica para una proteína intramitocondrial (Bcl-2) implicada en la supresión de la muerte celular programada o apoptosis (Couch FJ et al., 1998). El BCL-2 se expresa en tejido normal de mama (> 95% de las células) y se encuentra en menor frecuencia a medida que los tumores progresan desde CDIS (79-91%) hacia CDI (45-79%), siendo mayor en los subtipos no comedo (82%) que en los comedo (67%), (Zhang GJ et al., 1997). En un metaanálisis reciente, se apoya el papel pronóstico de la expresión de BCL2 medido mediante inmunohistoquímica y muestra que este efecto es independiente del estado de los nódulos linfáticos, del tamaño tumoral y del grado tumoral, así como de otras variables biológicas en un análisis multivariante (Callagy GM et al., 2008). También en otro estudio, BCL2 fue predictor de respuesta patológica completa en pacientes que realizaron neoadyuvancia (von Minckwitz G et al., 2008). Se necesitan grandes estudios prospectivos para establecer la utilidad clínica del BCL2 como un marcador pronóstico independiente.

Activadores e inhibidores del plasminógeno:

Los activadores del plasminógeno son serin-proteasas que convierten el plasminógeno inactivo en plasmina, potente enzima con acciones biológicas diversas que incluyen: la fibrinólisis y la trombolisis, migración celular, invasión y metástasis. Existen dos tipos de activadores del plasminógeno activos, el tipo tisular (t-PA) y el tipo urokinasa (u-PA). Este fenómeno puede ser inhibido por las moléculas PAI1 y PAI2, ambas inhibidoras de la serin-proteasa (Reuning U et al., 2003). Un nivel alto de u-PA y/o PAI1 se asocia a un peor pronóstico con un intervalo libre de enfermedad y supervivencia global significativamente más corta. Además sirven como dianas terapéuticas para nuevos fármacos, lo cual también puede afectar al pronóstico de estas pacientes (Romer J et al., 2004; Tyndall JD et al., 2008).

Células cancerosas circulantes (CCC's):

Mediante técnicas con PCR pueden detectarse células cancerosas circulantes en sangre periférica mientras “atacan” la molécula de adhesión celular epitelial (EpCAM). El material es extraído y cuantificado utilizando un potente campo magnético (Zach O et al., 2002). Cristofanilli et al concluyen que:

- Un número de CCC's elevado al diagnóstico y en el primer seguimiento (3-5 semanas) se asocia a una sustancial y significativa progresión de la enfermedad y muerte de paciente con cáncer de mama metastásico
- Un incremento CCC's podría representar una determinación más objetiva y certera del estado de la enfermedad que nuestras valoraciones clínicas y radiológicas actuales.
- Un incremento de las CCC's podría indicarnos la necesidad de un cambio de tratamiento (Cristofanilli et al 2009., Cristofanilli et al., 2004).

Micrometástasis en médula ósea.

Mediante IHQ se detectan 25-48% de las micrometástasis medulares. En un metanálisis con 4703 pacientes de 9 estudios, de los que el 30.6% presentaban invasión medular, las pacientes con micrometástasis medulares tenían tendencia a tener tumores más grandes, grado histológico más alto, invasión axilar más frecuente y receptores estrogénicos negativos (Braun S et al., 2005; Vincent-Salomon A et al., 2008).

Por último, destacaremos que tanto las CCC's como las micrometástasis en médula ósea en las mujeres con cáncer de mama en estadio precoz no se correlacionaron con los indicadores estándar de pronóstico. Las consecuencias de su aparición en pacientes con enfermedad en estadio temprano requieren más estudios a gran escala (Krishnamurthy S et al., 2010).

Perfil genético:

El primer trabajo que examinó los patrones de expresión genética en cáncer de mama fue publicado por Perou en la revista *Nature* el año 2000 (Perou C et al., 2000). Demostró que la heterogeneidad morfológica de los tumores mamarios puede reclasificarse en 4 grupos principales: luminal A, luminal B, HER2 amplificado y similar a basal (*basal-like*) en base a los estudios de reordenamiento genético (Perou et al., 2000) (Figura 13).

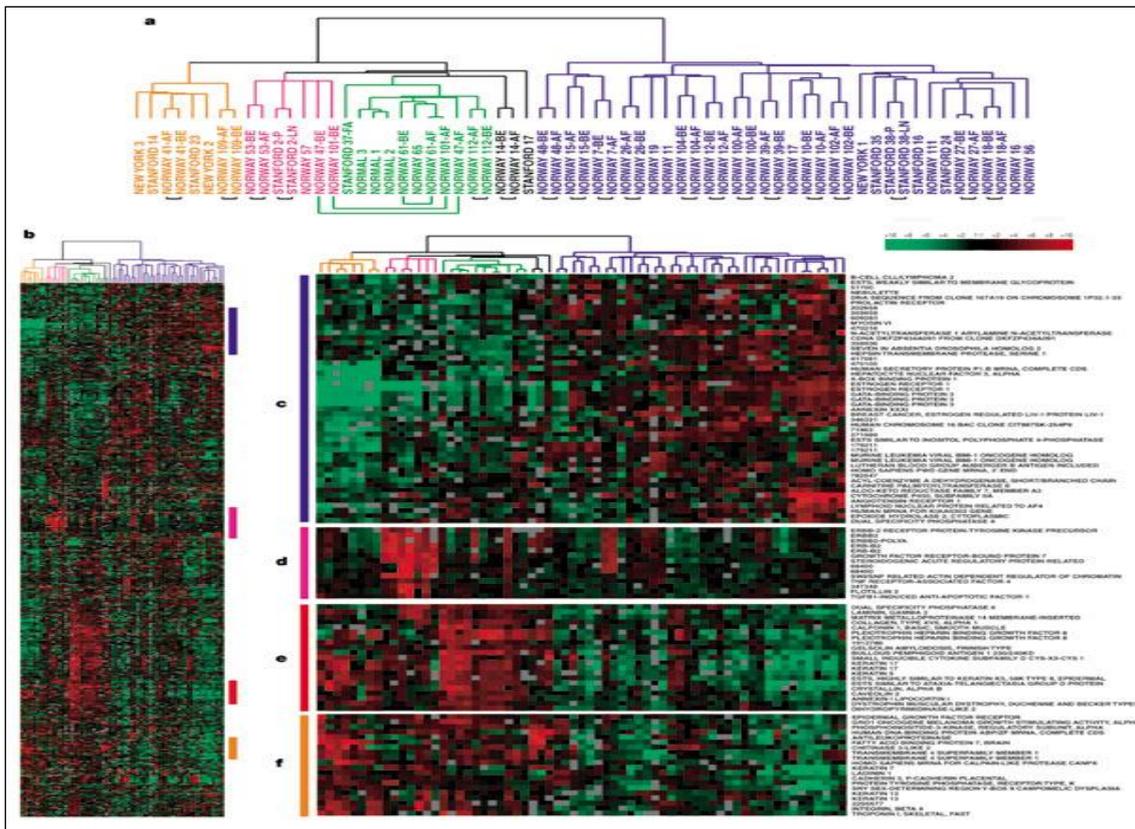


Figura 13: *microarrays* de expresión genética

Poco después (Sorlie T et al., 2001) se demostró que los dos primeros son de mejor pronóstico y que los tumores con fenotipo de células basales y los Her-2 positivos tienen peor pronóstico. Los *basal-like* están relacionados con un comportamiento más agresivo, con tendencia a desarrollar metástasis y con un fenotipo “triple negativo” (para los receptores de estrógenos, de progesterona y para el HER2), que los excluye de las terapias diana hormonal y anti HER2, aunque pueden responder bien a la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante (Figura 14).

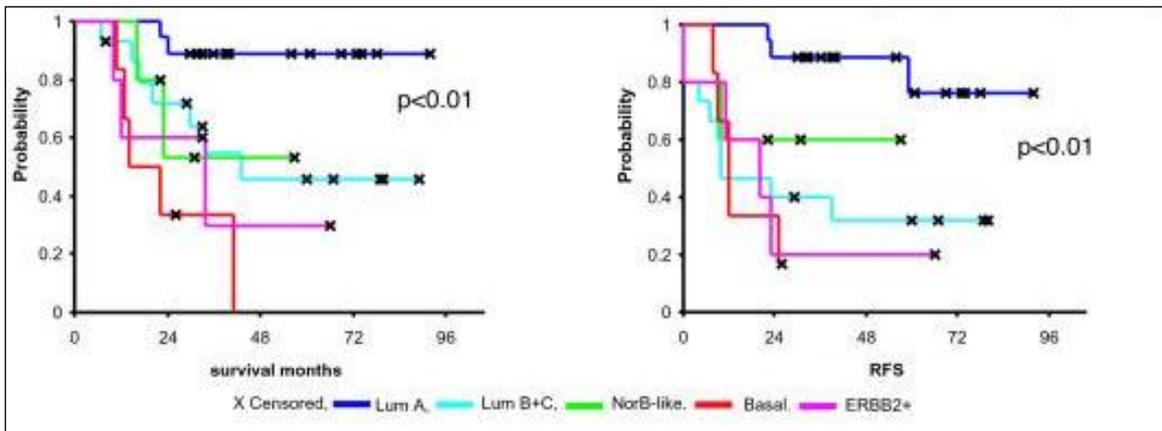


Figura 14: 4 subgrupos con distinto pronóstico

Detallamos las características de los 4 grupos en las siguientes figuras (Checa T et al., 2008) (Figura 15):

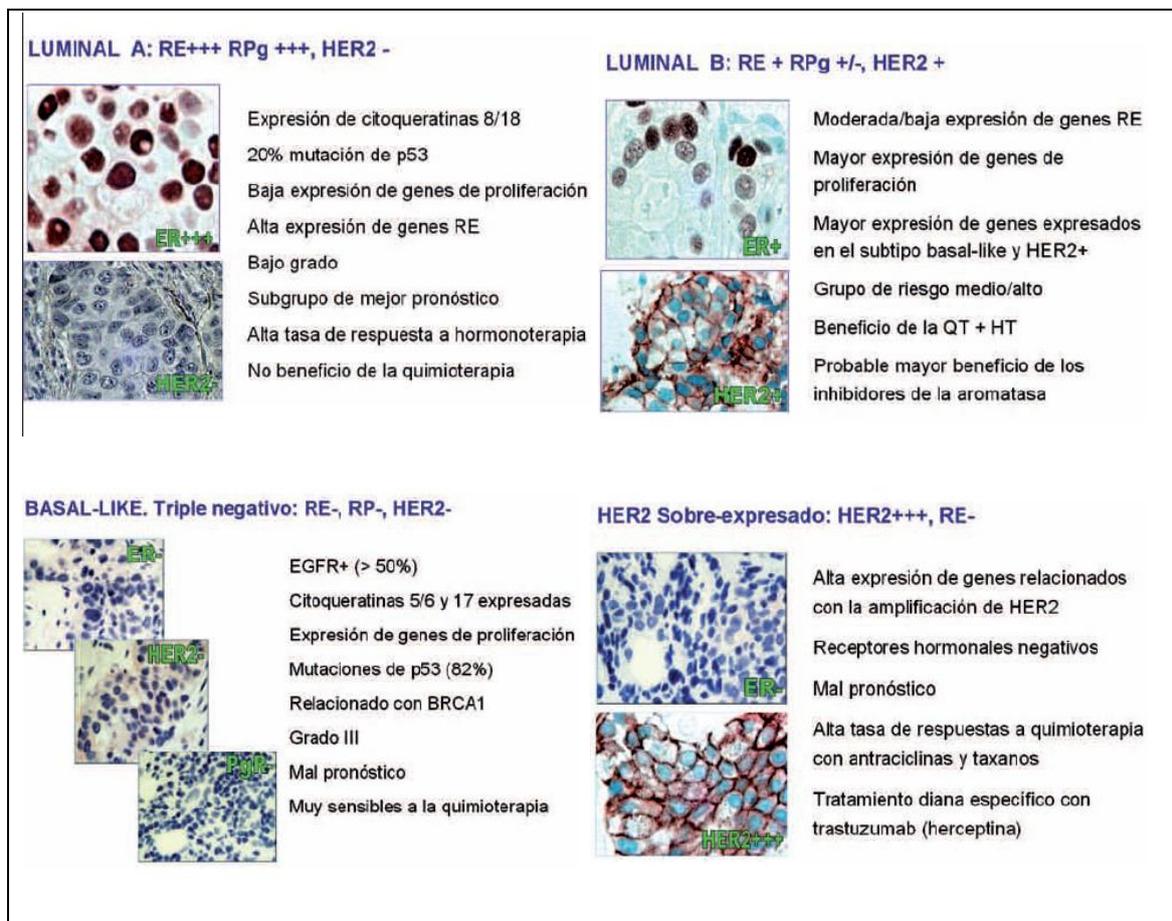


Figura 15: características principales de los 4 subgrupos

Otros: existen otros factores pronósticos pendientes de validar como el índice mitótico, COX-2 (de la Torre J et al., 2010), la captación de timidina, Fase S del ciclo celular o la topoisomerasa IIa que en los casos que está amplificada, podría predecir mayor respuesta a las antraciclinas (Pritchard K et al., 2008).

Como podemos ver, existen multitud de estudios en marcha para determinar la validación definitiva y utilidad clínica de nuevos marcadores tumorales. En la guía clínica de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) del 2007, se revisaron y actualizaron las recomendaciones para el uso de los marcadores tumorales en la prevención, *screening*, tratamiento y supervivencia en cáncer de mama (Figura 16). Se consideraron 13 marcadores como categorías de marcadores tumorales, 6 de las cuales son nuevas respecto a la anterior guía del año 2000. Las siguientes categorías mostraron evidencia de utilidad clínica y se recomienda su uso en la práctica: CA 15-3, CA 27.29, el antígeno carcinoembrionario, receptores de estrógeno, receptor de progesterona, Her2/Neu, el activador del plasminógeno urocinasa, inhibidor del activador del plasminógeno 1, y un perfil genético. Sin embargo, no todas las aplicaciones de estos marcadores fueron confirmadas. Las siguientes categorías no mostraron suficiente evidencia para apoyar el uso rutinario en la práctica clínica: ADN / ploidía por citometría de flujo, p53, catepsina D, la ciclina E, la proteómica, ciertos perfiles genéticos, la detección de micrometástasis de médula ósea y las células tumorales circulantes (Harris L et al., 2007).

Summary: Tumor Markers Reviewed in 2007 Breast Cancer Tumor Markers Update

Breast Cancer Tumor Markers	Not Recommended	Recommended
CA 15-3, CA 27.29	Screening, diagnosis, staging, prognosis, or surveillance. Using alone for monitoring.	Monitoring for patients with metastatic disease during active therapy in conjunction with imaging, history, and physical exam.
CEA	Screening, diagnosis, staging, prognosis, or surveillance. Using alone for monitoring.	Monitoring for patients with metastatic disease during active therapy in conjunction with imaging, history, and physical exam.
ER, PgR	Screening, staging, prognosis, surveillance, or monitoring. For women with DCIS who are candidates for hormonal therapy.	For diagnosis, treatment planning – on every primary invasive breast cancer and on metastatic lesions if would influence treatment planning.
DNA Flow Cytometry-Based Proliferation Markers	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring.	No
Immunohistochemically-based markers of proliferation	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring	No
HER2	Screening, staging, prognosis, surveillance or monitoring. To withhold or select one specific type of endocrine treatment. To guide use of adjuvant taxane treatment.	Predict response to trastuzumab and to anthracycline-based therapies in the adjuvant setting or metastatic setting.
Circulating Extracellular Domain of HER2	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring.	No
p53	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring.	No
Cathepsin D	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring.	No
UFA and PAI-1	Screening, diagnosis, staging, surveillance, or monitoring.	To determine prognosis, guiding use of CMF-based adjuvant chemotherapy.
Cyclin E	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring.	No
Proteomic Analysis	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring.	No
Multiparameter Gene Expression Analysis	Screening, diagnosis, staging, surveillance, or monitoring. Prediction for hormonal therapies other than tamoxifen or other chemotherapy regimens.	OncotypeDX™ to determine prognosis for women with node negative, ER positive breast cancer who will receive adjuvant tamoxifen. Guiding use of adjuvant tamoxifen and adjuvant chemotherapy (specifically CMF).
Multiparameter Gene Expression Analysis, other	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring.	No
Bone Marrow Micrometastases	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, or monitoring.	No
Circulating tumor cell assays	Screening, diagnosis, staging, prognosis, surveillance, predicting, or monitoring.	No

These tables are derived from recommendations in the 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. This table is a practice tool based on ASCO® practice guidelines and is not intended to substitute for the independent professional judgment of the treating physician. Practice guidelines do not account for individual variation among patients. This tool does not purport to suggest any particular course of medical treatment. Use of the practice guidelines and this table are voluntary. The practice guideline and additional information is available at <http://www.asco.org/guidelines/breastfm>. Copyright © 2007 by the American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Figura 16: Marcadores tumorales en cáncer de mama. ASCO 2007

Otra herramienta que conocemos hace tiempo y puede ser muy útil es el programa informático “adjuvant online”. El propósito es ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes con cáncer y discutir los riesgos y beneficios de recibir tratamiento adicional (terapia adyuvante: por lo general la quimioterapia, terapia hormonal o ambas cosas) después de la cirugía. Permite hacer estimaciones del riesgo de un resultado negativo (la mortalidad relacionada con el cáncer o la recaída) sin terapia adyuvante sistémica, las estimaciones de la reducción de los riesgos asociados a la terapia y los riesgos de efectos secundarios de la terapia. Estas estimaciones se basan en la información individual de cada paciente y sus tumores (por ejemplo, la edad del paciente, tamaño del tumor, la afectación ganglionar, grado histológico, etc) aunque no analiza HER2/neu. Estos programas son muy gráficos y útiles para decidir conjuntamente con la paciente el tratamiento más adecuado; sin embargo, en un futuro deberán incluir en la estimación del riesgo nuevos marcadores histológicos o genéticos (www.adjuvantonline.com).

En este contexto, el perfil de expresión génica o tests genéticos pronósticos está cobrando actualmente mayor importancia entre los clínicos.

Los progresos en las técnicas genéticas han permitido que el diagnóstico del cáncer de mama también pueda participar en la nueva era genómica. De estos nuevos avances debemos destacar los ADN *microarray*. Estos *microarrays* nos permiten definir un perfil de expresión genética, que puede medir desde unos cuantos genes hasta miles de ellos de forma simultánea (Checa T et al., 2008). Actualmente disponemos de cuatro tests genéticos predictivos:

-**Oncotype DX** (Genomic Health Inc, Redwood, CA)

-**MammaPrint** (Agendia, Slotervaart Hospital, Amsterdam, Holanda)

-**Rotterdam Signature Test** (Erasmus MC/Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam)

-**H/I Test, Breast Cancer Gene Expression Ratio** (Avaria Dx Inc, Carlsbad, CA).

Los dos primeros son los más conocidos y los que comentaremos con más detalle.

Oncotipe DX:

Desarrollado por Paik y cols. (Paik S et al., 2004) fue el primer test validado clínicamente. Se basa en la detección de 21 genes de 250 estudiados en 447 pacientes procedentes de estudios aleatorizados de largo seguimiento correspondientes a pacientes tratadas por cáncer de mama estadios I y II, ganglios negativos y receptores estrogénicos positivos, candidatas a ser tratadas con tamoxifeno. Se hallaron 16 genes relacionados con la recidiva tumoral y otros 5 genes. Los resultados son medidos por un algoritmo cuantitativo dando un resultado entre 0 a 100 que se denomina “*recurrence score*” (RS) (Figura 17), que estima la recurrencia de pacientes RE+ tratadas con tamoxifeno. El RS permite estratificar a los pacientes en tres niveles de riesgo de recidiva: riesgo bajo (RS < 18), riesgo medio (18-30) y riesgo alto (RS ≥ 30).

Category	RS (0-100)
Low risk	RS <18
Int risk	RS ≥18 and <31
High risk	RS ≥31

Figura 17: *Recurrence score*

Así pues, estratifica en grupos a las pacientes que se benefician de tamoxifeno o de QT+CMF.

Resumiendo, se trata de un “*screening* multigénico”:

- Diseñado como herramienta predictiva de sensibilidad a tamoxifeno.
- Aprobado a tal efecto.
- Validado retrospectivamente por varios estudios (Paik S et al., 2004).
- Pendiente de validación prospectiva, estudio TAILORX (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx>)

MammaPrint:

Primer test aprobado por la FDA y también incluido en las guías de la NCCN. Requiere tejido fresco con un mínimo del 30% de carcinoma invasor, el cual tiene que ser remitido a la compañía para su análisis en un tiempo no superior a 5 días. Se analiza la expresión de 70 genes de ARN (genes reguladores de la proliferación, invasión, metástasis, estromales y angiogénesis) que se correlacionan con la probabilidad de presentar metástasis en un corto espacio de tiempo. Podemos afirmar que el test MammaPrint nos puede identificar grupos de pacientes de buen pronóstico y mal pronóstico, pero dado el diseño de los estudios previos no nos da ninguna información respecto al impacto de los tratamientos recibidos. Resumiendo:

- Diseñado como herramienta pronóstica.
- No aprobado para la predicción.
- Pendiente de estudio prospectivo (El estudio MINDACT va dirigido a demostrar su utilidad clínica). *EORTC Trial 10041 (BIG 3-04)*.

Vemos en la siguiente tabla un resumen de distintas plataformas (Figura 18):

Test	Mammostrat	Oncotype DX	Two-gene ratio	MammaPrint	Roche Amplichip
Manufacturer	Applied Gen	Genomic Health	Aviara DX Quest	Agendia BV	Roche Diag Merck
Method	IHC	RT-PCR	RT-PCR	Microarray	Microarray
Sample conditions	FFPE	FFPE	FFPE	Fresh Frozen	Fresh Frozen
Number of Genes	5	21	6	70	1
Indication	ER+ LN-	ER+ LN-	ER+ LN-	ER+ ER- LN-	—
Guide to specific ther	TAM	TAM/CMF	TAM	NO	TAM
FDA status	Exempt	Exempt	Not submitted	Approved	Approved
Cost	600\$	3.460\$	1.400\$	2.400€	Unknown

Figura 18: Plataformas de expresión genética

Los perfiles de expresión genética están desplazando a las guías clásicas tales como la guía de la NCCN y las de St. Gallen a la hora de estimar el riesgo de recaída en pacientes con cáncer de mama. Así pues, en un futuro cercano, las decisiones clínicas en cuanto a la administración de tratamiento adyuvante estarán basadas en perfiles genéticos mientras que las características clínicas podrían quedar relegadas a un segundo plano.

1.6 CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)

La clasificación de los tumores epiteliales de mama (*WHO, Consensus Conference, Lyon, France, 2002*) incluye al carcinoma ductal in situ dentro de las lesiones intraductales proliferativas:

-Usual ductal hyperplasia

-Flat epithelial atypia

-Atypical ductal hyperplasia

-Ductal carcinoma in situ

Definición y epidemiología:

Definiremos al carcinoma in situ intraductal como aquella lesión precursora o preinvasiva confinada al sistema ducto-lobulillar, en la que no hay evidencia de invasión por debajo de la membrana basal del epitelio hacia el estroma de la mama. Con esta definición sabemos que, teóricamente, no tiene potencial metastásico aunque en la práctica clínica sí la vemos en un 1-2% de los casos, probablemente debido a un componente tumoral invasivo oculto o a una progresión de una enfermedad residual (Irvine et al., 2007; Wiechmann et al., 2008). Es el subgrupo de cáncer de mama con el crecimiento más rápido, con alrededor de 62.000 nuevos casos diagnosticados anualmente en los EEUU (Jemal et al., 2007). Con la introducción del *screening* mamográfico a mediados de los años 70, aumentó el número de casos diagnosticados (Figura 21). Hoy en día, representa aproximadamente el 20% de todos los cánceres de mama diagnosticados y la gran incógnita es poder determinar cuáles de ellos evolucionarán a carcinoma infiltrante. Con un tratamiento óptimo la supervivencia es mayor del 95% a los 20 años.

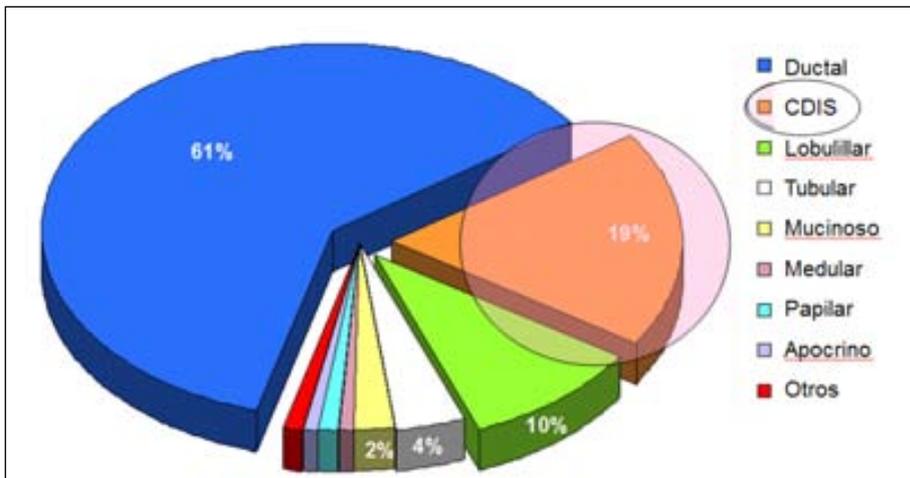


Figura 21:
Distribución de los subgrupos de cáncer de mama

Historia Natural:

-A los 12-15 años de seguimiento y a pesar del grado histológico o el uso de radioterapia, la mayoría no recurren localmente (Lee LA et al., 2006).

-Aproximadamente la mitad de todas las recurrencias son invasivas, a pesar del uso de terapia adyuvante (radioterapia, tamoxifeno) (Solin et al., 2005).

-Casi todas las pacientes con una recurrencia no invasiva y más del 90% de aquellas con una recurrencia invasiva sobreviven a su enfermedad tras un tratamiento posterior, que suele ser la mastectomía (Wapnir et al., 2011).

Un CDIS de bajo grado no evoluciona a CDIS de medio grado y posteriormente de alto grado. El CDIS de bajo grado presenta típicamente delección del cromosoma 16q asociada a genotipos de tipo Luminal A. Por el contrario, el CDIS de alto grado presenta con mayor frecuencia múltiples copias del cromosoma 17q, asociada a amplificación de her2neu. Dado que las alteraciones genéticas son diferentes, se cree que son precursoras de diferentes tipos de CDI (Meijnen et al., 2008).

Diagnóstico:

La mamografía es la prueba básica en el diagnóstico de carcinoma in situ. La semiología más frecuente de presentación radiológica es el patrón cálcico (75%). Un 90% de mujeres con CDIS detectado por mamografía presentan microcalcificaciones (Figura 22). Se estima el tamaño del CDIS basándose en la extensión de las microcalcificaciones aunque en un 20-30% de los casos se infravalora su tamaño. Otros hallazgos semiológicos menos frecuentes, incluyen masa palpable en el 10% de los casos (Solin LJ et al., 2005).

En cuanto a la ecografía mamaria, se trata de una técnica útil en la valoración del tamaño de los tumores infiltrantes pero su utilidad es limitada en el CDIS, dado que infravalora el componente intraductal de tipo comedo en la mayoría de los casos.

En multitud de trabajos se ha estudiado el papel de la resonancia magnética en el CDIS, y parece que su utilidad es menos clara (Virnig BA et al., 2009) aunque en un estudio reciente se encontró que la resonancia magnética nuclear (RMN) era más fiable que la mamografía a la hora de medir el tamaño de CDIS, y sobre todo en los casos en que éste tenía componente intraductal extenso pobremente diferenciado (Schouten van der Velden AP et al., 2009).

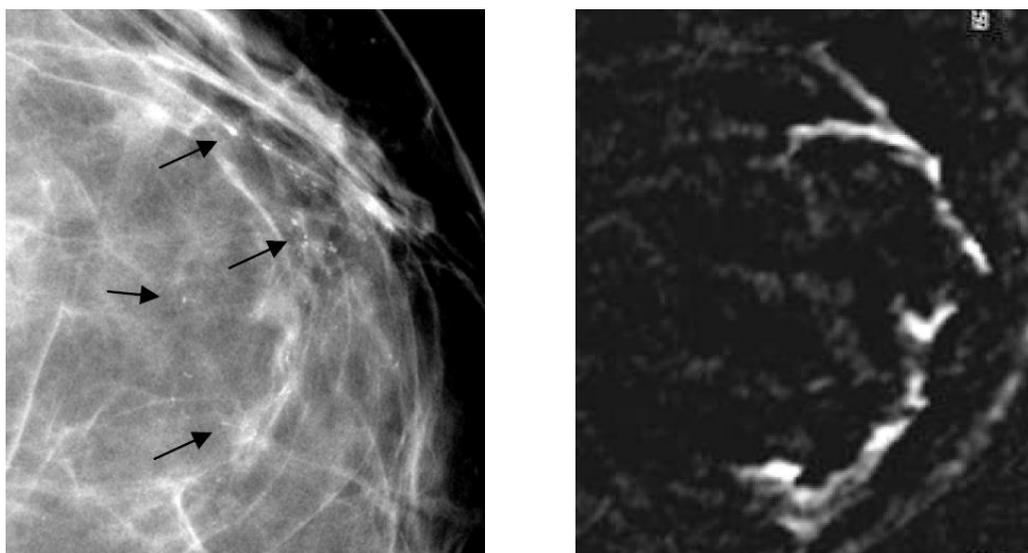


Figura 22: Microcalcificaciones en una mamografía y en la RM

Anatomía patológica y factores pronóstico:

Dentro del CDIS han surgido múltiples clasificaciones que han tenido en cuenta la diferenciación celular, las características del núcleo, la presencia de necrosis y el tamaño de la lesión; pero la mayoría de estas clasificaciones coinciden en reconocer tres categorías fundamentales: el carcinoma intraductal de bajo grado (pudiéndose diferenciar la presencia o no de necrosis), el CDIS de alto grado y el CDIS con componente intraductal extenso, definido por poseer un componente intraductal mayor al 25% dentro de la superficie del tumor invasivo (Connolly JL et al., 1989) (Figura 23).

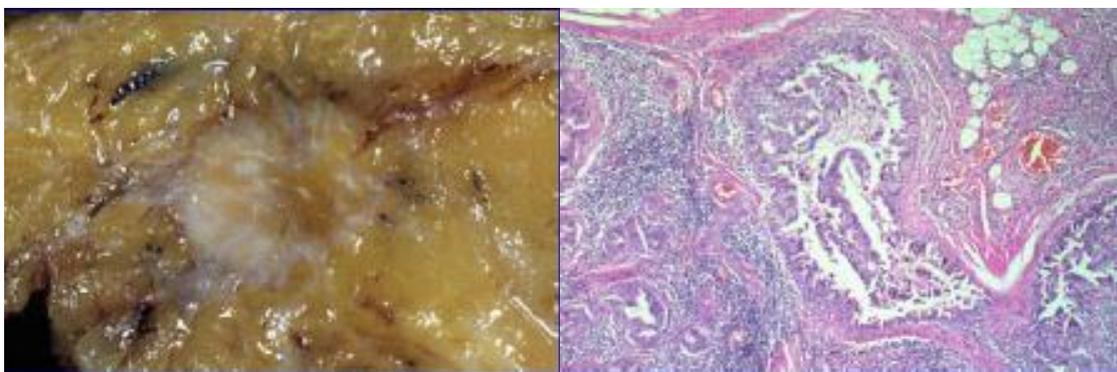


Figura 23: Componente intraductal extenso en pieza macro y microscópica

En el informe del patólogo debe constar el tipo de carcinoma ductal in situ, **su grado, el tamaño de extensión y el estado de los márgenes:**

Ha quedado sumamente demostrado en multitud de estudios que la presencia de componente intraductal extenso, aumenta las recurrencias locales, multicentricidad, mayor tumor residual en las cirugías y márgenes afectados (Jimenez RE et al., 2000; Elling D et al., 2001; Dzierzanowski M et al., 2005; Sundararajan S et al., 2006; Kitchen PR et al., 2006; Garami Z et al., 2008)

También un alto grado de diferenciación y la presencia de necrosis (Figura 24) van a repercutir en los anteriores factores y por lo tanto serán importantes de cara a la planificación quirúrgica y posterior tratamiento adyuvante (Li CI et al., 2006; Virnig BA et al., 2010; Saadai P et al., 2011).

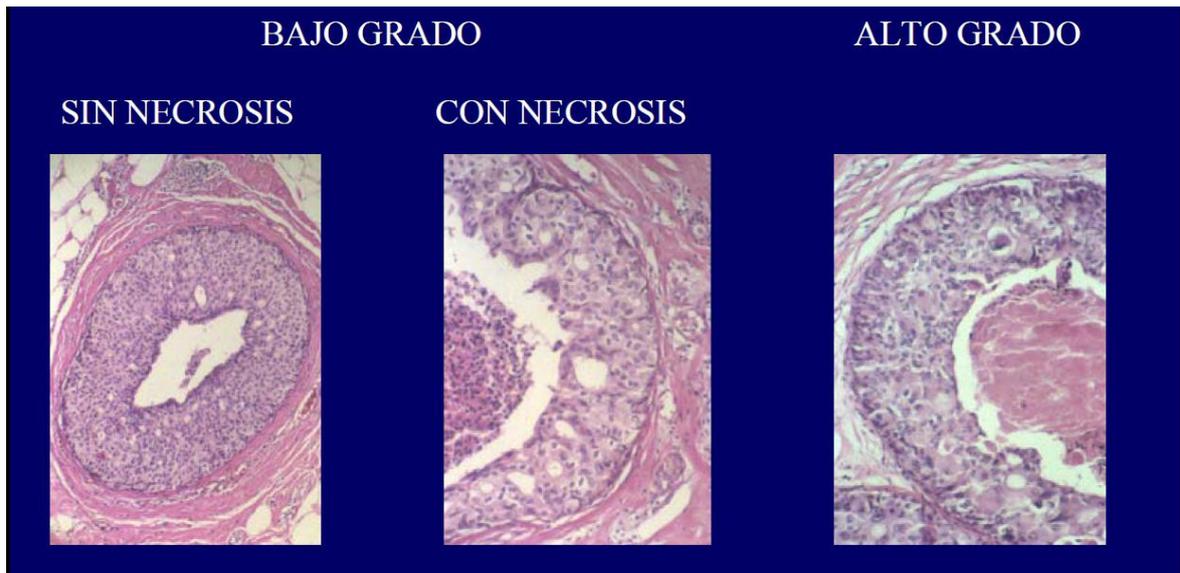


Figura 24: Grado de diferenciación y necrosis

-Hay que destacar que la radioterapia no compensa unos márgenes inadecuados. Márgenes inferiores a 1mm se relacionan con una alta tasa de recidiva incluso con radioterapia adyuvante. En caso de márgenes superiores a 10mm, la radioterapia no aporta beneficios (Bijker N et al., 2010). El 50% de las recidivas son invasivas.

Así pues, un correcto estudio de los márgenes debería incluir:

- Exéresis en una sola pieza quirúrgica (Figura 25)
- Tinción de la superficie con tinta
- Orientación de la pieza
- Corte de la pieza en secciones
- Radiografía de cada sección en busca de las microcalcificaciones
- Estudio microscópico de toda la sección

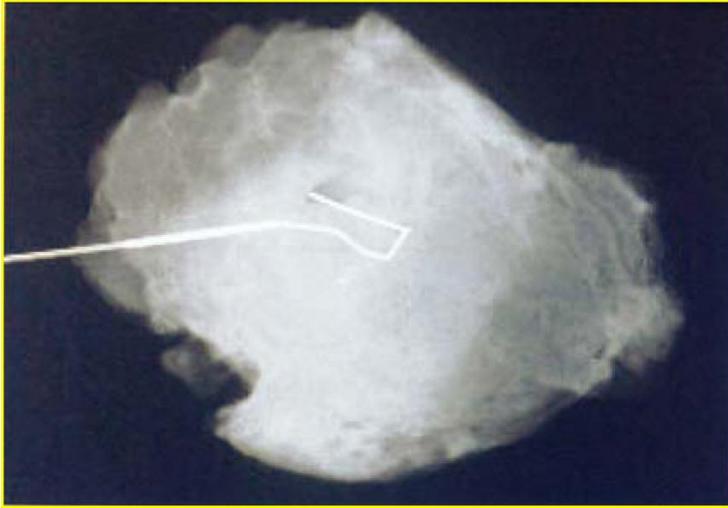


Figura 25: Radiografía de la pieza quirúrgica para confirmar la presencia de todas las microcalcificaciones

En 1999 Silverstein estableció el índice de Van Nuys, que contemplaba el tamaño de la lesión, el margen y la histología. En el 2003 lo modificó añadiendo la edad (Gilleard O et al., 2008) (Tabla II).

	1	2	3
Tamaño (mm)	<16	16-40	>40
Margen (mm)	>9	1-9	<1
Histología	No alto grado	No alto grado	Alto grado
	Sin necrosis	Con necrosis	
Edad	>60	40-60	<40

Tabla II: Índice Van Nuys 2003

En cuanto al tratamiento, basándonos en este índice, estaría indicado:

Puntuación 4-5-6: se realiza solamente tumorectomía

Puntuación 7-8-9: se realiza tumorectomía + radioterapia

Puntuación 10-11-12: se realiza mastectomía

La clasificación de Carcinoma ductal in situ e hiperplasia ductal se ha modificado (Figura 26) a raíz de los estudios de la Dra. Tavassoli, refrendado por el Consenso de Sant Gallen de 2005, apareciendo el concepto de Neoplasia Ductal Intraepitelial (DIN) (Tavassoli., 2005).

TRADICIONAL	NEOPLASIA DUCTAL INTRAEPITELIAL (DIN) FA TAVASSOLI
Hiperplasia ductal moderada	DIN 1a
Atipia epitelial plana (FEA)	DIN 1b
Hiperplasia ductal atípica	DIN 1c 2mm
Carcinoma ductal in situ, grado 1	DIN 1c +2mm
Carcinoma ductal in situ, grado 2	DIN 2
Carcinoma ductal in situ, grado 3	DIN 3

Figura 26: Clasificación tradicional y nueva clasificación del carcinoma ductal in situ

La nueva clasificación elimina el término carcinoma in situ y pretende unificar la terminología de las lesiones proliferativas ductales usando el término DIN, ya que estas lesiones son factores de riesgo de carcinoma infiltrante, aunque de diferente magnitud.

Las ventajas de la nueva clasificación podrían ser:

- Disminuir el impacto de utilizar dos términos distintos para la misma lesión (Hiperplasia ductal atípica (HDA) vs CDIS-BG).
- Eliminar el término “cáncer” y por tanto, disminuir la ansiedad emocional asociada al diagnóstico de cáncer.
- Aplicar el concepto lógico de neoplasia intraepitelial, que ya se utiliza en cérvix, vulva y vagina.

Como vemos, en la nueva clasificación, se incluye en el DIN1c la hiperplasia intraductal atípica (HIA) y el carcinoma intraductal grado1 (CID1).

En un estudio en I.U.Dexeus se revisaron 117 casos entre 1999 y 2008, 49 de HIA y 68 CID1 y se estudió si esta agrupación diagnóstica, con su consiguiente terapéutica, implicaba o no un sobretratamiento de la HIA. Concluyeron que la clasificación DIN simplifica el diagnóstico, aunque agrupar alguna de estas lesiones puede implicar su sobretratamiento. En esta serie la simple extirpación de una HIA independientemente del estado del margen fue curativa en la mayoría de casos (Tresserra et al., 2009).

Tratamiento:

Aunque durante mucho tiempo el tratamiento de elección era la mastectomía, ya que es un tratamiento curativo en el 98-99% de las pacientes, la cirugía conservadora con radioterapia adyuvante es actualmente considerado el tratamiento de elección para las pacientes con CDIS localizado (Morrow M et al., 2009; Cutuli B et al., 2001). En el 2009 se publicó un estudio que compara a pacientes sometidas a mastectomía subcutánea más RT intraoperatoria del complejo areola pezón (ELIOT) frente a una mastectomía más RT convencional para reducir las recidivas locales del complejo areola-pezón y no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Petit et al., 2009). Aun así, la tasa de mortalidad del CDIS los 10 años de seguimiento es de 1-2% independientemente de la técnica quirúrgica aplicada.

En teoría, en el CDIS puro, la incidencia de microinvasión y afectación axilar debe de ser del 0%, pero puede haber presencia de focos de carcinoma invasivo no detectado durante el diagnóstico. Esta probabilidad está relacionada con el tamaño de la lesión y el tipo histológico, siendo más frecuente en lesiones de alto grado tipo comedo y con componente intraductal extensivo (Irvine T et al., 2007). La utilización de biopsia del ganglio centinela sólo está indicada en determinadas situaciones con mayor riesgo de invasión:

- Tamaño tumoral>3cm
- Lesiones alto grado, sobre todo tipo comedo
- Enfermedad de Paget
- Pacientes con inflamación periductal
- Pacientes jóvenes
- Pacientes que van a ser sometidas a mastectomía

Para conocer como se trata el CDIS en nuestro país, se realizó una encuesta a nivel nacional donde se estudiaron 425 casos de CDIS en 23 hospitales españoles durante el periodo de un año, desde el 1 de enero del 2004 hasta el 31 de diciembre, con un seguimiento de 5 años. El estudio concluyó que el tratamiento entre los distintos hospitales era altamente heterogéneo y que siguiendo el índice pronóstico de Van Nuys, se produjo sobretratamiento en un 42.5% de los casos (Zapardiel et al., 2011).

En cuanto a la **prevención**, parece que tamoxifeno es efectivo para reducir la recidiva tumoral en la mama ipsilateral, sobre todo la recidiva infiltrante, aunque estos efectos están limitados a tumores que expresan RE+. Raloxifeno y los inhibidores de Aromatasa también tendrán su papel en este grupo (Cuzick J et al., 2011; Vogel et al., 2010). Otro arsenal terapéutico son los fármacos anti HER2 aunque aún están en periodo de investigación.

Actualmente se sabe que las alteraciones genéticas que manifiestan los tumores invasivos ya están presentes en el CDIS y además es más probable que los CDIS de bajo grado progresen a cánceres invasivos de bajo grado que a CDIS de alto grado.

Los receptores de her2 están amplificados en el 50% de los CDIS, pudiendo llegar al 70-80% en los CDIS de alto grado. Es más frecuente diagnosticar pacientes her2+ en CDIS extensos, RH-, tipo histológico de alto gado (generalmente comedo), en tumores

con componente infiltrante con índices de proliferación elevados, tumores con aneuploidía con sobreexpresión de p53 (Mylonas I et al., 2005; Roses RE et al., 2009). Probablemente el reto en el tratamiento del CDIS es encontrar el equilibrio entre el riesgo de un nuevo episodio de cáncer de mama e inducir una morbilidad no necesaria.

1.7 TEORIAS DE TRANSICIÓN DEL CARCINOMA IN SITU AL CARCINOMA INVASIVO

INTRODUCCIÓN

Tumores epiteliales: CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (CDI)

Los tumores malignos infiltrantes de la mama pueden ser epiteliales, mesenquimáticos, mixtos, procesos linfoproliferativos o metástasis de tumores originados en otros órganos (Rossen PP et al., 2009).

El CDI, es la variedad histológica más frecuente, presente en más de dos terceras partes de los casos. Se caracteriza por una proliferación celular que en mayor o menor proporción forma túbulos rodeados por una sola hilera celular con distintos grados de atipia. Estos túbulos están desprovistos de membrana basal y de la capa de células mioepiteliales que se disponen entre las células epiteliales y la membrana basal en los conductos mamarios normales. En muchas ocasiones, 75-85% se asocia a carcinoma intraductal (Tavassoli FA et al., 2003). Las células del CDI expresan E-cadherina, que puede determinarse inmunohistoquímicamente, lo que permite diferenciarlo de otros tipos histológicos. El CDI puede asociarse a otros tipos histológicos (Rosen PP et al., 2009).

Como hemos visto con más profundidad en un tema anterior, el carcinoma ductal in situ de la mama representa un grupo heterogéneo de lesiones proliferativas con diferentes potenciales de malignidad.

Así pues, existen dos posibles modelos “no excluyentes” entre sí, para explicar la progresión desde el carcinoma in situ a carcinoma invasivo: El modelo de múltiples pasos, también llamado teoría de la progresión lineal y el modelo que se basa en la teoría de la enfermedad paralela. La primera teoría mantiene que la progresión del tumor sigue un patrón lineal: el CDIS de bajo grado progresa a CDIS de alto grado y este se “desdiferencia” hasta el carcinoma invasivo (Wiechmann L et al., 2008; Arpino G et al., 2004) (Figura 27).

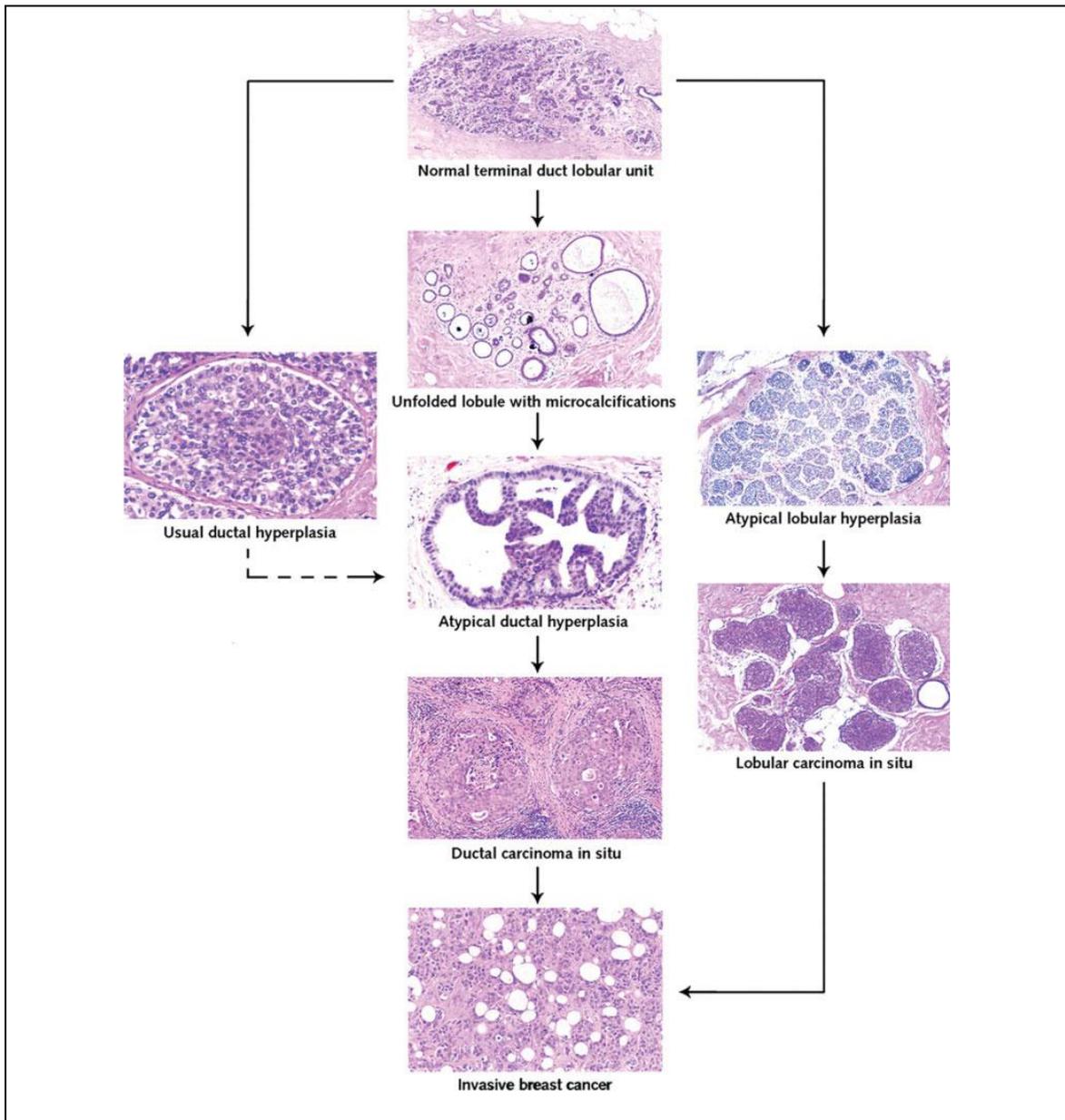


Figura 27: Teoría de la progresión lineal. Propuesta de evolución histológica en cáncer de mama.

En el segundo modelo, el CDIS de bajo grado tiende a progresar a carcinoma invasivo de bajo grado y el CDIS de alto grado tiende a progresar a carcinoma invasivo de alto grado (Buerger H et al., 2001; Hwang ES et al., 2004; Bombonati A et al., 2011) (Figura 28).

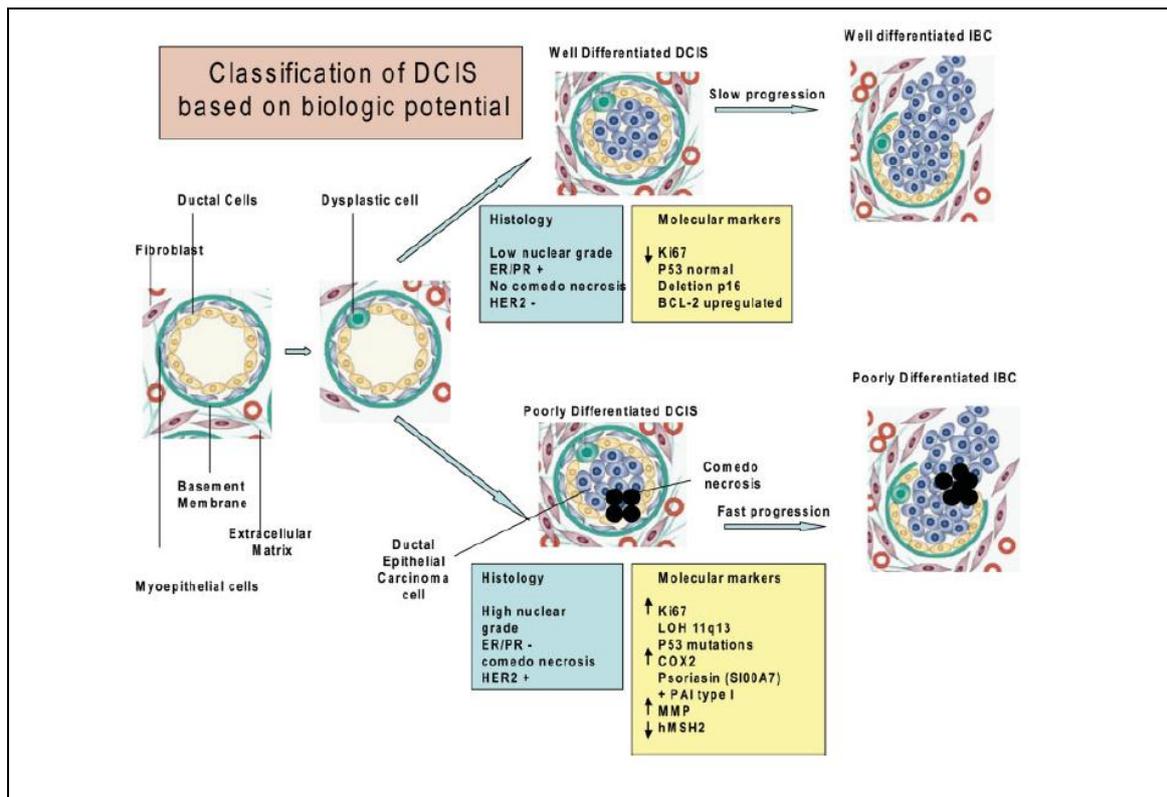


Figura 28: Teoría de la enfermedad paralela

Seguendo las teorías de progresión de las lesiones preinvasivas a carcinoma invasivo, vemos que los estudios moleculares dan mucha importancia al grado de diferenciación tanto del CDI como del carcinoma intraductal. Igual que en nuestro estudio, vemos que en la progresión del carcinoma in situ al invasivo el grado del componente in situ corresponde al grado del consecuente carcinoma invasivo (Hwang ES et al., 2004; O'Connell P et al., 1998).

CAMBIOS CROMÓSOMICOS Y GENÉTICOS: (Ellsworth RE et al., 2009).

Se encuentran diferencias en la amplificación de distintos genes, dependiendo de si hay un bajo o alto grado de diferenciación. Análisis genéticos muestran que la pérdida del gen 16q es la anomalía genética más frecuentemente encontrada en carcinoma in situ de bajo grado, siendo muy raro en los casos de alto grado. Chuaqui et al, estudian la pérdida de heterozigosis en el cromosoma 11q13 como factor clave en la transición del carcinoma in situ al invasivo (Chuaqui RF et al., 1997). Por el contrario, otro grupo,

encuentra la mayoría de cambios genéticos en el paso de tejido normal a carcinoma in situ, y no en el paso de carcinoma in situ a invasivo (Porter D et al., 2003).

También vemos en el grupo de alto grado, frecuente pérdida del 17p. Otros genes que se han asociado al riesgo de transición de carcinoma in situ a carcinoma invasivo son la pérdida de 13q y 20q en el grupo de alto grado y de 1q y 16q en el de bajo grado (O'Malley FP et al., 2006, Wiechmann L et al., 2008).

MARCADORES PRONÓSTICOS:

Varios estudios ya demostraron que la mayoría (50-75%) de las lesiones de CDIS expresan receptores estrogénicos (ER) con niveles altos en la mayoría de las células (Malafa M et al., 1990), y la expresión de ER en las lesiones de CDIS parece correlacionarse inversamente con el grado de diferenciación, como en el cáncer de mama invasivo. Encontramos en nuestra casuística un alto porcentaje de pacientes con receptores hormonales positivos, tanto en el grupo 1 (87.3%) como en el grupo 2 (86.6%). Vemos que la incidencia de ER en cáncer invasivo es similar a la del CDIS, otra razón a favor de la hipótesis de que el cáncer invasivo ER positivo se origina del CDI ER positivo (Chaudhuri B et al., 1993). Tal vez, como en las lesiones de la HDA, la mayor proliferación en las lesiones de CDIS, puede deberse en parte a los altos niveles de ER que funciona como un receptor del factor de crecimiento para el estrógeno.

El oncogén ErbB2 ha demostrado estar asociado con una mayor índice de proliferación y un mayor grado de aneuploidía (Visscher DW et al., 1991) en lesiones CDIS. La amplificación o la sobreexpresión de ErbB2 está presente en 50% a 75% de las lesiones de CDIS de alto grado y el 20% de las lesiones de CDIS de bajo grado (Lodato RF et al., 1990). Dado que sólo el 25% de cáncer de mama invasivo sobreexpresa ErbB2, la mayoría de las lesiones CDIS de alto grado, ErbB2-positivo no progresan a cáncer de mama invasivo o, si lo hacen, pierden una gran proporción sobreexpresión de ErbB2 (Allred DC et al., 2000). También vemos mayor porcentaje

en los grupos de alto grado. En un estudio reciente (Liao N et al., 2011), apoyan la hipótesis que sugiere que la sobreexpresión de ErbB2 está involucrada en la transición del CDIS al CDI aunque el significado clínico de la sobreexpresión de ErbB2 en el CDIS aún no es suficientemente conocido.

MICROAMBIENTE:

Por otra parte, existe la hipótesis de que las células mioepiteliales y fibroblastos regulan la transición de CDIS a carcinoma invasivo, y es que cada vez más se reconoce la importancia de los cambios en el microambiente durante la progresión tumoral (Figura 29).

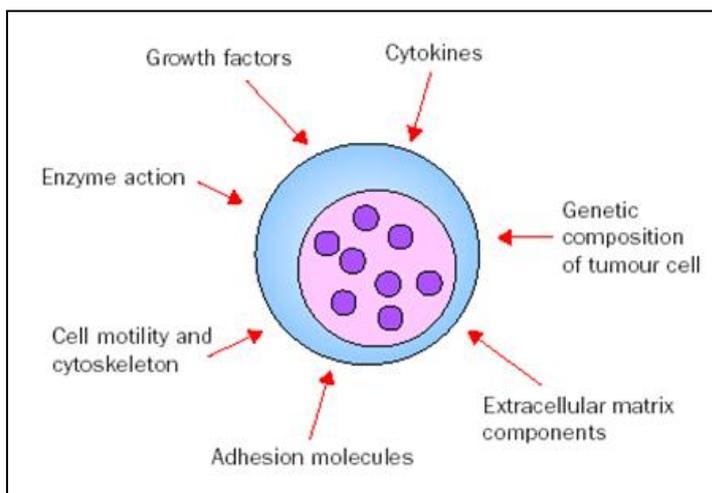


Figura 29: Afectación celular por el “microambiente”

La interrupción focal de la membrana basal parece coincidir con la desaparición de las células mioepiteliales y los cambios del estroma en CDIS con alto riesgo de progresión a carcinoma invasivo (Allinen M et al., 2004). Durante la desaparición de las células mioepiteliales en la transición CDIS a carcinoma invasivo, la expresión génica y los perfiles epigenéticos de las células mioepiteliales asociados a CDIS se diferencia de los de mama normal (Hu M et al., 2005). Las señales que han iniciado estos cambios son desconocidos aunque ya se puede afirmar que la progresión al

carcinoma invasivo está promovida por los fibroblastos e inhibida por las células mioepiteliales normales (Hu M et al., 2008; Cichon MA et al., 2010) (Figura 30).

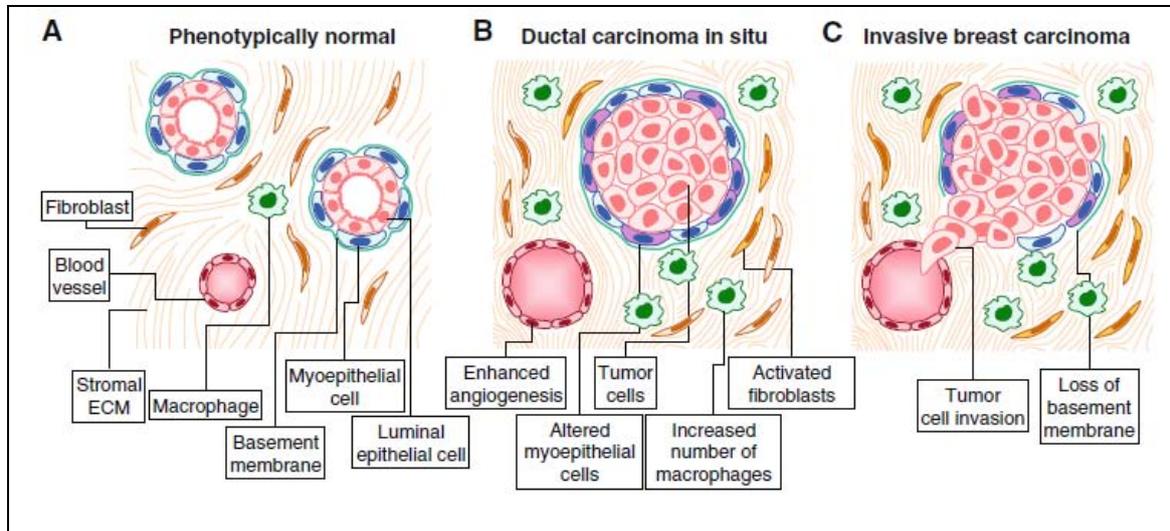


Figura 30: Transición de células normales a carcinoma in situ i carcinoma invasivo

Marcadores de mioepitelio en el diagnóstico diferencial entre carcinoma intraductal y carcinoma infiltrante.

Estos marcadores tienen utilidad en el diagnóstico diferencial entre lesiones proliferativas benignas, carcinoma in situ y carcinoma microinfiltrante. Aunque no son indicadores de pronóstico o predictivos de respuesta terapéutica, su utilidad diagnóstica puede influenciar el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama. En la mama normal, en las lesiones proliferativas benignas (exceptuando casos de adenosis microglandular) y en los carcinomas in situ la capa mioepitelial está preservada. En casos dudosos los marcadores de mioepitelio son útiles en el diagnóstico diferencial entre carcinoma in situ y carcinoma microinfiltrante o infiltrante, ello puede suponer la indicación de quimioterapia en algunas pacientes. Los principales marcadores de las células mioepiteliales son las actinas de músculo liso, la miosina de cadena pesada de músculo liso (SMMHC), la calponina, la p63, la citoqueratina 5 y otros (CD10, maspin, etc.). La p63 se considera que es el marcador más específico de mioepitelio en la mama, es un marcador nuclear y no marca los miofibroblastos, ni los vasos. Su

principal inconveniente es que con la distensión de la capa mioepitelial producida por el carcinoma in situ, las células mioepiteliales separadas y atenuadas pueden ser difíciles de visualizar. Solamente los carcinomas infiltrantes metaplásicos fusocelulares y algunos tumores de células basales pueden ser positivos con p63. En los casos complejos es aconsejable además de la tinción con p63, utilizar otro marcador relativamente específico de mioepitelio como SMMHC o citoqueratina 5 (Marco V., 2008).

EPIGENÉTICA: (Olopade OI et al., 2008; Esteller M et al., 2008)

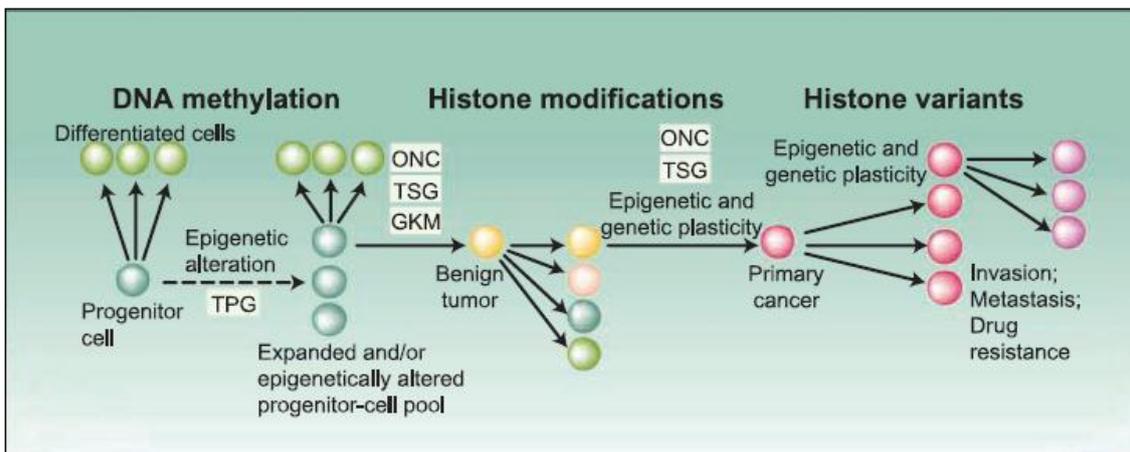


Figura 31: El modelo progenitor epigenético del cáncer.

El cáncer surge en 3 pasos: (a) alteración epigenética policlonal de las células progenitoras, (b) una mutación monoclonal inicial, y (c) adquisición de plasticidad genética y epigenética (Figura 31). En primer lugar es una alteración epigenética de las células madre / progenitoras dentro de un determinado tejido, que está mediada por la regulación de los genes aberrantes progenitoras de tumores (TPG).

Por ejemplo, en cáncer de mama, el primer paso podría ser la metilación del promotor de BRCA1 como resultado de los acontecimientos dentro de las mismas células

madre, la influencia del compartimiento del estroma, o los daños o lesiones ambientales.

El segundo paso sería una mutación en el “guardián de la puerta” (GKM) en el gen supresor tumoral (TSG) como en tp53 o la amplificación del oncogén (ONC) como la amplificación de MYC. A pesar de que estas mutaciones en GKM son monoclonales, la expansión o alteración del compartimiento progenitor, incrementa el riesgo de cáncer cuando una mutación ocurre y la frecuencia de los tumores primarios posteriores (como se muestra en los tumores derivados separados). Tercero es la inestabilidad genética y epigenética, que lidera el crecimiento de la evolución tumoral. Muchas de las propiedades de los tumores avanzados (invasión, metástasis y resistencia a fármacos) son propiedades inherentes de las células progenitoras que dan lugar al tumor primario y no requieren de otras mutaciones (destacando la importancia de los factores epigenéticos en la progresión del tumor).

Por último comentaremos un estudio epidemiológico (Ozanne EM et al., 2011) dónde encuentran que el aumento significativo en la detección y tratamiento del carcinoma ductal in situ (CDIS), desde la introducción de la mamografía de cribado no ha sido acompañada de la reducción prevista en la incidencia del cáncer invasor de mama (CIM). Por tanto, creen que la prevalencia de carcinoma ductal in situ requiere un nuevo examen de los efectos a nivel de población de la detección y el tratamiento de carcinoma ductal in situ. Para ahondar en el conocimiento del posible impacto del diagnóstico y el tratamiento del carcinoma ductal in situ sobre la incidencia del CIM en los EE.UU, simulan la incidencia del cáncer de mama en 25 años bajo diversas hipótesis acerca de la incidencia basal del CIB y el progreso o transición del CDI a IBC. Las simulaciones muestran una compensación entre el aumento de la incidencia esperada de IBC en ausencia de detección y tratamiento de cualquier carcinoma

ductal in situ y la tasa de la progresión del carcinoma ductal in situ a IBC. Sus análisis indican que una alta progresión del carcinoma ductal in situ a IBC implica un significativo aumento de la incidencia del CIB sobre lo que se observó sin haber detectado ni tratado CDIS. Por el contrario, si suponemos que no habría sido un aumento significativo sobre la incidencia observada en los datos del SEER, nuestro modelo indicaría que la tasa de progresión de carcinoma ductal in situ a IBC clínico es significativamente baja. Teniendo en cuenta la compensación ilustrada por su modelo, creen que deberíamos reevaluar la hipótesis de que el CDIS es un obligado precursor a corto plazo del cáncer invasivo y centramos en una mayor exploración de la verdadera historia natural del CDIS.

2. HIPÓTESIS

Como vemos en la práctica diaria, las neoplasias tienen comportamientos muy distintos. En la era de los nuevos marcadores pronósticos seguimos buscando cualquier dato de la paciente o del tumor que nos pueda ayudar a clasificar a la paciente como bajo o alto riesgo intentando “predecir” como va a responder a tratamientos específicos y por tanto, cómo será su evolución.

Realizando una revisión de datos para un trabajo acerca del carcinoma ductal infiltrante (CDI) me di cuenta que en el informe de anatomía patológica, aparte de informar sobre tamaño, grado histológico, receptores hormonales... siempre al principio, incluía la presencia o no de carcinoma ductal in situ asociado. Me pareció que se trataba de un tema que yo desconocía o al que no le daba mucha importancia. Así, descubrí que sí está muy estudiada su importancia a nivel de márgenes quirúrgicos, así por ejemplo cuándo el componente de carcinoma in situ asociado era extenso, o de alto grado de diferenciación, estas pacientes tenían más recidivas locales y por tanto el tratamiento tenía que ser más agresivo.

Hablando con el patólogo de la clínica, tampoco conocía ningún estudio que comparase ni hiciese seguimiento del comportamiento del CDI con componente intraductal (grupo 1) con el CDI sin componente intraductal (grupo2). Por lógica, pensamos como primera hipótesis y principal motivo de la realización de este trabajo que:

El carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal se comportaría mejor y tendría mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante sin componente intraductal porque el primero tendría una evolución más gradual o “por pasos” que el segundo y por lo tanto, tendría una mejor supervivencia total y libre de enfermedad.

A partir de ahí, surgió la idea de estudiar y analizar diversas variables, como la afectación ganglionar entre los grupos. Este tema dio pie a una primera publicación titulada: “afectación ganglionar en 454 casos con carcinoma ductal infiltrante de mama según el hallazgo de componente intraductal asociado” (Ginecol Obstet Mex 2011;

79(1): 5-10) dónde estudiamos la afectación ganglionar en 454 casos de CDI según el hallazgo de componente intraductal asociado.

Después de esto es cuando nos planteamos ir más allá y ver el comportamiento y la evolución de ambos grupos en un periodo largo de seguimiento para poder estudiar la supervivencia y mortalidad. Así, está pendiente de aceptación para publicación, un segundo trabajo titulado: “ Prognostic value of the in situ component in 389 infiltrating ductal breast carcinomas”.

En esta línea se desarrolla esta tesis acerca del estudio de la presencia de carcinoma intraductal asociado al CDI como posible factor pronóstico en cáncer de mama.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL O GENERAL:

-Estudiar la importancia del componente intraductal asociado en el cáncer de mama como factor pronóstico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS O SECUNDARIOS:

-Analizar y comparar las características epidemiológicas y clínicas de las mujeres del grupo de carcinoma invasivo con componente intraductal asociado (grupo 1) y del grupo de carcinoma invasivo sin componente intraductal asociado (grupo 2).

-Estudiar las tasas de afectación ganglionar en ambos grupos.

-Comparar las tasas de afectación ganglionar del grupo 2 (CDI) con subgrupos del grupo 1 (CDI+CDIS).

-Evaluar una serie de factores predictivos (receptores hormonales, Her2 Neu y p53) en ambos grupos.

-Estudiar la tasa de recidivas y la supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos.

-Analizar y comparar la tasa de mortalidad y la supervivencia total en ambos grupos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 INTRODUCCIÓN

Desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2002 se trataron 454 pacientes que habían sido valoradas por el Comité de Ginecología Oncológica y patología mamaria (CGOM) del Institut Universitari Dexeus, con un diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante (CDI). Se incluyeron en el estudio 389 pacientes, que fueron intervenidas quirúrgicamente (cirugía radical o cirugía conservadora), con vaciamiento axilar en sus tres niveles de Berg hasta la introducción definitiva de la biopsia selectiva del ganglio centinela (febrero 2002). La indicación de tratamiento adyuvante con quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia se realizó desde el CGOM. El resto de pacientes se excluyeron al no cumplir los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Haber sido diagnosticadas y tratadas en la Unidad de Patología Mamaria del Institut Universitari Dexeus.
- Pacientes con diagnóstico histológico de CDI.
- Compromiso de la paciente a realizar el seguimiento de la enfermedad según los protocolos del CGOM

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no aceptaron los protocolos de CGOM
- Pacientes a las que no se les pudo realizar el protocolo completo
- Pacientes con diagnóstico histológico distinto a carcinoma ductal infiltrante
- Pacientes con neoplasias mamarias previas en la misma o la otra mama así como neoplasias bilaterales
- También se excluyeron las pacientes con carcinoma difuso de mama y metástasis al diagnóstico.

Inicialmente se incluyeron 389 pacientes pero en el seguimiento, 75 de ellas se retiraron por imposibilidad de obtención de datos, al no haberse realizado el tratamiento o seguimiento completo en nuestro centro. A toda paciente se le realizó un estudio histológico (BPP) previo a cualquier decisión terapéutica. Las pacientes fueron informadas de las opciones de tratamiento posibles, sobretodo en cuanto a la cirugía radical o conservadora y en cuanto a la linfadenectomía vs ganglio centinela (periodo validación). En todos los casos se les informó extensamente de los procedimientos a realizar y firmaron el consentimiento informado.

GRUPOS DE ESTUDIO

Para el análisis de los datos se han dividido los casos en dos grupos:

Grupo 1, pacientes con carcinoma ductal infiltrante y componente de carcinoma intraductal asociado (299 casos, 76.9%);

Grupo 2, pacientes con CDI sin carcinoma intraductal asociado (90 casos, 23.1%).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en el que se revisaron todas las historia clínicas en nuestro centro de las pacientes diagnosticadas anatomopatológicamente de carcinoma ductal infiltrante, entre el 1 de Enero de 1998 y el 31 de Diciembre de 2002, recogiendo datos de 389 casos.

A todas las pacientes se les había realizado una mamografía y una ecografía mamaria previa a la intervención quirúrgica que informaba del tamaño, localización y número de lesiones. Además se les había realizado una confirmación cito-histológica de CDI en todos los casos.

Se obtuvieron datos sobre la edad de las pacientes y se recogieron todos los datos relativos al informe anatomopatológico postquirúrgico que indicó el tamaño tumoral, el grado de diferenciación del tumor, la afectación ganglionar y el número de ganglios

afectados, la presencia o no de carcinoma intraductal, los receptores hormonales, oncogén ErbB2, P53, recidiva y mortalidad.

Tratamiento quirúrgico

-Tratamiento conservador es el tratamiento estándar en el cáncer de mama precoz. En ella, se incluye la cirugía glandular y la cirugía ganglionar (biopsia del ganglio centinela y/o linfadenectomía). Los objetivos van a ser extirpar todo el tumor con una adecuada resección quirúrgica (equivalente a la mastectomía), asegurar el control local a largo plazo (baja incidencia de recidiva local) y conservar el valor cosmético. Siempre debe tener una intencionalidad radical y consiste básicamente en la extirpación local del tumor con márgenes de resección libres, disección axilar o ganglio centinela y la administración de radioterapia postoperatoria.

Las indicaciones de la misma en I.U.Dexeus son:

- Tamaños menores de 3cm Carcinoma in situ, no difuso
- T1, estadios I o IIa
- T2 (con T menor de 3cm), estadios IIa o IIb
- En quimioterapia neoadyuvante, si disminuye el tamaño hasta T no superior a 3cm.

Las contraindicaciones son:

- Cualquier T superior a 3 cm
- Multifocalidad
- Rápido crecimiento clínico
- Relación de tamaño tumor / mama inadecuada
- Microcalcificaciones agrupadas o difusas en un área extensa de la mama

- Carcinoma de Paget con tumoración primaria
- Enfermedades generales que contraindiquen la radioterapia posterior
- Conectivopatías que comprometan la estética

Cómo opciones técnicas tenemos: tumorectomía, tumorectomía ampliada, cuadrantectomía y la cirugía oncoplástica.

-Tratamiento radical: Se trata de la mastectomía o extirpación total de la mama. Aunque hoy en día se considera a la cirugía conservadora el “gold estándar” en cáncer de mama, aún quedan indicaciones absolutas para la mastectomía:

- Tumor mayor de 5cm
- Tumores multicéntricos.
- Ca. Intraductal extenso.
- Mama de difícil seguimiento postquirúrgico.
- No posibilidad de radioterapia:
 - Técnicas.
 - Enfermedades del colágeno.
- Varón.
- Gestación en 1ºtrimestre.
- Imposibilidad de conseguir Márgenes libres.
- Resultado cosmético insatisfactorio.

Técnica quirúrgica radical. Las incisiones más utilizadas son la de Stewart, horizontal y elíptica, y la de Orr, incisión oblicua-elíptica con extensión cefálica a la axila homolateral. La exéresis de la glándula mamaria se realizó según la técnica modificada de Madden, conservando ambos pectorales y en algún caso se optó por la técnica de conservación de piel o “skin mastectomy”.

Afectación ganglionar:

Se indicará el número de ganglios afectos y el total de ganglios extraídos. También si hay invasión extraganglionar, si existe o no rotura capsular y la valoración de la extensión a grasa axilar.

Para la extirpación de los ganglios axilares, se puede realizar la linfadenectomía clásica o la técnica del ganglio centinela.

Linfadenectomía axilar clásica: Se realiza la exéresis de los 3 niveles de Berg. En caso de tratamiento conservador es aconsejable practicar la linfadenectomía por una incisión distinta a la de la cirugía de la mama.

Ganglio centinela: A las pacientes que reunían los criterios de inclusión para la realización del ganglio centinela, se les ofreció la posibilidad del mismo desde octubre de 1998, que fue incluido en el Instituto. Los 100 primeros casos de realización del ganglio centinela fueron para validación de la técnica, por lo que se practicaba simultáneamente la linfadenectomía axilar. Posteriormente, a partir del 14-2-02, sólo se realizaba vaciamiento axilar en aquellos casos en los que existía metástasis o micrometástasis en el estudio del ganglio centinela.

En caso de existir **componente intraductal** en el CDI, se estudiaba su grado de diferenciación, la presencia de necrosis y de componente intraductal extenso. Se define el componente intraductal extenso como la presencia de carcinoma intraductal en más de un 25% del área de la lesión infiltrante y además en la periferia de la misma, o aquellas lesiones predominantemente intraductales con pequeños focos de microinfiltración.

Grado histológico:

Se valoran tres parámetros (diferenciación tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico). Se sigue la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston:

-Grado I o bajo grado: 3-5 puntos. Malignidad baja

-Grado II o grado intermedio: 6-7 puntos. Malignidad intermedia

-Grado III o alto grado: 8-9 puntos. Malignidad elevada.

En el estudio se han considerado las tres categorías.

Receptores hormonales:

Su detección por métodos inmunohistoquímicos se basa en la tinción de sus núcleos.

El resultado será negativo si se tiñen menos del 20% de las células y positivo si se tiñen más del 20%. Se ha considerado como resultado positivo si los receptores estrogénicos y/o los de progesterona eran positivos ya que separarlos no cambiaría nuestra actitud en cuanto al tratamiento posterior.

Seguimiento:

Los resultados valorados fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG). La SLE se define como el tiempo, en meses, desde el diagnóstico hasta la fecha de recurrencia, última revisión médica o fallecimiento por enfermedad. La SG se define como el tiempo, en meses, desde el diagnóstico hasta la última revisión médica o fallecimiento por enfermedad. El punto de corte para el análisis de la supervivencia se estableció el 31 de diciembre de 2008.

4.2 PROTOCOLOS TERAPEUTICOS:

Se valoraron los estadios implicados en nuestro estudio (estadio I, II y III), basados en la clasificación TNM del año 2003 (Woodward WA et al., 2003; Singletary SE et al., 2002).

Así, no entraremos en la nueva clasificación TNM del 2010 (7ª edición) (Edge SB et al., 2010).

ESTADIO I: Tumores T1N0M0.

Preferentemente tratamiento conservador, con tumorectomía o cuadrantectomía e informando a la paciente de la estrategia terapéutica posterior (radioterapia, etc...).

En los demás casos se realiza mastectomía radical modificada.

La mastectomía con conservación de piel, pero eliminando el complejo areola pezón, tan sólo se realizará en casos muy selectivos.

Autorización intervención quirúrgica (Documentos de consentimiento informado):

Bajo el patrocinio de la SEGO publicó en 1997 el libro: Aspectos médico legales en Ginecología y Obstetricia de donde tomamos los dos documentos que hacen referencia al tratamiento quirúrgico conservador y a la mastectomía radical

Cirugía Conservadora de la Mama

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA

Nº Historia:.....

Doña: de..... años de edad
(nombre y dos apellidos)

Con domicilio en.....y DNI Nº.....

Don/Doña:..... de años de edad
(nombre y dos apellidos)

Con domicilio en.....y DNI Nº.....

En calidad de..... de Doña:.....
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO) (nombre y dos apellidos DE LA PACIENTE)

DECLARO

Que el DOCTOR/A
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

Me ha explicado que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a realizar una CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA por presentar.....

1. Debido a la situación clínica del proceso, localización y sus características, puedo ser sometida a una cirugía conservadora de mama, con unos resultados similares a los obtenidos con terapéuticas quirúrgicas más agresivas:

- a) Extirpación de un área conflictiva de la mama previamente señalizada con aguja/s de Kopans (arpon/es).
- b) Extirpación
- c) Tumorectomía (resección de la tumoración).
- d) Resección segmentaria (resección de un segmento de tejido mamario, y la fascia pectoral subyacente (-en caso de malignidad -)
- e) Cuadrantectomía o mastectomía parcial (extirpación de un cuadrante de toda la mama, y la fascia pectoral subyacente (-en caso de malignidad -).
- f) Mastectomía subcutánea o (exéresis de la glándula mamaria, dejando la piel, el tejido graso subcutáneo y el pezón).
- g) Mastectomía simple (extirpación completa de la glándula mamaria que incluya la piel, tejido graso subcutáneo y pezón).
- h) Linfadenectomía axilar (extirpación de los ganglios linfáticos axilares), únicamente como complemento a cirugía mamaria por proceso maligno.

He sido informada, y estoy de acuerdo, de que generalmente es necesario realizar un tratamiento complementario con radioterapia sobre la mama restante- sólo en casos de malignidad-. En estos casos, además pueden ser necesarios otros tratamientos (quimioterapia, hormonoterapia, rehabilitación...etc.

En mi caso, en principio se practicará.....

2. Complicaciones y/o riesgos y fracasos: Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de posibles complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos

complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad. Las complicaciones específicas de la intervención quirúrgica pueden ser:

- a. Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).
- b. Hemorragias intraoperatorias (sobre todo si se realiza limpieza axilar, pudiendo ser necesario la realización de transfusión "intra o postoperatoria"). En casos muy raros pueden producirse lesiones vasculares y/o neurológicas.
- c. Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).
- d. Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).
- e. Edema de brazo (es la complicación más frecuente). Consiste en la formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción de drenaje linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.
- f. Contracturas cicatriciales.
- g. Limitación de la movilidad del hombro.

Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá modificar la técnica quirúrgica habitual o programada.

3. Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como.....

4. Anestesia: La cirugía conservadora de mama precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

5. Transfusiones: No se puede descartar a priori que en el transcurso de la intervención programada surja la necesidad de una transfusión sanguínea, que, en todo caso, se realizaría con las garantías debidas y por el personal facultativo cualificado para ello.

6. Anatomía Patológica: La pieza o piezas extirpadas en la intervención se someterán a estudio anatomopatológico posterior y/o intraoperatorio para obtener el diagnóstico definitivo, siendo la paciente y/o sus familiares o representante legal, en su caso, informados de los resultados del estudio.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto. Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento quirúrgico propuesto.

Y en tales condiciones:

CONSIENTO

Que se me realice una CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA

En
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

REVOCACIÓN

DÑA: DE AÑOS DE EDAD

(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN..... y DNI Nº.....

DON/DÑA: DEAÑOS DE EDAD
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN..... y DNI Nº.....

EN CALIDAD DE
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

DE DÑA
(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha y no deseo proseguir
el tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

Mastectomía Radical (modificada)

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MASTECTOMÍA RADICAL (MODIFICADA)

Nº Historia:

Doña: de años de edad
(nombre y dos apellidos)

Con domicilio en y DNI Nº

Don/Doña: de años de edad
(nombre y dos apellidos)

Con domicilio en y DNI Nº

En calidad de de Doña:
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO) (nombre y dos apellidos DE LA PACIENTE)

DECLARO

Que el DOCTOR/A
(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

Me ha explicado que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a realizar una MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA por presentar.....

Se requerirá una confirmación anatómico-patológica previa de la naturaleza del proceso.

1. En mi caso se me practicará una mastectomía radical modificada (como tratamiento único o para ser complementado por quimioterapia y/o radioterapia y/o hormonoterapia fundamentalmente).

La intervención consiste en la extirpación total de la glándula mamaria, la piel que la recubre y la fascia pectoral subyacente, así como la extirpación de los ganglios linfáticos axilares (en su caso técnica del ganglio centinela).

2. Complicaciones y/o riesgos y fracasos: Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de posibles complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

Las complicaciones específicas de la intervención quirúrgica pueden ser:

- Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).
- Hemorragias intraoperatorias (sobre todo si se realiza limpieza axilar, pudiendo ser necesario la realización de transfusión "intra o postoperatoria"). En casos muy raros pueden producirse lesiones vasculares y/o neurológicas.
- Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).
- Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).
- Edema de brazo (es la complicación más frecuente). Consiste en la formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción de drenaje

- linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.
- Contracturas cicatriciales.
- Limitación de la movilidad del hombro.

Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

3. Por mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como

4. Anestesia: La mastectomía radical precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

5. Transfusiones: No se puede descartar a priori que en el transcurso de la intervención programada surja la necesidad de una transfusión sanguínea, que, en todo caso, se realizaría con las garantías debidas y por el personal facultativo cualificado para ello.

6. Anatomía Patológica: La pieza o piezas extirpadas en la intervención se someterán a estudio anatomopatológico posterior para obtener el diagnóstico definitivo, siendo la paciente y/o sus familiares o representante legal, en su caso, informados de los resultados del estudio.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento quirúrgico propuesto.

Y en tales condiciones

CONSIENTO

Que se me realice una MASTECTOMÍA RADICAL (MODIFICADA).

En
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

REVOCACIÓN

DÑA: DE AÑOS DE EDAD
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN y DNI Nº

DONDÑA: DE AÑOS DE EDAD
(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN y DNI Nº

EN CALIDAD DE
(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

DE DÑA
(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el
tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En
(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

ESTADIO II: Para el IIa son los tumores: T0N1; T1N1 y T2N0 siempre con M0.

Para el IIb son los tumores T2N1 y T3N0 siempre con M0.

En tumores menores de 2,5 cm. (T1 N1, T2 N0, T2 N1) se optó por el tratamiento conservador.

En tumores mayores de 2,5 cm. (T2 N0, T2 N1) en pacientes menores de 65 años, se puede realizar un tratamiento conservador previa **“quimioterapia primaria”** con Adriamicina y con respuesta objetiva a los tres ciclos de tratamiento. **Quimioterapia neoadyuvante:**

En tumores mayores de 5 cm. (T3 N0) se iniciará el tratamiento con quimioterapia convencional (Antraciclinas) y en el caso de observar una respuesta franca con reducción tumoral se puede optar por el tratamiento conservador.

En mujeres mayores de 65 años, con tumor mayor de 2,5 cm. y menor de 5 cm. se puede realizar un tratamiento conservador sin necesidad de quimioterapia primaria.

En el resto de casos T2 del Estadio II o si no se desea tratamiento conservador o está contraindicado, se realizará una mastectomía radical modificada sin necesidad de quimioterapia previa.

ESTADIO IIIa: Son todos los tumores N2 y el T3N1, siempre con M0.

Para los N2 este estadio no se considera quirúrgico de entrada. Se practicará tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. En los T3 N1 se puede tratar con cirugía o quimioterapia neoadyuvante, en este caso si hay buena respuesta se podrá optar posteriormente por un tratamiento conservador.

En los otros casos N2 se realizará tras la quimioterapia, y en el caso de que aparezca respuesta evidente, una mastectomía radical modificada, si no hay buena respuesta se practicará radioterapia.

ESTADIO: IIIb: (Cáncer de mama localmente avanzado: Son los tumores T4 y los N3, siempre con M0) (Figura 32).

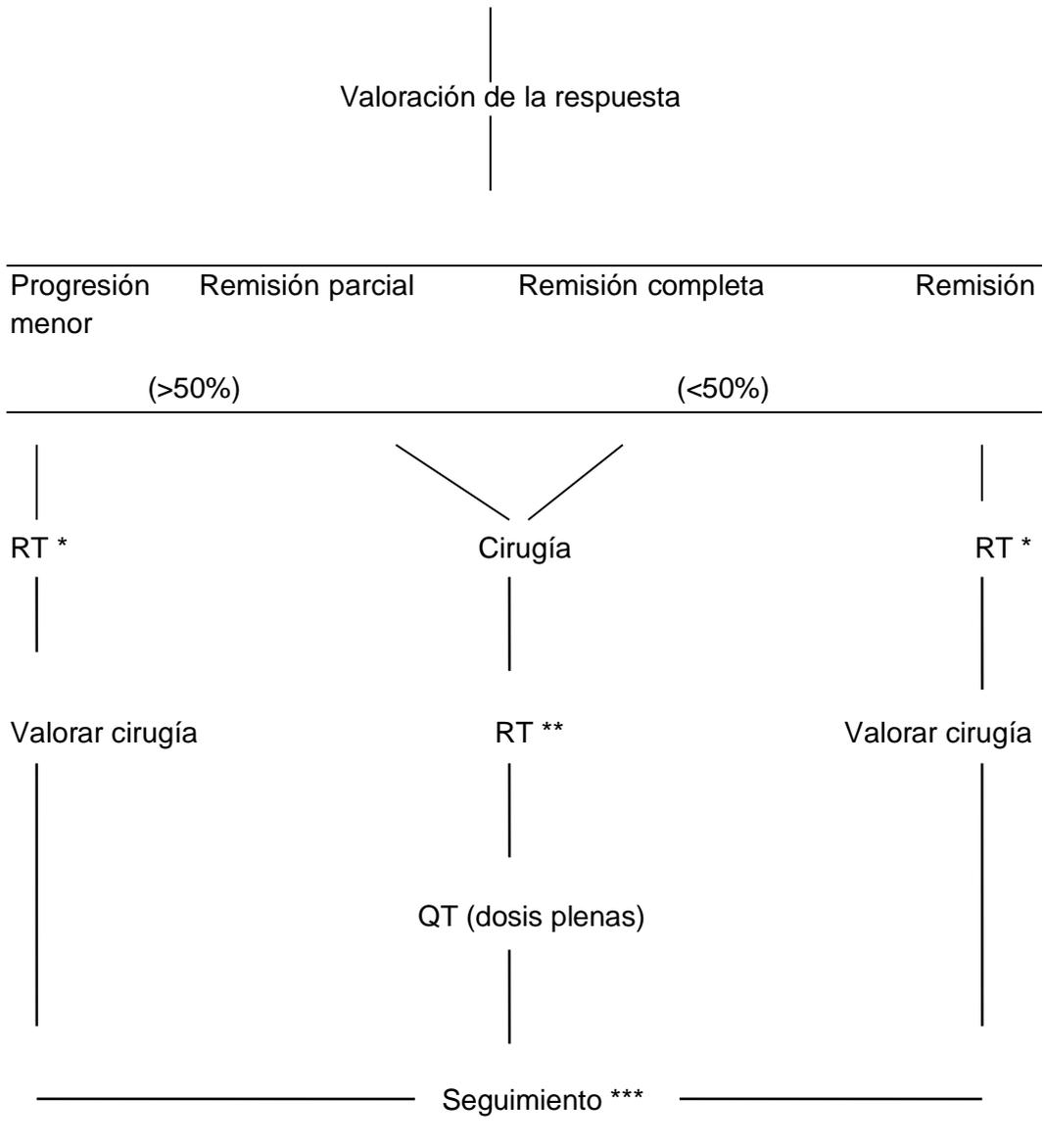
Actitud local en los casos de tumores T4 tras tratamiento sistémico: Aunque desaparezca el tumor debe practicarse mastectomía radical modificada y radioterapia.

Tratamiento sistémico: Se realiza con hormonoterapia y con quimioterapia

Control loco-regional: Se realiza merced a la radioterapia.

(Previa toma para biopsia, RH, ADN, etc.).

Quimioterapia (QT): 3-4 ciclos, con o sin Hormonoterapia (HT)



RT * Radioterapia radical. RT ** Radioterapia complementaria. ***
Hormonoterapia si RH +

Figura 32: Protocolo terapéutico en cáncer de mama localmente avanzado

4.3 PROTOCOLOS DE SEGUIMIENTO: basados en los protocolos del comité del año 2000.

CONTROLES POST-OPERATORIOS ACONSEJADOS:

- **Debe visitarse a los 3 meses de la operación.** Exploración clínica y se solicite análisis de sangre.
- **Durante el primer año** se mantendrán los controles clínicos cada 3 meses, **el segundo año** cada 6 meses, y **después anualmente.**
- Cada vez que se cumpla el año, a partir de la operación, se solicitarán: **Análisis generales, estudios radiológicos,** y quizá algunas otras pruebas, a criterio del médico que realice el control.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES OPERADAS POR CÁNCER DE MAMA.

Aspectos generales

De forma general se seguirá el siguiente esquema (Tabla III):

Meses	3	6	9	12	18	24	36**
Exploración clínica	+	+	+	+	+	+	+
Analítica* (Hemograma, plaquetas, V.S.G. FA, gGT, Fe, creatinina, glucemia)				+		+	+
Mamografía				+		+	+
Ecografía mamaria**				+		+	+

* En pacientes en tratamiento con Tamoxifeno

** Para casos de tratamiento conservador y con punción selectiva

TABLA III: Protocolo general de seguimiento

Exploraciones selectivas para pacientes con alto riesgo de metástasis a distancia:

- Gammagrafía ósea.
- Ecografía hepática
- TAC torácico.

Pacientes con recidivas en pared torácica o a distancia:

- Marcadores tumorales (CA 15.3, CEA).

- Control del endometrio:

En los casos de tratamiento hormonal antiestrogénico con Tamoxifeno debe realizarse un control estricto del endometrio. Para ello, se realiza una ecografía ginecológica previa al inicio del tratamiento y en los casos donde se visualiza una posible patología, se indica una histeroscopia e incluso una biopsia si fuera necesario, siempre según criterio clínico individualizado.

4.4 ESTADÍSTICA:

La descripción de las variables cuantitativas se realizó usando la media +/- desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas se presentaron mediante la descripción de proporciones.

Para la comparación de algunas variables basales entre los dos grupos se usó la prueba de T de Student para variables continuas entre grupos. Y para grupos de más de dos categorías se usó el análisis de la varianza. El análisis de subgrupos se penalizó estadísticamente con el test post-Hoc de Bonferroni. El análisis de variables cualitativas se realizó con el test de Chi cuadrado. Las supervivencias se analizan mediante la técnica de Kaplan-Meier. Se ajustó un modelo de regresión de Cox multivariable, para analizar las distintas supervivencias asociadas a la presencia del componente intraductal ajustadas por edad, afectación ganglionar, tamaño tumoral y grado histológico.

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS.16.0 (SPSS Inc., Madrid, España). Se fijó el error α en el 5% y todas las comparaciones estadísticas se analizaron bilateralmente.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES Y TUMORALES

De los 389 casos de CDI revisados, la **edad** media de las pacientes fue de 50.83 ± 12.02 (rango 38.82 - 62.85). El grupo 1 (CDI+CDIS), con 299 pacientes (76.9%) tenía una edad media de 50.45 ± 11.83 años (rango 38.28 - 62.62 años); mientras que el grupo 2 (CDI sólo) con 90 pacientes (23.1%), tenía una edad media de 52.07 ± 12.65 años (rango 39.42 - 64.72 años). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0.264$).

Viendo que la edad media se acercaba a los 50 años, se agrupó a las pacientes en 2 grupos: menores de 50 años (50.64%) y mayores o iguales a 50 años (49.36%) (Figura 33).

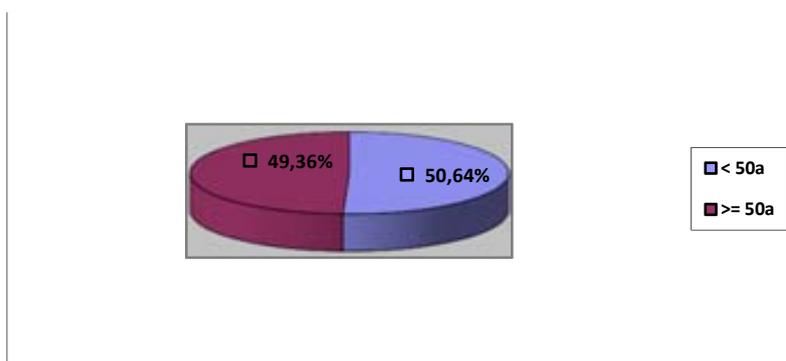


Figura 33: Distribución por franjas de edad

El **tamaño** medio de los tumores de modo global fue de 1.87 ± 1.1 cms. (rango 0.77-2.97 cms.), dividiéndose en el grupo 1 que tuvo un tamaño medio de 1.91 ± 1.1 cms. (rango 0.78-2.98 cms.), y en el grupo 2 con tamaño medio tumoral de 1.84 ± 1.09 cms. (rango 0.76-2.94 cms.), no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.576$).

Al subclasificar a las pacientes por grupos de tamaño tumoral ("T" en el TNM), encontramos que la gran mayoría se encuentran en el grupo T1c, tanto en el grupo 1 como en el grupo 2 (Tabla IV):

T	GRUPO 1 n/% (CDI+CDIS)	GRUPO 2 n/% (CDI)	TOTAL
T1a+T1b	41/13.7%	14/15.6%	56
T1c	162/54.2%	43/47.8%	206
T2,T3,T4	96/32.1%	33/36.6%	127
TOTAL	299	90	389

Figura IV: Clasificación y porcentaje por grupos de tamaño tumoral entre grupo 1 y grupo 2

Con respecto **al grado de diferenciación** del componente infiltrante en el grupo 1, encontramos 143 (47.8%) G1, 112 (37,5%) G2 y 44 (14.7%) G3, en comparación con el grupo 2, que presentó 32 casos (35.6%) G1, 36 (40%) G2, 22 (24,4%) G3. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a estos grados de diferenciación histológica con un valor de $p= 0.043$.

En el componente intraductal del grupo 1, encontramos **necrosis tumoral** en 66 casos (22.1%) y **componente intraductal extenso** en 45 casos (15.1%).

También analizó la **correlación entre el grado histológico del componente infiltrante vs el componente intraductal** en el grupo 1. Así, dentro del grupo 1, de los 143 casos de CDI grado histológico 1, en 120 casos el grado del componente in situ era bajo, con una concordancia del 84%. De entre los 44 casos de CDI grado histológico 3, en 40 casos el grado del componente in situ era alto, con una concordancia del 91% (**Tabla V**).

Grado histológico componente invasivo (CDI)	Grado histológico componente "in situ" (CDIS)	
G1: 143	Bajo grado: 120	84%
	Alto grado: 23	16%
G2: 112	Bajo grado: 50	44.6%
	Alto grado: 62	55.4%
G3: 44	Bajo grado: 4	9%
	Alto grado: 40	91%

Tabla V: Proporción grado diferenciación CDI con grado diferenciación CDIS en el grupo 1.

5.2 AFECTACIÓN GANGLIONAR:

Del total de casos de CDI, 157 casos (41.2%) mostraron afectación ganglionar, 224 (58.8%) no la presentaron y a 8 pacientes (2.1% del total de 389 pacientes) no se les realizó linfadenectomía por ser pacientes mayores donde se valoró la no realización de linfadenectomía por su morbilidad asociada. En el grupo 1, 124 pacientes (41.5%) tenían metástasis ganglionares y en el grupo 2, 33 (37.1%) las presentaron. Las diferencias en este caso tampoco fueron estadísticamente significativas. Estas variables se encuentran resumidas en la Tabla VI.

Variables	Grupo 1	Grupo 2	P
Edad (años)	50.45±11.83	52.07±12.65	0.264
Tamaño (cms.)	1.91±1.15	1.84±1	0.576
Grado histológico			0.043
G1	143 (47.8%)	32 (35.6%)	
G2	112 (37.5%)	36 (40%)	
G3	44 (14.7%)	22 (24.4%)	
Afectación ganglionar	124 (41.5%)	33 (37.1%)	0.391

P= significación estadística

Tabla VI: Características fundamentales de cada grupo.

En un análisis complementario se comparó la afectación ganglionar en el grupo 2 con la afectación ganglionar de los distintos subgrupos histológicos de carcinoma intraductal hallados en el grupo 1.

-Con respecto a los casos de carcinoma ductal infiltrante con carcinomas intraductales de bajo grado, se dividieron a su vez en:

a) Subgrupo de **carcinoma intraductal de bajo grado sin necrosis**. Afectación ganglionar en 34 casos (29.3%) y sin afectación ganglionar en 82 casos (70.7%).

Comparado con el grupo 2 de estudio que tuvo afectación ganglionar en 33 casos (36.7%) y sin afectación en 57 (63.3%). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.264$).

b) Subgrupo de **carcinoma intraductal de bajo grado con necrosis** que tuvo afectación ganglionar en 21 casos (36.2%), al compararlo con el grupo 2, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

c) Los carcinomas ductales infiltrantes relacionados con el **componente de carcinoma intraductal de alto grado** tuvieron afectación ganglionar en 69 casos

(55.2%); Al compararlo con el grupo 2, encontramos diferencias estadísticamente significativas con mayor afectación ganglionar en el grupo de carcinoma intraductal de alto grado (subgrupo perteneciente al grupo 1 de casos de cáncer mamario) con un valor de $p= 0.007$.

d) El subgrupo de **carcinoma intraductal con componente intraductal** extenso tuvo afectación ganglionar en 14 casos (31.1%), mientras que los carcinomas ductales infiltrantes sin componente intraductal (grupo 2) la tuvieron en 33 casos (36.7%). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos. Vemos resumidos estos datos en la **Tabla VII**.

Grupo	Con af. Ganglionar	Sin af. Ganglionar	p
Grupo 2 (%)	33 (36.7%)	57 (63.3%)	
Grupo 1			
Bajo grado sin necrosis (%)	34 (29.3%)	82 (70.7%)	0.264
Bajo grado con necrosis (%)	21 (36.2%)	37 (63.8%)	0.955
Alto grado (%)	69 (55.2%)	56 (44.8%)	0.007
Componente extenso (%)	14 (31.1%)	31 (68.9%)	0.523

P= significación estadística

Tabla VII: Afectación ganglionar según los tipos histológicos de carcinoma intraductal del grupo 1 comparado con el grupo 2

Al analizar el **número de ganglios en grupos de afectación**, se encontró que dentro del total de 389 pacientes, 224 casos no tuvieron afectación ganglionar. De los 157 casos con afectación ganglionar, en el 63.7% los casos (100 pacientes) eran positivos de 1 a 3 ganglios, de 4 a 9 ganglios en el 22.9% (36 pacientes) y del grupo de más de 10 ganglios, encontramos un 13.4% (21 pacientes).

-Por grupos, en el grupo 1, 175 pacientes (58.5%) no tenían afectación ganglionar. Por el contrario tenían afectación ganglionar 124 pacientes, de las cuales, 75 pacientes (25.1%) tenían afectación de 1 a 3 ganglios, 33 (11%) de 4 a 9 ganglios y 16 (5.4%) más de 10 ganglios.

-En el grupo 2, 57 pacientes (63.3%) no tenían afectación ganglionar mientras que en las 33 pacientes que sí la tuvieron, 25 (27.8%) tenían afectos de 1 a 3 ganglios, 3 (3.3%) pacientes de 4 a 9 ganglios y 5 (5.6%) pacientes más de 10 ganglios (Figura 34). No existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$).

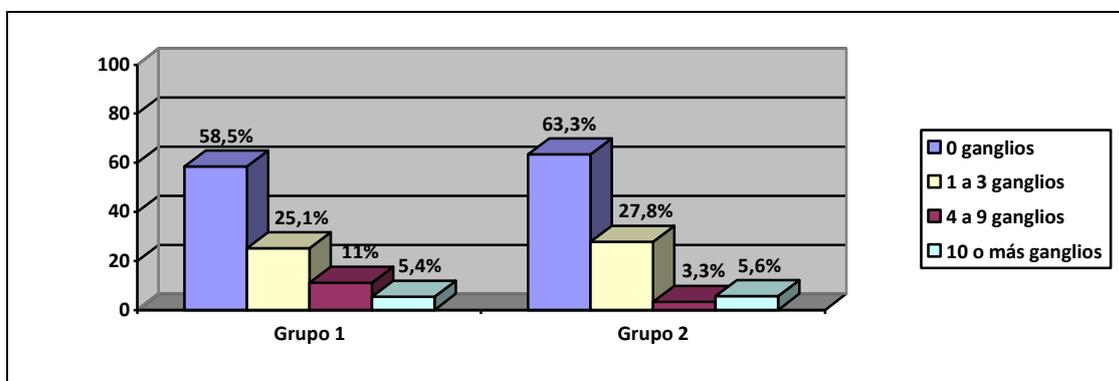


Figura 34: Porcentaje de afectación ganglionar por grupos de afectación en grupo 1 y en grupo 2.

5.3 FACTORES PREDICTIVOS

En cuánto a los factores predictivos, del total de casos de CDI (excluyendo 40 casos a los que no se les hicieron los marcadores) 304 (87.1%) casos mostraron receptores hormonales +. En el grupo 1, 233 pacientes (87.3%) tenían receptores positivos y del grupo 2, 71 (86.6%) pacientes también fueron positivos. No hay diferencias entre grupos.

El oncogén Her2 Neu, fue positivo +++ (excluyendo 101 casos) en 70 (31.7%) pacientes del grupo 1 y en 16 (23.9%) pacientes del grupo 2 no siendo las diferencias estadísticamente significativas (valor $p = 0.229$).

Finalmente p53 (excluyendo 160 casos) fue positiva en 79 (45,7%) pacientes del grupo 1 y 29 (51,8%) pacientes del grupo 2. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Vemos un resumen de estos resultados en la Tabla VIII.

Variables	Grupo 1	Grupo 2	P
Rec. Hormonales +	233 (87.3%)	71 (86.6%)	1
Her2 Neu (+++)	70 (31.7%)	16 (23.9%)	0.229
P53 +	79 (45.7%)	29 (51,8%)	0.445

Tabla VIII: Factores predictivos en ambos grupos

5.4 TRATAMIENTO:

El procedimiento quirúrgico más practicado fue la mastectomía y linfadenectomía axilar en 198 pacientes (50.9%), seguido de la tumorectomía con vaciamiento axilar en 161 mujeres (41.4%), en 25 casos se practicó tumorectomía y técnica del ganglio centinela (6.4%) y en 5 mastectomía y ganglio centinela (1.3%) (Figura 35).

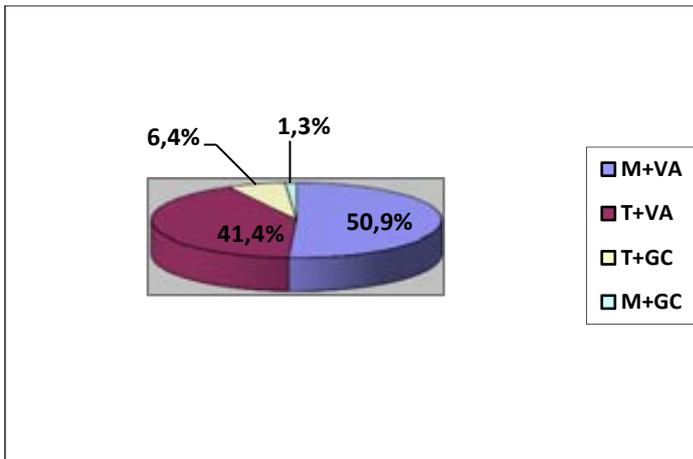


Figura 35: Técnicas quirúrgicas (M+VA: mastectomía con vaciamiento axilar; T+VA: tumorectomía con vaciamiento axilar; T+GC: tumorectomía más ganglio centinela; M+GC: mastectomía más ganglio centinela).

En el grupo 1, a 155 pacientes (51.8%) se les realizó mastectomía radical, y a 144 pacientes (48.2%) se les practicó tumorectomía con linfadenectomía axilar. En el grupo 2 se realizaron 48 mastectomías (53.3%), frente a 42 cirugías conservadoras (46.7%). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la distribución de cirugías realizadas.

5.5 RECIDIVAS LOCALES

En el seguimiento hubo 75 pérdidas (19.3%), por no haberlas podido localizar o porque realizaron el seguimiento post quirúrgico en otro centro y no se pudieron seguir.

Analizando en números absolutos, las recidivas locales (18 pacientes), 13 de ellas tenían carcinoma intraductal asociado mientras que 5 pacientes no lo tenían. La tasa de recidiva local fue del 5.7% (18/314) y el tiempo mediano de aparición fue de 40.9 meses. En el grupo 1, las recidivas fueron algo más precoces, con un tiempo mediano de 39.5 meses, frente al grupo 2, que tenía un mayor intervalo libre de enfermedad: 44.8 meses.

La edad media de las pacientes con recidiva fue de 48.56 años, menor que la media general ($p=0.124$) y el tamaño tumoral medio de 1.6cm, siendo también algo menor que la media general pero sin ser significativo ($p=0.092$).

Respecto al grado de diferenciación, 6 pacientes eran G1, 9 pacientes G2 y 3 pacientes G3. De las 6 pacientes G1, 5 pertenecen al Grupo 1 sólo 1 caso al grupo 2 y por otro lado, de las 3 pacientes G3, una pertenecía al grupo 1 y 2 al grupo 2. Vemos en este caso la tendencia del grupo 1 a encontrar más G1 y en cambio en el grupo 2, encontramos más proporción de G3.

Finalmente, del total de 13 casos del grupo 1, encontramos 4 pacientes (30.8%) con componente intraductal extenso (CIE). Vemos resumidos estos datos en la tabla IX.

Paciente	Edad	Tamaño	Grado	Ca. in situ asociado	Grado (in situ)	Necrosis	CIE
1	40	1,5	1	si	bajo	Si	no
2	54	2,5	2	si	bajo	Si	si
3	52	1,1	2	no		No	
4	34	1,5	2	si	alto	No	no
5	51	1,4	1	si	bajo	Si	si
6	65	2,4	2	si	alto	No	no
7	40	1,4	1	no		No	
8	41	0,1	2	si	alto	No	si
9	69	1,2	2	si	alto	No	no
10	44	1,4	3	no		Si	
11	51	1,5	2	si	alto	No	no
12	45	2,0	3	no		No	
13	38	1,3	1	si	bajo	No	no
14	60	2,6	2	no		No	
15	52	1,5	1	si	alto	No	si
16	53	2,3	1	si	alto	No	no
17	37	2,8	3	si	bajo	No	no
18	48	0,7	2	si	bajo	Si	no

Tabla IX: Características epidemiológicas y clínicas en las recidivas.

Del grupo de pacientes con recidiva, 8 pacientes (44.4%) tenían afectación ganglionar al diagnóstico, siendo 5 pacientes del grupo 1 y 3 pacientes del grupo 2, mientras que 10 pacientes (55.6%) no la tuvieron.

La media del número de ganglios afectos de entre las 18 recidivas fue de 0.72 ganglios y todas las afectadas estaban en el grupo de 1 a 3 ganglios afectos (Tabla X).

Paciente	Metástasis ganglios	Núm ganglios
1	0	13
2	2	15
3	0	18
4	2	22
5	0	14
6	2	12
7	0	13
8	0	16
9	0	22
10	1	15
11	3	20
12	1	15
13	1	16
14	1	23
15	0	25
16	0	16
17	0	19
18	0	15

Tabla X: Número de ganglios afectos en las pacientes que recidivaron.

En cuanto a los factores predictivos, 14 pacientes tenían receptores hormonales positivos y sólo 1 los tenía negativos (no se realizó en 3 pacientes). De éstos 14, 12 eran del grupo 1 y sólo 2 del grupo 2, siendo el único caso con receptores negativos del grupo 2.

Referente a Her2 Neu, 5 pacientes fueron positivas, 7 negativas y en 6 no se realizó. Finalmente, p53 fue positivo en 7 pacientes, negativo en 3 y no se realizó en 8 casos (Tabla XI):

Paciente	RRHH	her 2	p53
1	1		
2	1		
3	2	2	1
4	1	2	1
5	1	1	2
6	1	2	2
7	1		
8			
9	1	2	1
10			
11	1	2	2
12			
13	1	1	1
14	1	2	1
15	1	2	1
16	1	1	1
17	1	1	
18	1	1	

1= positivo
2= negativo

Tabla XI: Factores predictivos en las recidivas.

Al realizar el seguimiento de las pacientes con recidiva local, observamos un éxito a los 26.8 meses y del grupo 2.

5.6 METÁSTASIS

Se diagnosticaron metástasis en 19 pacientes, 11 de ellas tenían carcinoma intraductal asociado mientras que 8 pacientes no lo tenían. La tasa de metástasis fue del 6% (19/314) y el tiempo mediano de aparición fue de 33.7 meses, siendo la metástasis más precoz a los 9 meses, y la más tardía a los 99 meses (no consta otro tumor primario de mama). En el grupo 2, las metástasis fueron más precoces, con un tiempo mediano de 27.4 meses frente al grupo 1 (38.3 meses), que tuvo un mayor intervalo libre de enfermedad.

La edad media de las pacientes con metástasis fue de 46.37 años y el tamaño tumoral medio de 2.28cm. Así, encontramos cierta tendencia a ser pacientes más jóvenes aunque sin ser las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.063$) y con tumores de mayor tamaño que la media general del estudio siendo en este caso las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.027$).

Respecto al grado de diferenciación, de los 19 casos, 3 pacientes eran G1, 8 pacientes G2 y 8 pacientes G3. No existen diferencias en cuanto al grupo 1 y al grupo 2 (Tabla XII).

Paciente	Edad	Tamaño	Grado	Ca. In situ	Grado (in situ)	Necrosis	CIE	Tiempo a metástasis (meses)
A	56	1,5	2	No		No	no	21
B	25	0,3	2	no		No	no	24
C	47	0,9	3	si	Alto	Si	si	60
D	36	4,0	3	si	bajo	No	no	16
E	37	1,5	2	si	alto	No	no	18
F	40	2,8	1	si	Bajo	No	no	102
G	39	1,5	3	si	Alto	No	no	43
H	31	2,0	3	no		No	no	12
I	73	2,3	1	no		No	no	25
J	34	4,0	3	si	Alto	No	no	36
K	49	2,7	2	si	Alto	No	no	51
L	67	2,8	2	no		No	no	11
M	55	2,2	3	si	Bajo	Si	no	31
N	71	1,7	3	no		No	no	18
O	73	1,5	1	no		No	no	54
P	35	3,0	2	si	bajo	No	no	21
Q	40	2,2	2	no		No	no	37
R	45	4,0	2	si	alto	No	no	25
S	28	2,5	3	si	alto	No	no	41

Tabla XII: Características epidemiológicas y clínicas en las metástasis

Del grupo de pacientes con metástasis, 5 pacientes (26.3%) no tenían afectación ganglionar al diagnóstico, siendo 3 pacientes del grupo 1 y 2 pacientes del grupo 2, mientras que 14 pacientes si tenían afectación ganglionar (73.7%) si tenían afectación ganglionar al diagnóstico, siendo 8 pacientes del grupo 1 y 6 del grupo 2.

La media del número de ganglios afectados de entre las 19 metástasis fue de 4.42 ganglios. 8 pacientes presentaban entre 1 y 3 ganglios, 2 pacientes entre 4 y 9 y finalmente, 4 pacientes presentaban más de 10 ganglios afectados (Tabla XIII).

Paciente	metástasis ganglios	núm ganglios
A	2	15
B	2	20
C	4	17
D	1	24
E	1	24
F	0	20
G	2	21
H	0	19
I	6	16
J	14	17
K	0	15
L	11	22
M	16	18
N	0	28
O	3	6
P	2	21
Q	1	16
R	19	19
S	0	3

Tabla XIII: Número de ganglios afectados en las pacientes que metastatizaron

En cuanto a los factores predictivos, 16 pacientes tenían receptores hormonales positivos y 3 negativos. De los 16 casos RH +, 9 eran del grupo 1 y 7 del grupo 2 y de los 3 con RH-, 2 eran del grupo 1 y sólo 1 caso del grupo 2.

Referente a Her2 Neu, 7 pacientes fueron positivas, 6 negativas y en 6 casos no se realizó la determinación. De las 7 pacientes positivas todas pertenecían al grupo 1.

Finalmente, p53 fue positivo en 5 pacientes, negativo en otras 5 y no se realizó en 9 casos (Tabla XIV).

Paciente	RRHH	her 2	p53
A	1		
B	1		
C	1		
D	2	1	2
E	1	1	2
F	1	2	2
G	2	1	2
H	1		
I	2	2	2
J	1	1	1
K	1	1	1
L	1	2	1
M	1	2	1
N	1	2	1
O	1		
P	1		
Q	1	2	
R	1	1	
S	1	1	

1= positivo
2= negativo

Tabla XIV: Factores predictivos en las metástasis

En cuanto a la distribución de las metástasis según los factores predictivos, vemos que en ningún caso encontramos diferencias significativas (Tabla XV).

F.predictivos	Metástasis			p
	SI	NO	Total	
RRHH +	16	288	304	0.699
RRHH -	3	42	45	
Her2 +	7	79	86	0.065
Her2 -	6	196	202	
p53 +	5	103	108	0.854
p53 -	5	116	121	

Tabla XV: Distribución de las metástasis según los factores predictivos.

Al realizar el seguimiento de las paciente con metástasis, observamos 8 éxitus, de las cuales 5 eran del grupo 1 y 3 del grupo 2, con una media desde el diagnóstico de 22.9 meses (Tabla XVI).

Paciente	Éxitus	Tiempo al éxitus
A	si	52
B	si	8
C	si	9
D	si	59
E		
F		
G		
H		
I		
J	si	16
K	si	5
L		
M		
N	si	16
O		
P		
Q		
R		
S	si	18

Tabla XVI: Fecha metástasis y tiempo al éxitus (en meses)

5.7 MORTALIDAD

La tasa de mortalidad del CDI en el presente estudio fue del 3.82% y el tiempo medio hasta el fallecimiento de 53 meses. De los 12 éxitus registrados, 8 pertenecían al grupo 1 y 4 al grupo 2. Del grupo 1, murieron un 3.28% (8/244) en un periodo de tiempo medio de 58.9 meses; frente al 5.71% (4/70) de pacientes del grupo 2, con un tiempo medio de 41.2 meses. .

En cuanto a las características epidemiológicas y clínicas, la edad media de estas pacientes fue de 46.08 años frente a los 50.57 años de las 302 pacientes que sobrevivieron tras un periodo de seguimiento máximo de 120 meses. Presentaban de media un tamaño tumoral de 2.19 cm frente al 1.83 cm de las pacientes que sobrevivieron. Se puede observar que en el presente estudio, los éxitus presentaron

una tendencia a tener tumores más grandes y a edades más jóvenes que las pacientes que sobrevivieron aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

En cuanto al grado de diferenciación, 7 pacientes eran G3, 4 pacientes G2 y sólo 1 paciente G1. La única paciente G1 pertenecía al grupo 1 mientras que de las 7 pacientes G3, 5 pacientes pertenecían al grupo 1 y 2 al grupo 2 (Tabla XVII).

Paciente	Edad	Tamaño	Grado	Ca. in situ asociado	Grado (in situ)	Necrosis	CIE
I	56	1,5	2	no		no	No
II	25	0,3	2	no		no	No
III	47	0,9	3	si	alto	si	Si
IV	48	3,5	3	si	alto	no	No
V	34	1,5	2	si	alto	no	No
VI	65	1,5	1	si	bajo	si	No
VII	36	4,0	3	si	bajo	no	No
VIII	34	4,0	3	si	alto	no	No
IX	49	2,7	2	si	alto	no	No
X	71	1,7	3	no		no	No
XI	60	2,2	3	no		no	No
XII	28	2,5	3	si	alto	no	No

Tabla XVII: Características epidemiológicas y clínicas de las pacientes que fallecieron

Por otro lado de las 12 pacientes fallecidas, 9 pacientes (75%) presentaban afectación ganglionar al diagnóstico, de las cuales 6 pertenecían al grupo 1 y 3 al grupo 2. Cabe destacar también que de las 3 pacientes que no tuvieron afectación ganglionar al diagnóstico pero que fallecieron, 2 de ellas eran G3 y la otra G2.

La media del número de ganglios afectados de entre las 12 pacientes que fallecieron fue de 2.75 ganglios. 3 pacientes no presentaron afectación ganglionar mientras que 6 pacientes presentaban entre 1 y 3 ganglios, 2 pacientes entre 4 y 9 y finalmente, 1 paciente presentó más de 10 ganglios afectados (Tabla XVIII).

Paciente	Metástasis ganglios	Núm ganglios
I	2	15
II	2	20
III	4	17
IV	5	24
V	2	22
VI	1	28
VII	1	24
VIII	14	17
IX	0	15
X	0	28
XI	2	15
XII	0	3

Tabla XVIII: Número de ganglios afectados en las pacientes que fallecieron

En cuanto a los factores predictivos, 10 pacientes tenían receptores hormonales positivos y sólo 2 los tenían negativos. De éstos 10, 7 pertenecían al grupo 1 y 3 al grupo 2.

Referente a Her2 Neu, 6 pacientes fueron positivas, 2 negativas y en 4 no se realizó. Finalmente, p53 fue positivo en 5 pacientes, negativo en 1 y no se realizó en 6 casos (Tabla XIX).

Paciente	RRHH	her 2	p53
I	1		
II	1		
III	1		
IV	1	1	1
V	1	2	1
VI	1		
VII	2	1	2
VIII	1	1	1
IX	1	1	1
X	1	2	1
XI	2	1	
XII	1	1	

1= positivo
2= negativo

Tabla XIX: Factores predictivos en las pacientes fallecidas

En cuanto a la distribución de los éxitus según los factores predictivos, encontramos diferencias significativas en el grupo de Her2 (Tabla XX).

F.predictivos	Éxitus			p
	SI	NO	Total	
RRHH +	10	294	304	0.228
RRHH -	3	42	45	
Her2 +	6	80	86	0.023
Her2 -	3	199	202	
p53 +	5	103	108	0.259
p53 -	2	119	121	

Tabla XX: Distribución de muertes según los factores predictivos

De las 12 pacientes que fallecieron (Tabla XXI), 2 habían tenido recidiva tumoral a los 27 y 9 meses respectivamente. 8 pacientes presentaron metástasis al cabo de una media de 31.3 meses desde la cirugía. El tiempo medio de supervivencia de estas 12 pacientes fue de 43.9 meses.

Paciente	Recidiva	Tiempo a la recidiva (meses)	local/met	Exitus	Tiempo al éxitus (meses)
I	Si	21	Met	si	52
II	Si	24	Met	si	8
III	Si	60	Met	si	9
IV	No			si	
V	Si	27	Local	si	26.5
VI	Si	9	Local	si	82.5
VII	Si	9	Met	si	59
VIII	Si	36	Met	si	16
IX	Si	51	Met	si	5
X	Si	19	Met	si	16
XI	No			si	
XII	Si	30	Met	si	18

Tabla XXI: Recidivas y tiempo a la recidiva, tipos de recidivas y tiempo al éxitus desde la recidiva (en meses)

5.8 SEGUIMIENTO

La **supervivencia libre de enfermedad** a los 1,2 y 5 años fue del 98%, del 96.6% y del 87.8% respectivamente (Figura 36). Por grupos, a los 5 años fue del 90.7% en el grupo 1 y del 81.8% en el grupo 2, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.014$) (Figura 37).

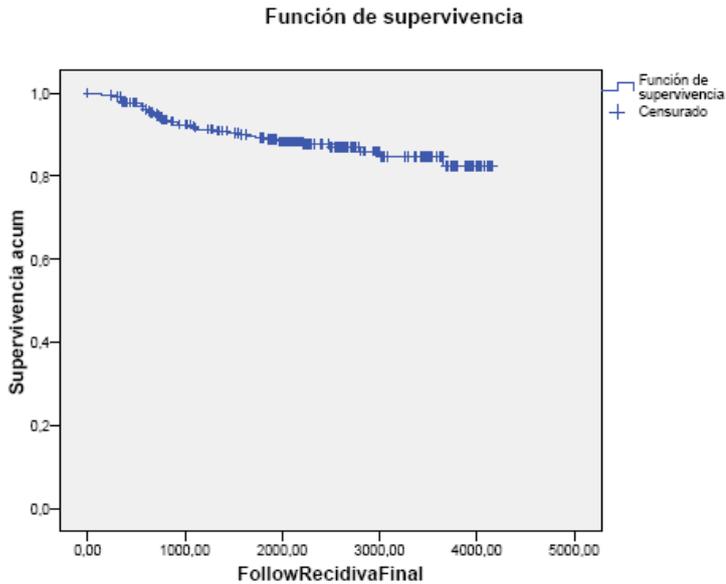


Figura 36: Gráfica de supervivencia libre de enfermedad en las pacientes estudiadas

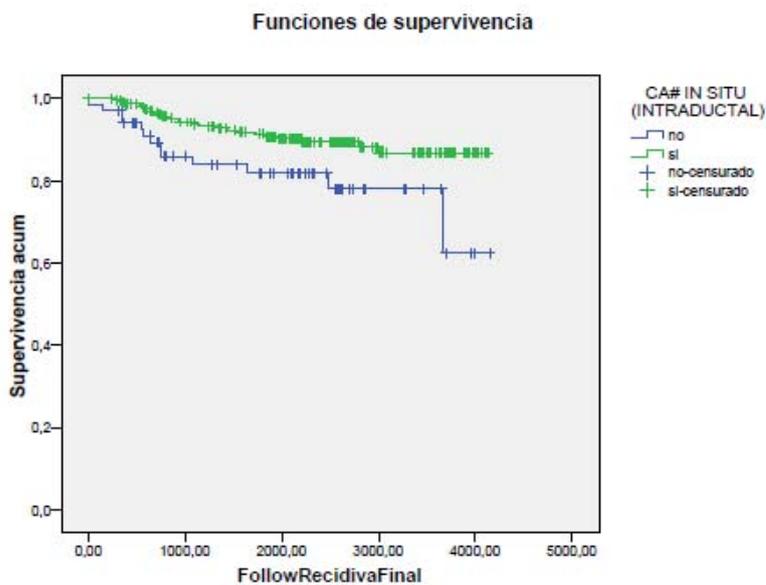


Figura 37: Gráfica de supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos

La tasa de recurrencia fue del 11.8% (37/314), con una mediana del tiempo de seguimiento de 73.2 meses, siendo de 74.4 meses en las que no recidivaron y de 25.4 meses en las que recidivaron.

La **supervivencia total** a los 1,2 y 5 años fue del 100%, del 99.6% y del 96.8% respectivamente (Figura 38).

Por grupos, en el grupo 1 fue del 98% y del 93% en el grupo 2, no habiendo diferencias significativas (Figura 39).

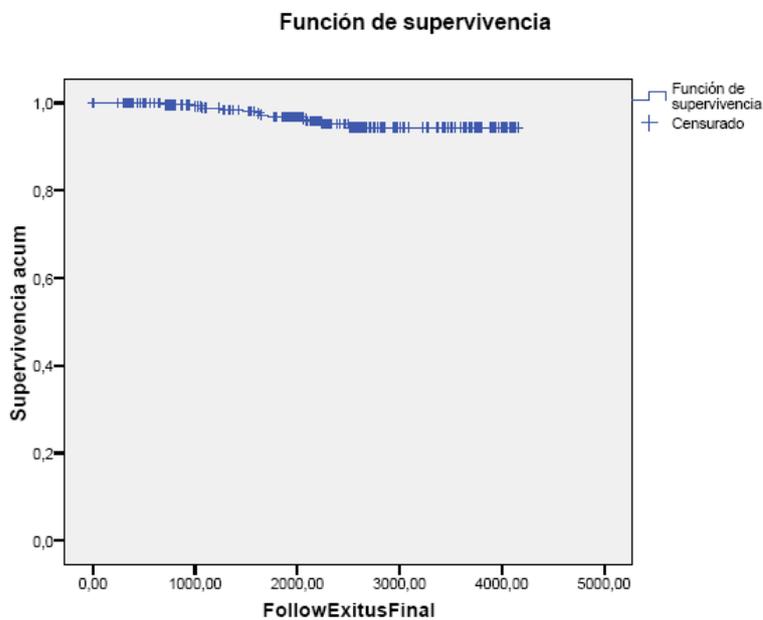


Figura 38: Gráfica de supervivencia total en las pacientes estudiadas

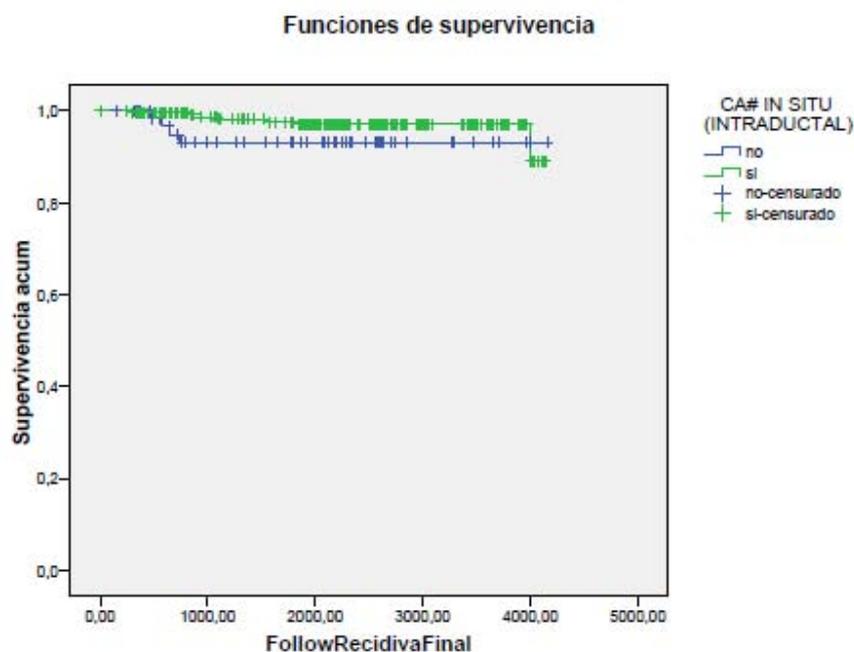


Figura 39: Gráfica de supervivencia total en ambos grupos

En el análisis multivariante, la afectación ganglionar, la presencia de componente de carcinoma intraductal y el grado histológico 1 fueron factores asociados a la progresión de la enfermedad (Ver Tabla XXII):

-Cuando existía la **presencia de componente de carcinoma intraductal**, fue un 42.1% menos probable tener una recidiva que en el caso de que éste no exista, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 0.211-0.842.

-En los casos en los que existía **afectación ganglionar**, las probabilidades de tener una recidiva fue aproximadamente el doble que en el caso de que no existiese afectación ganglionar, con un Hazard Ratio (HR)=2.122 y un IC del 95% de 1.012 y 4.448.

-Finalmente, en el caso de los tumores **grado 1**, encontramos un 31.7% menos de probabilidades de tener una recidiva, con un IC del 95% de 0.122 y 0.822.

	P	Hazard Ratio	95% IC inferior	95% IC superior
Presencia componente intraductal	0.014	0.421	0.211	0.842
Afectación ganglionar	0.046	2.122	1.012	4.448
Edad	0.365	0.986	0.957	1.016
Tamaño	0.635	0.921	0.656	1.293
Grado 1	0.018	0.317	0.122	0.822

Tabla XXII: análisis multivariante para supervivencia total

En el análisis multivariante, la afectación ganglionar y la presencia de carcinoma intraductal fueron factores pronósticos asociados. Se pudo observar cómo fue 2.544 veces más probable que hubiera recidivas cuando existió afectación ganglionar que cuando no (1.2-5.2). En el caso del carcinoma intraductal, cuando estaba presente, la posibilidad de recidiva fue de 0.37 (0.186-0.733) respecto a cuándo no fue presente, independientemente de la afectación ganglionar, edad y tamaño. En este caso el carcinoma intraductal fue un factor asociado protector de recidiva. (**Tabla XXIII**).

	p	Hazard Ratio	95% IC inferior	95% IC superior
Presencia carcinoma intraductal	0.004	0.370	0.186	0.733
A.ganglionar	0.011	2.544	1.238	5.229
Edad	0.207	0.981	0.951	1.011
Tamaño	1.000	1.000	0.729	1.371

Tabla XXIII: Análisis multivariante para supervivencia total

Así, vemos que a pesar de que la afectación ganglionar sigue siendo uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama, en nuestro estudio encontramos que la presencia de carcinoma intraductal en el CDI siguió siendo un factor protector estratificando para afectación ganglionar y sin afectación ganglionar (ver figura 40 y 41).

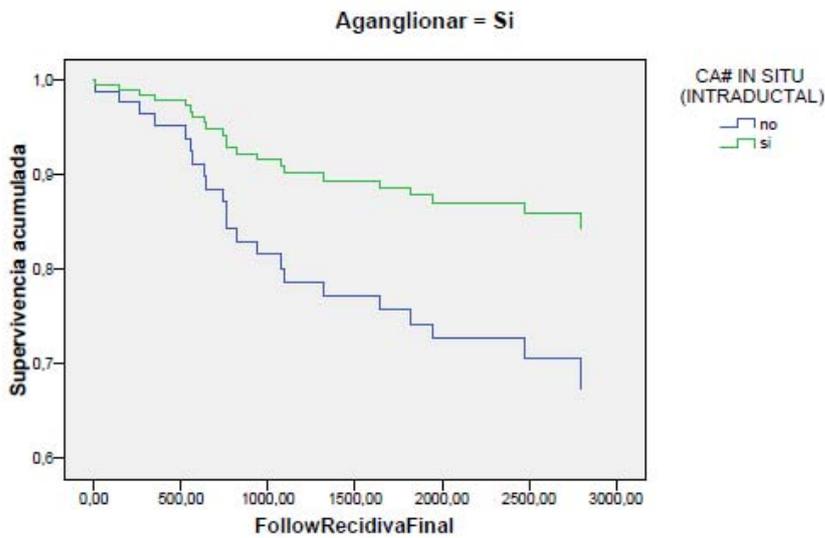


Figura 40: Supervivencia libre de enfermedad entre grupos cuando existió afectación ganglionar

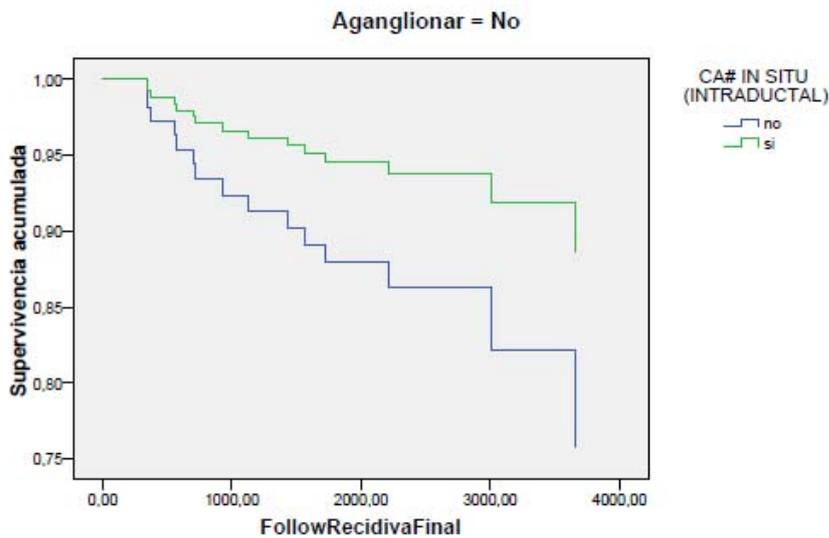


Figura 41: Supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos cuando no existió afectación ganglionar.

6. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. Las propias características que definen al tejido neoplásico y los constantes cambios en el fenotipo de las células neoplásicas en el transcurso de la enfermedad van a dificultar el establecer el pronóstico a largo plazo para esta enfermedad.

El objetivo sigue siendo poder identificar subtipos de cáncer de mama que van a ser más agresivos y con alta probabilidad de recidiva y metástasis pero que “preveemos” van a responder adecuadamente a determinados fármacos. En este sentido, los nuevos factores pronósticos y la nueva clasificación molecular del cáncer de mama nos van a ayudar a clasificar distintos subtipos de cáncer de mama en grupos de riesgo. Aún así, no debemos olvidar la importancia de los factores clásicos o morfológicos que aún siguen vigentes y que se están relacionando cada vez más con estos novedosos marcadores o factores pronósticos.

En esta discusión, intentaremos demostrar los objetivos expuestos anteriormente:

- Analizar y comparar las características epidemiológicas y clínicas de las mujeres en ambos grupos.
- Evaluar una serie de factores predictivos en ambos grupos.
- Estudiar las tasas de afectación ganglionar en ambos grupos.
- Comparar las tasas de afectación ganglionar del grupo del carcinoma ductal infiltrante sin componente intraductal (grupo 2) con subgrupos del grupo del carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal asociado (grupo 1).
- Estudiar la tasa de recidivas y la supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos
- Analizar y comparar la tasa de mortalidad y la supervivencia total en ambos grupos.

-Estudiar la importancia del componente intraductal asociado en el cáncer de mama como factor pronóstico.

Para ellos, hemos comparado los resultados obtenidos en nuestro estudio con la literatura vigente sobre el tema. A pesar de que existen infinidad de publicaciones sobre el carcinoma in situ “por sí sólo”, no encontramos tan fácilmente estudios acerca del componente de carcinoma ductal in situ asociado al carcinoma ductal infiltrante.

6.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

En nuestros datos, la edad media de las pacientes con carcinoma intraductal asociado no difería de aquellas que no lo presentaban. Estos resultados no difieren demasiado en lo encontrado en la literatura. (Wong H et al., 2010) en una serie de 1355 pacientes encontró una media de edad en el grupo de CDI + CDIS de 47 años mientras que el grupo de CDI tenía una media de 49 años. (Tada K et al., 2010) encontró en su serie, una edad media en el grupo de CDIS puro de 51.2 años y de 51.9 años en el grupo de CDIS predominante con componente o foco de CDI menor a 0.5cm. Así pues, se puede observar una leve tendencia en la mayoría de estudios, así como en el nuestro, a que las pacientes con CDIS asociado al CDI, sean diagnosticadas a edades más tempranas.

El **tamaño** tumoral medio de los tumores de nuestra serie fue de 1.87cm, sin observarse diferencias entre los grupos. Un estudio reciente mostró unos resultados similares con 616 casos de CDI con CDIS con un tamaño medio de 1.9 cm y 543 casos de CDI “puro” con un tamaño medio también de 1.9cm (Wong H et al., 2010).

Al analizar el grado de diferenciación del componente infiltrante, en el grupo con CDIS asociado, se encontró mayor porcentaje de G1 (47,8% vs 35,6%) y menor de G3 (14,7 vs 24,4) que en el grupo con CDI puro.

Wong H, en su estudio, reportó también que sobre 616 pacientes del grupo con CDIS asociado, 13.3% eran G1, el 36.7% G2 y el 48.9% G3, en cambio en el grupo del CDI puro, sobre 543 pacientes, sólo el 8.3% eran G1, el 35.5% G2 y el 54.7% eran G3. Se puede observar en ambos estudios un mayor porcentaje de G1 y menor de G3 en el grupo de CDI asociado a CDIS, resultado contrario al grupo de CDI puro donde se encuentra menor porcentaje de G1 y mayor de G3.

Como se ha explicado anteriormente, en uno de los modelos para explicar la progresión desde el carcinoma in situ a carcinoma invasivo, el CDIS de bajo grado tiende a progresar a carcinoma invasivo de bajo grado y el CDIS de alto grado tiende a progresar a carcinoma invasivo de alto grado (Buerger H et al., 2001; Hwang ES et al., 2004; Bombonati A et al., 2011) (Figura 42). Igual que en nuestro estudio, se observa que en la progresión del carcinoma in situ al invasivo el grado de diferenciación del componente in situ corresponde al grado del consecuente carcinoma invasivo (Hwang ES et al., 2004; O'Connell P et al., 1998) hecho que corrobora esta teoría.

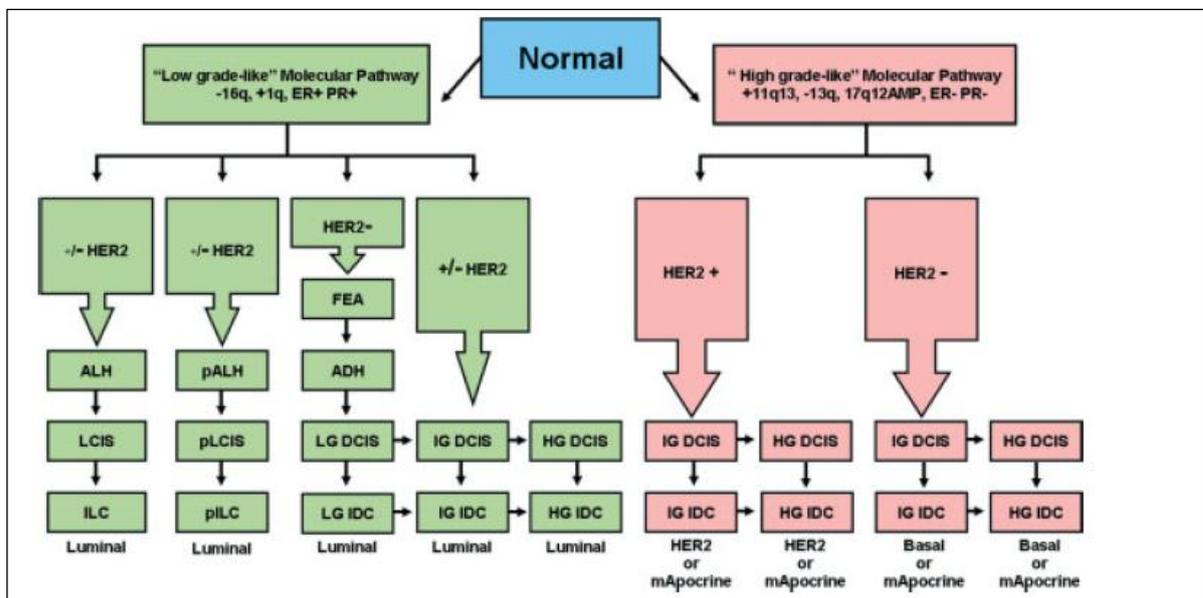


Figura 42: Divergentes caminos evolutivos en la progresión del cáncer de mama. Datos genómicos y de transcriptómica en combinación con datos morfológicos e inmunohistoquímicos, estratifican a la mayoría de los cánceres de mama en una vía molecular de "bajo grado" y en una vía molecular de "alto grado".

Gupta et al., describió que en los casos que el componente in situ era de bajo grado, éste también se correlacionaba con el grado del CDI y además tenían un mejor pronóstico (Nottingham Prognostic Index) y por tanto, se podría “predecir” un comportamiento poco agresivo de este tipo de tumores (Gupta SK et al., 1997). En esta línea (Millis et al., 2004) concluyen que la presencia de CDIS de bajo grado asociado al CDI es indicativo de pronóstico favorable y por tanto, puede ser un posible marcador para identificar pacientes que no van a requerir terapia adyuvante.

Finalmente, en nuestro estudio se vió como en el grupo CDI asociado a CDIS, existía necrosis tumoral en 66 casos (22.1%) y componente intraductal extenso en 45 casos (15.1%). En la serie de Roses et al. (Roses RE et al., 2009) se estudió la necrosis en los casos de CDI+CDIS (grupo 1) y se encontró 17 casos con necrosis (77.3%) y sólo 5 sin necrosis (22.7%). El porcentaje de necrosis fue mucho mayor que el encontrado en nuestro estudio, aunque existe poca validez por el bajo número de pacientes incluidas.

Respecto al componente intraductal extenso, la frecuencia varía en distintos estudios, entre el 14 y el 36.8% (Dzierzanowski M et al., 2005; Elling D et al., 2001; Jimenez RE et al., 2000).

6.2 AFECTACIÓN GANGLIONAR

En nuestro estudio, del total de casos de CDI, 157 (41.2%) casos mostraron afectación ganglionar sin diferencias entre los grupos a estudio. En un reciente estudio (Wong H et al., 2010), de los 616 pacientes con CDIS asociado, 219 (35.6%) presentaron metástasis ganglionares mientras que en los CDI puros, para un total de 543 pacientes, 219 (40.4%) presentaron metástasis ganglionares. Así pues, encontró más afectación ganglionar en el grupo de CDI puro que en el grupo CDI+CDIS. Probablemente, el limitado número de casos de nuestro estudio, explicaría estas diferencias entre los 2 estudios ya que nos parecen más coherentes los resultados del grupo de Wong en el que el CDI puro tendría que ser más agresivo que el CDI+CDIS. En otro estudio (Tot T, 2007), existía afectación ganglionar en 33% (150/448) de CDI (equivalente a nuestro grupo), porcentaje que bajaba al 28% (44/158) en los casos de CDI unifocal. Por otro lado, la afectación era del 11% (7/62) en los casos de CDI unifocal más CDIS multifocal y un 30% (12/40) en los casos de CDI unifocal más CDIS difuso. Así pues, este estudio destaca la heterogenicidad del crecimiento tumoral con hasta 16 posibles combinaciones en la distribución de los componentes del CDIS y el CDI. Concluye que los resultados de su estudio indican que esta distribución y su extensión son parámetros morfológicos significativos y que pueden determinar el tipo de cirugía requerida así como el pronóstico de la enfermedad.

En un estudio japonés (Tada K et al., 2010), se estudiaron y compararon la afectación ganglionar en 255 casos de CDIS puro con 177 casos de pacientes con componente predominante de CDIS pero con componente o foco de CDI igual o menor a 0.5cm de tamaño. Encontraron en este segundo grupo, mayor permeabilidad peritumoral linfática y una afectación ganglionar de 6.2% comparado con sólo un caso del primer grupo, con una afectación ganglionar del 0.39% por lo que concluyen que puede omitirse la realización del ganglio centinela en el CDIS puro. Otros grupos, (Klauber-DeMore N et al., 2000; van la Parra RF et al., 2008) también recomiendan realizar el

ganglio centinela a los CDIS de “alto riesgo” o en los casos de CDIS con microinvasión por una alta incidencia de micrometástasis en los ganglios.

En cuanto a la utilización de la técnica del ganglio centinela, en el carcinoma in situ se recomienda realizarla sólo en los casos en que existe alto grado de diferenciación y en los casos de componente intraductal extenso (CIE). También cuando la indicación quirúrgica es de mastectomía, porque se conoce que en un porcentaje de casos, se encontrará en la pieza quirúrgica, focos de carcinoma invasivo (Sakr R et al., 2006).

En nuestro trabajo, la afectación ganglionar en el CDI+CDIS fue del 42.5% de las pacientes aún siendo en muchos casos el CDI un componente minoritario. Esto justificaría la necesidad de realizar la técnica del ganglio centinela en los CDIS de alto grado que aunque aparentemente son puros, pueden “esconder” focos de microinvasión con mayor probabilidad.

6.3 FACTORES PREDICTIVOS

Probablemente es el apartado más novedoso y a la vez dónde existen más estudios comparables al nuestro.

Receptores hormonales: Varios estudios ya demostraron años atrás, que la mayoría (50-75%) de las lesiones de CDIS expresan receptores estrogénicos (RE) (niveles altos en la mayoría de las células) (Malafa M et al., 1990), y la expresión de RE en las lesiones de CDIS parece correlacionarse inversamente con el grado de diferenciación, como en el cáncer de mama invasivo (Barnes R et al., 1990). Encontramos en nuestra casuística un alto porcentaje de pacientes con receptores hormonales (RRHH) positivos, tanto en el grupo 1(CDIS+CDI) (87.3%) como en el grupo CDI (86.6%). Se observa que la incidencia de RE en cáncer invasivo es similar a la del CDIS, otra razón a favor de la hipótesis de que el cáncer invasivo RE positivo se origina del CDI RE positivo (Chaudhuri B et al., 1993). Tal vez, como en las lesiones de hiperplasia ductal atípica (HDA), la mayor proliferación en las lesiones de CDIS, puede deberse en parte

a los altos niveles de RE que funcionan como un receptor del factor de crecimiento para el estrógeno.

En nuestra casuística, el porcentaje de RRHH positivos es más alto que en los siguientes estudios ya que en ellos, separan los receptores en estrogénicos y los de progesterona mientras que en nuestra serie, se consideraron RRHH positivos tanto si el receptor estrogénico y/o el de progesterona eran positivos. En otro estudio, se encontraron receptores estrogénicos positivos en un 48.4% para el grupo que asocia CDIS y 54.1% para los CDI puros mientras que los receptores para progesterona eran positivos en un 46.7% y 71% respectivamente, encontrando diferencias significativas entre grupos para los receptores de progesterona (Mylonas I et al., 2005). En un reciente estudio (Wong H et al., 2010) Wong et al. reportó positividad para estrógenos en el 81.5% de los CDIS+CDI y 77.6% para los CDI, mientras que para receptor de progesterona, fueron positivos el 74.7% y 75% respectivamente.

Her2 Neu o ErbB2: El oncogén ErbB2 ha demostrado estar asociado con un mayor índice de proliferación (Poller DN et al., 1991) y un mayor grado de aneuploidía (Visscher DW et al., 1991) en lesiones CDIS. La amplificación o la sobreexpresión de ErbB2 está presente en 50% a 75% de las lesiones de CDIS de alto grado y el 20% de las lesiones de CDIS de bajo grado. Dado que sólo el 25% de cáncer de mama invasivo sobreexpresa ErbB2, la mayoría de las lesiones CDIS de alto grado, ErbB2-positivo no progresan a cáncer de mama invasivo o, si lo hacen, pierden en una gran proporción la sobreexpresión de ErbB2 (Allred DC et al., 2000). En nuestro estudio se encontró mayor sobreexpresión de ErbB2 en los casos asociados a CDIS que en los puros (31.7% vs 23.9%). También se vió mayor porcentaje en los grupos de alto grado. En dos estudios comparables al nuestro, en el primero (Mylonas I et al., 2005), se encontró sobreexpresión de ErbB2 en 31% en el grupo CDI+CDIS y 49.6% en el grupo de CDI puro mientras que en el segundo (Wong H et al., 2010), la encontraron en un 25.5% y 16.2% respectivamente. Otras series, encuentran para el grupo de

CDI+CDIS, un porcentaje de positividad para ErbB2 del 36.2%, del 38.5% y del 60.5% respectivamente (Yu KD et al., 2011; Roses RE et al., 2009; Liao N et al., 2011).

p53: Alrededor del 20% al 30% de las lesiones de CDIS contienen una mutación o inactivación de p53 y éste hecho también se ha asociado a altas tasas de proliferación (Allred DC et al., 1993). Este porcentaje sube alrededor del 30-40% en los casos que el CDIS se asocia a CDI (Mylonas I et al., 2005; Schorr MC et al., 2010). En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la mutación de p53.

Vemos un resumen de las series publicadas respecto a los factores pronósticos (Tabla XXIV).

Autores	Año	Casos	RE +	RP +	Her2+++	p 53 +
Mylonas I	2005	166	Gr 1: 48.4% Gr 2: 54.1%	Gr 1: 46.7% Gr 2: 71%	Gr 1: 31% Gr 2: 49.6%	Gr 1: 30% Gr 2: 29.7%
Roses SE	2009	106	Gr 1: 59.1%	Gr 1: 50%	Gr 1: 38.5%	NO
Wong H	2010	1355	Gr 1: 81.5% Gr 2: 74%	Gr 1: 74.7% Gr 2: 70.5%	Gr 1: 25.5% Gr 2: 16.2%	NO
Schorr MC	2010	90	Gr 1: 66.7% Gr 2: 86.7%	Gr 1: 55.6% Gr 2: 80%	Gr 1: 33.3% Gr 2: 35.6%	Gr 1: 37.8% Gr 2: 28.9%
Yu KD	2011	550	Gr 1: 50.8%	Gr 1: 44.3%	Gr 1: 36.2%	NO
Liao N	2011	183	Gr 1: 51.2%	Gr 1: 43.5%	Gr 1: 60.5%	NO
Carabias P	2011	389	RE y/o RP+: Gr 1: 87.3% Gr 2: 86.6%		Gr 1: 31.7% Gr 2: 23.9%	Gr 1: 45.7% Gr 2: 51.8%

Tabla XXIV: Factores pronósticos en las diferentes series publicadas. En color rojo se señala cuando hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0.05$).

6.4 RECIDIVAS

En nuestro trabajo, la tasa de recidiva local fue del 5.7% (18/314), 13 de ellas tenían carcinoma intraductal asociado mientras que 5 pacientes no lo tenían. La tasa de metástasis fue del 6% (19/314), 11 de ellas tenían carcinoma intraductal asociado mientras que 8 pacientes no lo tenían. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 73.2 meses, siendo de 74.4 meses en las que no recidivaron y de 25.4 meses en las que recidivaron.

Encontramos varios estudios que dan mucha relevancia a la importancia del CDIS en las recidivas locales aunque no encontramos ninguno que hable de las metástasis a distancia.

En un primer estudio, se dividieron 701 pacientes en 3 grupos, CDI sin componente CDIS, CDI con componente CDIS < 25% y CDI con componente CDIS>25% (Garami et al., 2008). Se pudo observar en total un 13.5% de recidivas locales (“follow up” 65 meses) aunque este porcentaje llegaba hasta el 30% en los casos de alto grado de diferenciación (G3) y presencia de componente intraductal extenso. Estos resultados, coinciden con otros encontrados en la literatura (Dzierzanowski M et al., 2005, Elling et al., 2001, Jimenez RE et al., 2000). Por el contrario, en otra serie de 156 casos (McCready DR et al., 2000), no encontraron diferencias en cuanto a la recidiva entre grupo 1 y grupo 2 ni en el caso de encontrar carcinoma intraductal extenso (CIE).

Así, en el tratamiento conservador del carcinoma in situ, tendría que dejarse un margen libre de al menos 5mm, siendo aconsejable en algunos casos, como cuando existe CIE, un margen de al menos 10mm. (von Smitten K., 2008).

6.5 SUPERVIVENCIA

En un estudio antiguo, ya se sugirió que las pacientes con carcinoma infiltrante que tenían además carcinoma in situ, ya sea previo, simultáneo o posterior, experimentaban una mayor probabilidad de supervivencia, estadísticamente significativa, que aquellas sin carcinoma in situ asociado. Esto se atribuyó a la

posibilidad de que el carcinoma in situ se asociara a la inmunidad mediada por células contra los inmunógenos compartidos por la mayoría de los cánceres mamarios (Black MM et al., 1996).

Encontramos un estudio similar al nuestro y reciente en la bibliografía (Chagpar AB et al., 2009) cuyo objetivo es el de evaluar si la presencia de CDIS en el cáncer de mama invasivo puede tener un significado pronóstico. Se trata de un estudio de cohortes sobre 1709 carcinomas invasivos y un seguimiento medio de 59 meses. En él, encontraron CDIS concomitante en 434 casos (25.4%) y este hecho se asociaba a una tendencia a presentar una mayor supervivencia libre de enfermedad a 5 años y una mayor supervivencia total respecto al CDI sin ser las diferencias estadísticamente significativas. El ir acompañado de CDIS se asoció estadísticamente a menor edad media. En el análisis multivariado, no se demostró que la presencia de CDIS fuera un factor independiente predictor de mejora en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total. Así, concluyeron que la presencia de CDIS en el carcinoma invasivo se asoció a datos favorables pero sin ser un predictor independiente de mejor pronóstico.

En nuestro estudio, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.014$) pero no respecto la supervivencia total entre grupos. En el análisis univariante, la afectación ganglionar, la presencia de componente de carcinoma intraductal y el grado de diferenciación fueron factores pronósticos.

En otra serie de 156 casos, no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años entre grupo 1 y grupo 2 (McCready DR et al., 2000). Finalmente, en el ya comentado estudio de (Wong H et al., 2010), con una cohorte de 1355 casos, encontraron que el CDI con CDIS asociado, presentaba menores índices de Ki-67 y menor afectación ganglionar. Así pues, tenían una tendencia a comportarse de manera menos agresiva que el CDI puro, sobre todo los casos en la que el *ratio* CDIS-CDI era alto. Concluyeron que eran claras las diferencias biológicas entre los

dos grupos, hecho apoyado por los descubrimientos de un mayor porcentaje de RRHH y HER2 en el grupo CDI-CDIS (como vemos en nuestro estudio), sugiriendo que la carcinogénesis del CDI puro pudo favorecer el fenotipo basaloide el cual se sabe, está asociado a múltiples defectos en genes tumorales supresores como p53 o BRCA (Figura 43).

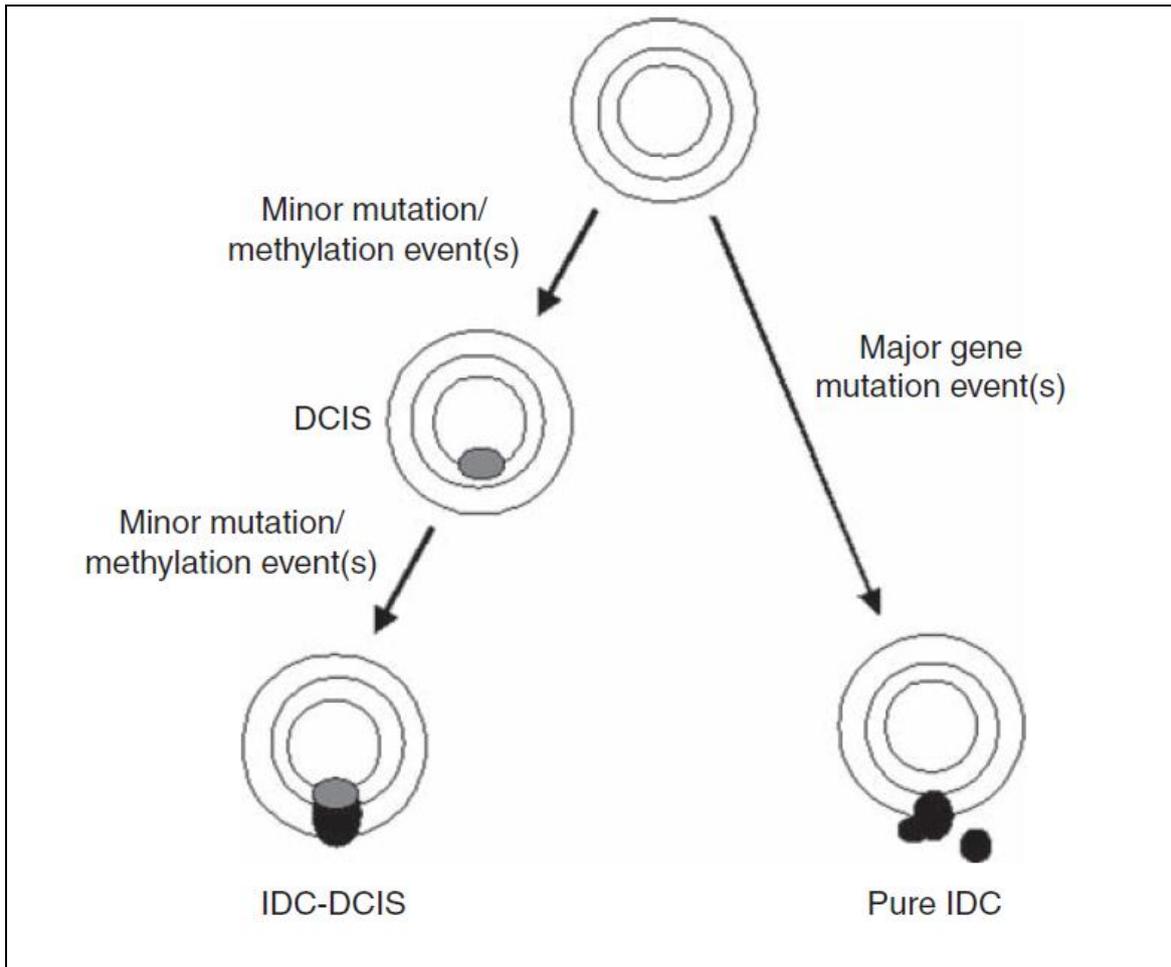


Figura 43: Modelo hipotético de la carcinogénesis en el carcinoma ductal invasivo con carcinoma ductal in situ (CDI-CDIS) vs carcinoma ductal invasivo puro (CDI). En este modelo, CDI-CDIS (intrínsecamente menos agresivo como se refleja por la disminución en la expresión de Ki-67 y su menor afectación ganglionar) se desarrolla paso a paso del epitelio normal de la mama, vía el carcinoma ductal in situ, a través, cada vez, de la adquisición de pequeñas disfunciones secuenciales genéticas, mientras que el CDI puro, se desarrolla *de novo*, debido a mayores eventos genéticos.

Con respecto al seguimiento, se debe tener en cuenta que, debido a una pérdida cercana al 20%, la importancia y el poder estadístico de este trabajo puede verse disminuida. Esto podría explicar por qué hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a la supervivencia libre de enfermedad, pero no hubo diferencias al comparar la supervivencia global.

El Grupo 1 se vio favorecido por estas diferencias y, aunque pudo haber duda acerca de si una supervivencia libre de enfermedad mayor podría deberse a un grado histológico más favorable, el análisis multivariado demostró que la presencia del componente intraductal (grupo 1) fue un factor pronóstico favorable independiente (posibilidad recidiva 0.37, rango 0.186-0.733). La falta de diferencias en la supervivencia global también podría deberse al hecho de que, a pesar de tener un mayor porcentaje de recaídas en el grupo 2, los pacientes recibieron un tratamiento adecuado a tiempo por lo que no tuvieron su supervivencia reducida.

7. CONCLUSIONES

1. Respecto a las características epidemiológicas y clínicas, no encontramos diferencias significativas en cuanto a la edad ($p= 0.264$) ni al tamaño tumoral ($p=0.576$) entre ambos grupos. Encontramos diferencias significativas ($p=0.043$) en cuanto al grado histológico del carcinoma ductal invasivo, siendo menor en el grupo del carcinoma ductal invasivo con componente intraductal asociado. Además, dentro del grupo 1 (CDI+CDIS), vemos que existe una proporción entre el grado de diferenciación del CDI con el grado diferenciación del CDIS.

2. En nuestra casuística, no hemos encontrado diferencias en la incidencia de metástasis ganglionares entre aquellos carcinomas ductales infiltrantes asociados a carcinoma intraductal con aquellos sin carcinoma intraductal ($p=0.391$).

3. Al estratificar los casos de carcinoma ductal infiltrante asociado a carcinoma intraductal sí vemos diferencias estadísticamente significativas en cuanto:

- El carcinoma ductal infiltrante asociado a carcinoma intraductal de alto grado, presenta mayor afectación ganglionar que el carcinoma ductal infiltrante ($p=0.007$).

4. No hemos encontrado diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a la edad, tamaño, receptores hormonales, HER2neu y p53.

5. Al realizar el seguimiento a 5 años vemos que la presencia de carcinoma intraductal en el carcinoma ductal invasivo tiene una mejor supervivencia libre de enfermedad que el carcinoma ductal invasivo sin carcinoma intraductal ($p=0.014$) pero no en cuanto a la supervivencia global.

6. En el análisis univariante, la afectación ganglionar, la presencia de carcinoma intraductal y el grado de diferenciación son factores pronósticos.

7. En el análisis multivariante, la afectación ganglionar y la presencia de carcinoma intraductal son factores pronósticos independientes. La afectación ganglionar sería un factor de riesgo asociado mientras que en el caso del carcinoma intraductal, cuando está presente, es un factor asociado protector de recidiva.

8. Por tanto, vemos que el carcinoma intraductal en el carcinoma ductal invasivo puede ser factor pronóstico independiente en el cáncer de mama aunque son necesarios estudios prospectivos a largo plazo y con mayor inclusión de pacientes para confirmar tales hipótesis.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Abba MC, Drake JA, Hawkins KA, Hu Y, Sun H, Notcovich C et al. Transcriptomic changes in human breast cancer progression as determined by serial analysis of gene expression. *Breast Cancer Res* 2004; 6(5): 499-513.
2. Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pogsiri MJ, Sherman J, Ostrom GL. Breast cancers and pesticides in Hawaii: the need for further study. *Environ Health Prospective* 1997; 105 (Suppl 3): 679-683.
3. Allinen M, Beroukhi R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H et al. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell* 2004; 6: 17–32.
4. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl 6): 1-21
5. Allred DC, Mohsin SK. Biological features of premalignant disease in the human breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 351-64.
6. Allred DC, Clark GM, Elledge R, Fuqua 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: 200-6.
7. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973–1997. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 405–12

8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14): 1701-12.
9. Applanat MP, Buteau-Lozano H, Herve MA, Corpet A. Vascular endothelial growth factor is a target gene for estrogen receptor and contributes to breast cancer progression. *Adv Exp Med Biol* 2008; 617: 437-44.
10. Arpino G, Green SJ, Allred DC, Lew D, Martino S, Osborne CK et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5670-76
11. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 143(6): 446-57.
12. Arun B, Vogel KJ, Lopez A, Hernandez M, Atchley D, Broglio KR et al. High prevalence of preinvasive lesions adjacent to BRCA1/2-associated breast cancers. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2009; 2(2): 100-3.
13. Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urtiaga A, Ardanaz E, Ederra Sanz M, Castilla J et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen* 2007; 14: 14–20
14. Barnes R, Masood S. Potential value of hormone receptor assay in carcinoma in situ of breast. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 533-7.

15. Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N, Ayzac L, Thalabard JC. Breastfeeding and risk of breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 374
16. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, Esteve J, Gatta G, Hakulinene T et al. Survival of Cancer Patients in Europe: EURO CARE-3 Study. *Annals of Oncology* 2003; 14 (Suppl 5).
17. Bertolini F. Biomarkers for angiogenesis and antiangiogenic drugs in clinical oncology. *Breast* 2009; 18 (Suppl 3): 48-50.
18. Bhatti P, Struwing JP, Alexander BH, Hauptmann M, Bowen L, Mateus-Pereira LH et al. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. Radiologic technologists. *Int J Cancer* 2008; 122(1): 177-82.
19. Bijker N, van Tienhoven G. Local and systemic outcomes in DCIS based on tumor and patient characteristics: the radiation oncologist's perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010(41): 178-80.
20. Black MM, Zachrau RE, Hankey BF, Feuer EJ. Prognostic significance of in situ carcinoma associated with invasive breast carcinoma. A natural experiment in cancer immunology? *Cancer* 1996; 78(4): 778-88.
21. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* 2009; 13(4): 257-64.
22. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11:359-77

23. Boecker W, Buerger H, Schmitz K, Ellis IA, van Diest PJ, Sinn HP et al. Ductal epithelial proliferations of the breast: a biological continuum? Comparative genomic hybridization and high-molecular-weight cytokeratin expression patterns. *J Pathol* 2001; 195(4): 415-21
24. Boffetta P, Autier P. Is breast cancer associated with tobacco smoking? *BMJ* 2011; 342: 1093.
25. Böhm J, Zikán M. Current knowledge of ductal carcinoma in situ. *Ceska Gynekol* 2009; 74(5): 339-47
26. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011; 223(2): 307-17.
27. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995; 62(2):138-44
28. Botlagunta M, Winnard PT Jr, Raman V. Neoplastic transformation of breast epithelial cells by genotoxic stress. *BMC Cancer*. 2010; 10: 343.
29. Boyd NF, Martin LJ, Rommens JM, Paterson AD, Minkin S, Yaffe MJ et al. Mammographic density: a heritable risk factor for breast cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 343-60.
30. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481–8
31. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 793-802.

32. Breast cancer incidence and mortality- United States, 1992. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45(39): 833-37
33. Buteau-Lozano H, Velasco G, Cristofari M, Balaguer P, Perrot-Applanat M. Xenoestrogens modulate vascular endothelial growth factor secretion in breast cancer cells through an estrogen receptor-dependent mechanism. J Endocrinol 2008; 196(2): 399-412.
34. Cabanes A, Pastor-Barriuso R, García-López M, Pedraz-Pingarrón C, Sánchez-Contador C, Vázquez Carrete JA et al. Alcohol, tobacco, and mammographic density: a population-based study. Breast Cancer Res Treat 2011; 4. [Epub ahead of print]
35. Cabero L. Tratado de Obsetricia y Ginecología y medicina de la Reproducción. 1ª ed. Barcelona: Editorial Panamericana; 2004 .p.1692-1693.
36. Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PD, Caldas C. Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. BMC Cancer 2008; 8: 153.
37. Cardis E. Current status and epidemiological research needs for achieving a better understanding of the consequences of the Chernobyl accident. Health Phys 2007; 93(5): 542-6.
38. Castro NP, Osório CA, Torres C, Bastos EP, Mourao-Neto M, Soares FA et al. Evidence that molecular changes in cells occur before morphological alterations during the progression of breast ductal carcinoma. Breast Cancer Res 2008; 10(5) :87.

39. Chagpar AB, McMasters KM, Sahoo S, Edwards MJ. Does ductal carcinoma in situ accompanying invasive carcinoma affect prognosis? *Surgery* 2009; 146(4): 561-7.
40. Chaudhuri B, Crist KA, Mucci S, Malafa M, Chaudhuri PK. Distribution of estrogen receptor in ductal carcinoma in situ of the breast. *Surgery* 1993; 113(2): 134-7.
41. Checa T, Ardiaca MC, Isern J, Modolell A. De la anatomía patológica convencional a la nueva clasificación molecular del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mam* 2008; 21: 162-9.
42. Chen C, Ma X, Zhong M, Yu Z. Extremely low-frequency electromagnetic fields exposure and female breast cancer risk: a meta-analysis based on 24,338 cases and 60,628 controls. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(2): 569-76.
43. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 573-87.
44. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Liotta LA, Merino MJ. Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in atypical ductal hyperplasia and in situ carcinoma of the breast. *Am J Pathol* 1997; 150(1): 297-303.
45. Cichon MA, Degnim AC, Visscher DW, Radisky DC. Microenvironmental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15(4): 389-97.

46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358(9291): 1389-99.
47. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Sonzogni A, Pruneri G, Casadio C et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(10): 1632-40.
48. Collins V, Loeffler R, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 1956; 76: 988-998.
49. Couch FJ, Weber BL. Breast cancer. In: *The Genetic Basis of Human Cancer*. Vogelstein B, Kinzler KW (eds). New York: McGraw Hill; 1998. p. 537-63.
50. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(8): 781-91.
51. Cristofanilli M. The biological information obtainable from circulating tumor cells. *Breast* 2009; 18 (Suppl 3): 38-40.
52. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(1): 21-9.
53. D'eredita G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001; 37: 591-6.

54. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13(6): 620-30.
55. Dandachi N, Dietze O, Hauser-Kronberger C. Evaluation of the clinical significance of HER2 amplification by chromogenic in situ hybridisation in patients with primary breast cancer. *Anticancer Res* 2004; 24(4): 2401-6.
56. De la Torre J, Sabadell MD, Rojo F, Lirola JL, Salicru S, Reventos J et al. Cyclo-oxygenase type 2 is dysregulated in breast ductal carcinoma in situ and correlates with poor outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151(1): 72-6.
57. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, Ruggiero A, Carlomagno C, Ciardiello F et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4741-48
58. Dookeran KA, Dignam JJ, Ferrer K, Sekosan M, McCaskill-Stevens W, Gehlert S. p53 as a marker of prognosis in African-American women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(5): 1398-405.
59. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1615-20.
60. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Eng J Med* 1985; 312: 146-51.

61. Dzierzanowski M, Melvilla KA, Barnes PJ, Macintosh RF, Caines JS, Porter GA. Ductal carcinoma in situ in core biopsias containing invasive breast cancer: correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins. *J Surg Oncol* 2005; 90: 71-6.
62. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.p. 347–76.
63. Elling D, Vesper AS, Fiedler B, Martin H, Krockner J. Intraductal component in invasive breast cancer: análisis of 250 resected surgical specimens. *Breast* 2001; 10: 405-410.
64. Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol* 2010; 23 (Suppl 2):1-7.
65. Ellsworth RE, Hooke JA, Love B, Ellsworth DL, Shriver CD. Molecular changes in primary breast tumors and the Nottingham Histologic Score. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(4): 541-7.
66. Elston CW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol* 1993; 46: 189-90.
67. Elston CW. Classification and grading of invasive breast carcinoma. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2005; 89: 35-44.
68. Erdem O, Dursun A, Coşkun U, Günel N. The prognostic value of p53 and cerbB- 2 expression, proliferative activity and angiogenesis in node-negative breast carcinoma. *Tumori* 2005; 91(1): 46-52.

69. Escobar PF, Patrick RJ, Rybicki LA, Hicks D, Weng DE, Crowe JP. Prognostic significance of residual breast disease and axillary node involvement for patients who had primary induction chemotherapy for advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(6): 783-7.
70. Espina V, Mariani BD, Gallagher RI, Tran K, Banks S, Wiedemann J et al. Malignant precursor cells pre-exist in human breast DCIS and require autophagy for survival. *PLoS One* 2010; 5(4):10240
71. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(11): 1148-59.
72. Fernandez SV, Russo J. Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol* 2010; 38(1): 110-22.
73. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 112-20
74. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Ann* 1980; 15: 239-51
75. Fizgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer. An update of the 1985 consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1053-55
76. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008; 42(8): 636-47.
77. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86

78. Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M et al. Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in African American Women. *J Natl Cancer Inst* 99(23):1782-1792, 2007. Disponible en: URL: <http://bcra.nci.nih.gov/bcr/>
79. Garami Z, Sula K, Fülöp B, Lukács G, Damjanovich L. Significance of the intraductal component in local recurrence after breast-conserving surgery. *Magy Seb* 2008; 61; 12-7.
80. Garcia-Closas M, Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status. *Clin Cancer Res* 2008; 14(24): 8000-9.
81. Gerber M. Cancer de mama y estilo de vida. *Ginecología y Obstetricia Práctica* 2007; 38: 6-8.
82. Gilewski T, Norton L. Cytokinetics and breast cancer chemotherapy. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of the breast*. 2ª Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 751-768.
83. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, Davies M, Dunn J. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 61.
84. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569-75.

85. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-29
86. Going JJ. Stages on the way to breast cancer. *J Pathol* 2001; 195(4): 415-21.
87. Gonzalez-Merlo J, González J. *Oncología Ginecologica*. 2ª Ed. Madrid: Masson; 2000.
88. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(11): 1731-7.
89. Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N, Bassi F, Intra M, Serrano D et al. Ductal intraepithelial neoplasia: postsurgical outcome for 1,267 women cared for in one single institution over 10 years. *Oncologist* 2009; 14(3): 201-12.
90. Gupta SK, Douglas-Jones AG, Fenn N, Morgan JM, Mansel RE. The clinical behavior of breast carcinoma is probably determined at the preinvasive stage (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1997; 80(9): 1740-5.
91. Haagensen C. *Enfermedades de la mama*. 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Beta; 1973.
92. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(6): 907-22.

93. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004; 4: 82.
94. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70.
95. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.
96. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-312.
97. Herruzo A, Moreno J, Luján S. Aspectos controvertidos sobre el cáncer de mama. *Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología* 2006; 58: 10-33.
98. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update* 2009; 15(3): 323-39.
99. Ho BC, Tan PH. Flat epithelial atypia: concepts and controversies of an intraductal lesion of the breast. *Pathology* 2005; 37(2): 105-11.
100. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
101. Hu M, Yao J, Cai L, Bachman KE, Van den Brule F, Velculescu V et al. Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers. *Nat Genet* 2005; 37: 899-905.

102. Hu M, Yao J, Carroll DK, Weremowicz S, Chen H, Carrasco D et al. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell* 2008; 13(5): 394-406.
103. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8(1): 49-56.
104. Irvine T, Fentiman IS. Biology and atreatment of ductal carcinoma in situ. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 135-145.
105. Izquierdo M, Alsina A, Cabero M, Fàbregas R, Tresserra F, Cusidó M et al. The clinical features and prognosis of triple negative breast cáncer. *The Breast* 2009; 18(1): S71
106. Jeffrey SS, Pollack JR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: promise of new technologies in understanding pre-invasive breast lesions. *Breast Cancer Res* 2003; 5(6): 320-8
107. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
108. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1): 43-66.
109. Jimenez RE, Bongers S, Bouwman D, Segel M, Visscher DW. Clinicopathologic significance of ductal carcinoma in situ in breast core needle biopsias with invasive cancer. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 123-8.

110. Kammori M, Kurabayashi R, Kashio M, Sakamoto A, Yoshimoto M, Amano S et al. Prognostic utility of fluorescence in situ hybridization for determining HER2 gene amplification in breast cancer. *Oncol Rep* 2008; 19(3): 651-6.
111. Kang JH, Kim SJ, Noh DY, Park IA, Choe KJ, Yoo OJ et al. Methylation in the p53 promoter is a supplementary route to breast carcinogenesis: correlation between CpG methylation in the p53 promoter and the mutation of the p53 gene in the progression from ductal carcinoma in situ to invasive ductal carcinoma. *Lab Invest* 2001; 81(4): 573-9.
112. Kerlikowske, Molinaro A, Cha I, Ljung BM, Ernster VL, Stewart K et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(22): 1692-702
113. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *Natl Cancer Inst* 2010; 102(9): 627-37
114. Kitchen PR, Cawson JN, Moore SE, Hill PA, Barbetti TM, Wilkins PA et al. Margins and outcome of screen-detected breast cancer with extensive in situ component. *ANZ J Surg* 2006; 76(7): 591-5.
115. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7(9): 636-42.

116. Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer among Finnish airline cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005; 62(7): 488-93.
117. Krishnamurthy S, Cristofanilli M, Singh B, Reuben J, Gao H, Cohen EN et al. Detection of minimal residual disease in blood and bone marrow in early stage breast cancer. *Cancer* 2010; 116(14): 3330-7.
118. Kristek J, Dmitrović B, Kurbel S, Sakić K, Krajinović Z, Blazicević V et al. Tumor growth fraction, expression of estrogen and progesterone receptors, p53, bcl-2 and cathepsin D activity in primary ductal invasive breast carcinoma and their axillary lymph node metastases. *Coll Antropol* 2007; 31(4): 1043-7.
119. Kulka J. Pathological aspects of in situ carcinoma/intraepithelial neoplasia of the breast. *Orv Hetil* 2010; 151(2): 45-53
120. Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: Should it be excised? *Hum Pathol* 2007; 38(1): 35-41.
121. López-Menéndez M. Carcinoma micropapilar infiltrante de mama. Variable histológica de factor pronóstico [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2008.
122. Lannin DR, Mathews HF, Mitchell J, Swanson MS, Edwards MS. Influence of socioeconomic and cultural factors on racial differences in late-stage presentation of breast cancer. *JAMA* 1998; 82: 1310-8
123. Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, Macdonald H, Sanghavi P, Epstein M et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Am J Surg* 2006; 192(4): 416-9.

124. Lew JQ, Freedman ND, Leitzmann MF, Brinton LA, Hoover RN, Hollenbeck AR et al. Alcohol and risk of breast cancer by histologic type and hormone receptor status in postmenopausal women: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170(3): 308-17.
125. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 2006; 106(10): 2104-12
126. Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D et al. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(18): 1422-31.
127. Liao N, Zhang GC, Liu YH, Li XR, Yao M, Xu FP et al. HER2-positive status is an independent predictor for coexisting invasion of ductal carcinoma in situ of the breast presenting extensive DCIS component. *Pathol Res Pract* 2011; 207(1): 1-7.
128. Lippman ME. Harrison. *Principios de medicina interna*. 17a Ed .p. 563.
129. Lodato RF, Maguire HC Jr, Greene MI, Weiner DB, Livolsi VA. Immunohistochemical evaluation of c-erbB-2 oncogene expression in ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast. *Mod Pathol* 1990; 3: 449-54.
130. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: 1016.

131. Lytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113(1): 65-73.
132. Magge B, Swindell R, Harris M, Barnerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: Results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39: 223-7
133. Magnusson C, Wedren S, Rosenberg LU. Cigarette smoking and breast cancer risk: a population based study in Sweden. *Br J Cancer* 2007; 97(9): 1287-90.
134. Malafa M, Chaudhuri B, Thomford NR, Chadhuri PK. Estrogen receptors in ductal carcinoma in situ of the breast. *Am Surg* 1990; 56: 436-9.
135. Mao L, Yuan L, Slakey LM, Jones FE, Burow ME, Hill SM. Inhibition of breast cancer cell invasion by melatonin is mediated through regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Breast Cancer Res* 2010; 12(6): 107.
136. Marco V. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte II. Factores inmunohistoquímicos. *Rev Senol Patol Mam* 2008; 21(5): 198-203.
137. Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and cancer: the Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(19): 1446-57.
138. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1): 201.

139. Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised, multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1998; 34: 58-65
140. McElroy JA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Anderson HA, Trentham-Dietz A, Hampton JM et al. Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United states. *J Occup Environ Med* 2007; 49(3): 266-74.
141. McCready DR, Chapman JA, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, Fish EB et al. Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(6): 416-26.
142. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates RJ, Adams-Campbell LL et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in post-menopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003; 290(10): 1331-6
143. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239-47.
144. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666-76.
145. Millis RR, Ryder K, Fentiman IS. Ductal in situ component and prognosis in invasive mammary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84(2): 197-8.

146. Moulis S, Sgroi DC. Re-evaluating early breast neoplasia. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1): 302.
147. MSC (Ministerio de Sanidad y Consumo). La situación del cáncer en España. Centro Nacional de Epidemiología. Área de epidemiología ambiental y cáncer. Instituto de salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.p. 23-59.
148. Muggerud AA, Hallett M, Johnsen H, Kleivi K, Zhou W, Tahmasebpour S et al. Molecular diversity in ductal carcinoma in situ (DCIS) and early invasive breast cancer. *Mol Oncol* 2010; 4(4): 357-68.
149. Musolino A, Bella MA, Bortesi B, Michiara M, Naldi N, Zanelli P et al. BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: A population-based study. *The Breast* 2007; 16(3): 280-92.
150. Mylonas I, Makovitzky J, Jeschke U, Briese V, Friese K, Gerber B. Expression of Her2/neu, steroid receptors (ER and PR), Ki67 and p53 in invasive mammary ductal carcinoma associated with ductal carcinoma In Situ (DCIS) Versus invasive breast cancer alone. *Anticancer Res* 2005; 25(3A): 1719-23.
151. National Cancer Institute. The TAILORx Breast Cancer Trial; 2007. Available at: www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx
152. Ng AK, Travis LB. Radiation therapy and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(10): 1121-8.
153. Nyante SJ, Gammon MD, Malone KE, Daling JR, Brinton LA. The association between oral contraceptive use and lobular and ductal breast cancer in young women. *Int J Cancer* 2008; 122(4): 936-41.

154. O'Malley FP, Pinder SE. Breast Pathology. 1st Ed: Philadelphia; 2006.
155. Olopade OI, Grushko TA, Nanda R, Huo D. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. Clin Cancer Res 2008; 14(24): 7988-99.
156. Olson JE, Vachon CM, Vierkant RA, Sweeney C, Limburg PJ, Cerhan JR et al. Pre-pregnancy exposure to cigarette smoking and subsequent risk of postmenopausal breast cancer. Mayo Clin Proc 2007; 80(11): 1423-8.
157. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative patients. N Engl J Med 2004; 351: 2817-26.
158. Page DL, Dupont WD. Premalignant conditions and markers of elevated risk in the breast and their management. Surg Clin N Amer 1990; 70: 831-51
159. Park BW, Kim SI, Kim EK, Yang WI, Lee KS. Impact of patient age on the outcome of primary breast carcinoma. J Surg Oncol 2002; 80(1): 12-8.
160. Park SY, Kwon HJ, Lee HE, Ryu HS, Kim SW, Kim JH et al. Promoter CpG island hypermethylation during breast cancer progression. Virchows Arch 2011; 458(1): 73-84.
161. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, Yiannou P, Keramopoulos D, Louvrou N et al. The assessment of angiogenesis and fibroblastic stromagenesis in hyperplastic and pre-invasive breast lesions. BMC Cancer 2008; 8: 88.

162. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Chollet P, Cayre A, Mouret-Reynier MA et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008; 13(12): 1235-45.
163. Pérez Lacasta MJ, Gregori Gomis A, Carles Lavila M, Gispert Magarolas R, Martínez Alonso M, VilaprinYO Terré E et al. The evolution of breast cancer mortality and the dissemination of mammography in Catalonia: an analysis by health region. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84(6): 691-703.
164. Perou C, Sorlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human tumors. *Nature* 2000; 406: 747-52
165. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(2): 333-8.
166. Poller DN, Galea M, Pearson D, Bell J, Gullick WJ, Elston CW et al. Nuclear and flow cytometric characteristics associated with overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 20: 3-10.
167. Polyak K. On the birth of breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1552(1): 1-13
168. Polyak K. Molecular alterations in ductal carcinoma in situ of the breast. *Curr Opin Oncol* 2002; 14(1): 92-6

169. Porter D, Lahti-Domenici J, Keshaviah A, Bae YK, Argani P, Marks J. Molecular markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Mol Cancer Res* 2003; 1(5): 362-75.
170. Pritchard K, Messersmith H, Elavathil L, Trudeau M, O'Malley F, Dhesy-Thind B. HER2 and Topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 736-44.
171. Pukkala E, Kesminiene A, Polyakov S, Ryzhov A, Drozdovitch V, Kovgan LN et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006; 119: 651-8.
172. Reuning U, Sperl S, Kopitz C, Kessler H, Krüger A, Schmitt M et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): development of antagonists of uPA/uPAR interaction and their effects in vitro and in vivo. *Curr Pharm Des* 2003; 9(19): 1529-43.
173. Romer J, Nielsen BS, Ploug M. The urokinase receptor as a potential target in cancer therapy. *Curr Pharm Des* 2004; 10(19): 2359-76.
174. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673-84.
175. Rosen PP. Rosen's breast pathology. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia; 2009.
176. Roses RE, Paulson EC, Sharma A, Schueller JE, Nisenbaum H, Weinstein S et al. HER-2/neu overexpression as a predictor for the transition from in situ to invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(5): 1386-9.

177. Rossner P Jr, Gammon MD, Zhang YJ, Terry MB, Hibshoosh H, Memeo L et al. Mutations in p53, p53 protein overexpression and breast cancer survival. *J Cell Mol Med* 2009; 13(9B): 3847-57.
178. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.
179. Saadai P, Moezzi M, Menes T. Preoperative and intraoperative predictors of positive margins after breast-conserving surgery: a retrospective review. *Breast Cancer* 2011; 18(3): 221-5.
180. Sáez A, Andreu FJ, Seguí MA, Baré ML, Fernández S, Dinarés C et al. HER-2 gene amplification by chromogenic in situ hybridization (CISH) compared with fluorescence in situ hybridization (FISH) in breast cancer-A study of two hundred cases. *Breast* 2006; 15: 519-27.
181. Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnonne H, Daraï E, Uzan S. Ductal carcinoma in situ: value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2006; 94(5): 426-30.
182. Salhab M, Mokbel K. Breast cancer risk in flight attendants: an update. *Int J Fertil Womens Med* 2006; 51(5): 205-7.
183. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Esteve J, Gatta G, Micheli A et al. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and coun-try. The EURO CARE Working Group. *Int J Cancer* 1998; 77 (5): 679-683.

184. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO, Carstensen MH, Löning T, Roder C et al. One-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch* 2009; 454(2): 203-10.
185. Schorr MC, Pedrini JL, Savaris RF, Zettler CG. Are the pure in situ breast ductal carcinomas and those associated with invasive carcinoma the same? *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18(1): 51-4.
186. Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, Wobbes T. Magnetic resonance imaging in size assessment of invasive breast carcinoma with an extensive intraductal component. *BMC Med Imaging* 2009; 9: 5.
187. Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, Eichelbaum M et al. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res* 2010; 16(17): 4468-77.
188. Shin SJ, Simpson PT, Da Silva L, Jayanthan J, Reid L, Lakhani SR et al. Molecular evidence for progression of microglandular adenosis (MGA) to invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(4): 496-504
189. Simpson PT, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Breast pathology: beyond morphology. *Semin Diagn Pathol* 2010; 27(1): 91-6
190. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3628-36.
191. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. TNM classification of malignant tumors. 6TH Ed. John Wiley & Sons, New York; 2002.p.131-41.

192. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Haffty B, Strom EA et al. Salvage treatment for local or local-regional recurrence after initial breast conservation treatment with radiation for ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer* 2005; 41(12): 1715-23.
193. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005; 103(6): 1137-46.
194. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10869-74.
195. Sudarshan M, Meguerditchian AN, Mesurolle B, Meterissian S. Flat epithelial atypia of the breast: characteristics and behaviors. *Am J Surg* 2011; 201(2): 245-50.
196. Sundararajan S, Tohno E, Kamma H, Ueno E, Minami M. Detection of intraductal component around invasive breast cancer using ultrasound: correlation with MRI and histopathological findings. *Radiat Med* 2006; 24: 108-14.
197. Sweeney C, Giuliano AR, Baumgartner KB, Byers T, Herrick JS, Edwards SL. Oral, injected and implanted contraceptives and breast cancer risk among U.S. Hispanic and non-Hispanic white women. *Int J Cancer* 2007; 121(11): 2517-23.
198. Tada K, Ogiya A, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Miyagi Y et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 6.

199. Tamimi RM, Baer HJ, Marotti J, Galan M, Galaburda L, Fu Y et al. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008; 10(4): 67.
200. Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch* 2001; 438: 221-7.
201. Tavassoli FA. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(3): 116-7.
202. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the breast and female genital organs. WHO classification of the tumours. IARC press: Lyon, 2003.
203. Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(6): 451-62.
204. Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thonsen BL, Overvad K et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007; 18(4): 361-73.
205. Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer* 2007; 110(11): 2551-60.
206. Tresserra F, Fargas F, Martínez MA, Ara C, Izquierdo M, Fábregas R. Hiperplasia intraductal atípica o carcinoma intraductal grado 1 vs. DIN1c. *Rev Senol Patol Mam* 2009; 22(4): 133-136

207. Tresserra F, Martínez MA. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte I. Factores morfológicos. *Rev Senol Patol Mam* 2008; 21: 170-174
208. Tresserra F, Grasses PJ, Garrido M. Lesiones hiperplásicas y preinvasivas precursoras del cáncer de mama: desde la epiteliosis hasta la neoplasia ductal intraepitelial. *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19: 162-164
209. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13(16): 4807-16.
210. Tyndall JD, Kelso MJ, Clingan P, Ranson M. Peptides and small molecules targeting the plasminogen activation system: towards prophylactic antimetastasis drugs for breast cancer. *Recent Patents Anticancer Drug Discov* 2008; 3(1): 1-13.
211. Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, Georgoulas V, Mavroudis D, Mauri D. Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(1): 1-7.
212. Van de Vijver M, Yudong D, Van't Veer L, Dai H, Hart A, Voskuil D et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N eng J Med* 2002; 347: 1999-2009.
213. Van de Vijver MJ. Biological variables and prognosis of DCIS. *Breast* 2005; 14(6): 509-19.

214. Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, Broekman JM, Rutten MJ, Bosscha K. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(6): 631-5.
215. Viacava P, Naccarato AG, Bocci G, Fanelli G, Aretini P, Lonobile A et al. Angiogenesis and VEGF expression in pre-invasive lesions of the human breast. *J Pathol* 2004; 204(2): 140-6.
216. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008; 26(34): 5569-75.
217. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a metaanalysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153.
218. Vidal Lancis C, Martínez-Sánchez JM, Mateos Mazón M, Peris Tuser M. Mortalidad por cáncer de mama: Evolución en España y sus Comunidades Autónomas durante el período 1980-2005. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 53-59
219. Vincent-Salomon A, Bidard FC, Pierga JY. Bone marrow micrometastasis in breast cancer: review of detection methods, prognostic impact and biological issues. *J Clin Pathol* 2008; 61(5): 570-6..
220. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(3): 170-8.

221. Virnig BA, Shamliyan T, Tuttle TM, Kane RL, Wilt TJ. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009; 185: 1-549.
222. Visscher DW, Sarkar FH, Crissman JD. Correlation of DNA ploidy with c-erbB-2 expression in preinvasive and invasive breast tumors. *Anal Quant Cytol Histol* 1991; 13: 418-24.
223. Voguel VG. Breast cancer risk factors and preventive approaches to breast cancer. En: cancer in women. Kavanagh JJ, Singletary SE, Einhorn N, De Petrillo AD. Massachusetts: Blackwell Science Inc.; 1998 .p. 58-91
224. Von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, Loibl S, Blohmer JU, Eidtmann H et al. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008; 10(2): 30.
225. Von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margin is enough? *J Surg Oncol* 2008; 98(8): 585-7.
226. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of Re-excision among Women Undergoing Breast-Conserving Surgery for Cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1297-303.
227. Walker RA, Jones JL, Chappell S, Walsh T, Shaw JA. Molecular pathology of breast cancer and its application to clinical management. *Cancer Metast Rev* 1997; 16: 5-27.

228. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB et al. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(6): 478-88.
229. Wertheimer MD, Costanza ME, Dodson TF, D'Orsi C, Pastides H, Zapka JG. Increasing the effort toward breast cancer detection. *JAMA* 1986; 255: 1311.
230. Wiechmann L, Kuerer HM. The molecular journey from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. *Cancer* 2008; 112(10): 2130-42
231. Wolf A, Hammond M, Schwartz J, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45.
232. Wong H, Lau S, Yau T, Cheung P, Epstein RJ. Presence of an in situ component is associated with reduced biological aggressiveness of size-matched invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2010; 102(9): 1391-6.
233. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3244-8.
234. Xercavins J, Salicru S, Sabadell MD. Cancer de mama I. Epidemiología y factores de riesgo. En: Cabero L. *Tratado de Obstetricia y Ginecología y medicina de la Reproducción*. 1ª ed. Barcelona: Editorial Panamericana; 2004.p.1692-1702

235. Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J, Song S et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(1): 223-30.
236. Xu S, Wei B, Zhang H, Qing M, Bu H. Evidence of chromosomal alterations in pure usual ductal hyperplasia as a breast carcinoma precursor. *Oncol Rep* 2008; 19(6): 1469-75
237. Yang L, Jacobsen KH. A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17(10): 1635-45.
238. Zach O, Kasparu H, Wagner H, Krieger O, Lutz D. Prognostic value of tumor cell detection in peripheral blood of breast cancer patients. *Acta Med Austriaca Suppl* 2002; 59: 32-4.
239. Zapardiel I. Estudio inmunofluorométrico de la expresión del gen Bax en cáncer de mama [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; 2008.
240. Zapardiel I, Llorca J, Xercavins J, Schneider J. National survey of DCIS treatment in Spanish hospitals and Gynecologic Oncology Section, Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO). P245 St. Gallen 2011
241. Zaridze DG. Epidemiology, mechanisms of cancerogenesis and prevention of neoplasms. *Arkh Patol* 2002; 64(2): 53-61.
242. Zhang GJ, Kimijima I, Abe R, Kanno M, Katagata N, Hara K et al. Correlation between the expression of apoptosis-related bcl-2 and p53 oncoproteins and the carcinogenesis and progression of breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997; 3(12): 2329-35.

9. ANEXO



Afectación ganglionar en 454 casos con carcinoma ductal infiltrante de mama según el hallazgo de componente intraductal asociado

Pau Carabias-Meseguer,* Maite Cusidó-Gimferrer,* Ignacio Zapardiel-Gutiérrez,** Francesc Tresserra-Casas,* Rafael Fábregas-Xauradó,* Jordi Xercavins-Montoya***

Nivel de evidencia: II-1

RESUMEN

Antecedentes: existen estudios que han demostrado que el carcinoma ductal infiltrante de mama evoluciona a partir de lesiones precursoras o preinvasivas. Se acepta que el riesgo de padecer carcinoma ductal infiltrante aumenta ligeramente en las hiperplasias, pero sobre todo en los casos de hiperplasia atípica y carcinoma intraductal.

Objetivos: evaluar y comparar la afectación ganglionar del carcinoma ductal infiltrante con componente del carcinoma intraductal (grupo 1), con el carcinoma ductal infiltrante sin componente intraductal (grupo 2).

Material y método: estudio observacional y retrospectivo de 454 casos de carcinoma ductal infiltrante mamario. Se recogieron datos de las variables histopatológicas y se compararon los datos del grupo 1 con los del grupo 2.

Resultados: del total de casos, 176 (38.8%) mostraron afectación ganglionar; correspondieron 136 pacientes (39.5%) al grupo 1 y 40 pacientes (36.4%) al grupo 2. En el grupo 1, el subgrupo de carcinoma intraductal de alto grado tuvo afectación ganglionar mayor (82 casos, 55.4%), que el subgrupo de carcinoma intraductal con componente intraductal extenso, con afectación ganglionar en 84 casos (49.7%). Estos últimos fueron significativamente más que los casos del grupo 2 ($p = 0.003$ y $p = 0.028$, respectivamente). Además, el subgrupo de carcinoma ductal infiltrante con carcinoma intraductal sin necrosis tuvo afectación ganglionar (30 casos, 24%) significativamente menor ($p = 0.034$) que el grupo 2.

Conclusiones: en términos globales no parecen existir diferencias en la incidencia de metástasis ganglionares entre los carcinomas ductales infiltrantes con componente intraductal o sin él. Al clasificar los casos con componente intraductal, se observaron diferencias estadísticamente significativas relativas a la mayor incidencia de afectación ganglionar en los casos de carcinoma ductal infiltrante asociado con carcinoma intraductal de alto grado, o cuando existía componente intraductal extenso, y menor afectación en los de bajo grado sin necrosis. **Palabras clave:** carcinoma ductal infiltrante, carcinoma intraductal, afectación ganglionar.

ABSTRACT

Background: Studies have shown that breast infiltrating ductal carcinoma develops from precursor lesions or pre-invasive. It is accepted that the risk of invasive ductal carcinoma increased slightly in hyperplasia, but especially in cases of atypical hyperplasia and intraductal carcinoma.

Objectives: To evaluate and compare the nodal status between ductal breast cancer with *in situ* component (group 1) or without it (group 2).

Material and method: Descriptive and retrospective study that included 454 ductal breast cancers. Data concerning clinical and pathological variables was collected. All data was compared between both groups.

Results: Among all cases, 176 (38.8%) showed positive lymph nodes, 136 patients (39.5%) from group 1 and 40 cases (36.4%) from group 2. Among group 1 cases, high-grade subgroup showed higher positive lymph node rate (82 cases, 55.4%) than the extensive *in situ* carcinomas subgroup (84 cases, 49.7%). Both of them had a significant higher rate than group 2 cases ($p = 0.003$ y $p = 0.028$, respectively). Moreover, the low-grade *in situ* carcinomas without cellular necrosis had positive lymph nodes just in 30 cases (24%), significantly lower ($p = 0.034$) than group 2.

Conclusions: We did not find overall statistical differences between groups depending on *in situ* associated component. But when we analyzed *in situ* subgroups, we found differences with higher positive lymph node rate in high grade carcinomas and extensive *in situ*

carcinomas subgroups, while lower affectation rates were observed in low grade carcinomas (without cellular necrosis), compared to the group of breast cancers without *in situ* component associated.

Key words: ductal breast cancer, *in situ* carcinoma, nodal status.

RÉSUMÉ

Antécédents: des études ont démontré que le carcinome ductal infiltrant du sein évolue à partir de lésions précurseurs ou préinvasives. On accepte que le risque de souffrir carcinome ductal infiltrant augmente légèrement dans les hyperplasies, mais surtout dans les cas d'hyperplasie atypique et carcinome intraductal.

Objectifs: évaluer et comparer l'affection ganglionnaire du carcinome ductal infiltrant avec composante du carcinome intraductal (groupe 1) avec le carcinome ductal infiltrant sans composante intraductale (groupe 2).

Matériel et méthode: étude descriptive et rétrospective de 454 cas de carcinome ductal infiltrant du sein. On a réuni des données appartenant aux variables histopathologiques et on a fait la comparaison entre les données du groupe 1 et celles du groupe 2.

Résultats: du total de cas, 176 (38.8%) ont montré affection ganglionnaire; 136 patientes (39.5%) appartenait au groupe 1 et 40 patientes (36.4%) au groupe 2. Chez le groupe 1, le sous-groupe de carcinome intraductal de haut degré a eu affection ganglionnaire majeure (82 cas, 55.4%) à celle du sous-groupe de carcinome intraductal avec composante intraductale étendue, avec affection ganglionnaire dans 84 cas (49.7%). Ces derniers ont été plus nombreux que les cas du groupe 2 ($p = 0.003$ et $p = 0.028$, respectivement). En plus, le sous-groupe de carcinome ductal infiltrant avec carcinome intraductal sans nécrose a eu affection ganglionnaire (30 cas, 24%) significativement mineure ($p = 0.034$) à celle du groupe 2.

Conclusions: en général il ne semble pas qu'il existe des différences dans l'incidence de métastases ganglionnaires entre les carcinomes ductaux infiltrants avec composante intraductale ou sans elle. Au moment de classer les cas avec composante intraductale, on a observé des différences statistiquement significatives liées à la majeure incidence d'affection ganglionnaire dans les cas de carcinome ductal infiltrant associé avec carcinome intraductal de haut degré, ou lorsqu'il existait composante intraductale étendue, et mineure affection dans ceux de bas degré sans nécrose.

Mots-clés: carcinome ductal infiltrant, carcinome intraductal, affection ganglionnaire.

RESUMO

Antecedentes: Alguns estudos demonstraram que o carcinoma ductal infiltrante de mama evoluciona a partir de lesões pré-cursoras ou pré-invasivas. É aceita a hipótese de o risco de padecer de carcinoma ductal infiltrante aumenta ligeiramente as hiperplasias, sobre todo nos casos de hiperplasia atípica e carcinoma intraductal.

Objetivos: Avaliar e comparar a afetação ganglionar do carcinoma ductal infiltrante com componente do carcinoma intraductal (grupo 1), com o carcinoma ductal infiltrante sem componente intraductal (grupo 2).

Material e Método: Estudo descritivo e retrospectivo de 454 casos de carcinoma ductal infiltrante mamário. Foram coletados dados das variáveis histopatológicas e foram comparados os dados do grupo 1 com o grupo 2.

Resultados: Do total dos casos, 176 (38,8%) mostraram afetação ganglionar, corresponderam 136 pacientes (39,5%) do grupo 1 e 40 pacientes (36,4%) do grupo 2. No grupo 1, o subgrupo de carcinoma intraductal de alto grau teve afetação ganglionar maior em 82 casos, (55,4%), que o subgrupo de carcinoma intraductal com componente intraductal extenso, com afetação ganglionar em 84 casos (49,7%). Esses últimos foram significativamente mais que nos casos do grupo 2 ($p = 0,003$ e $p = 0,028$, respectivamente). Além disso, o subgrupo de carcinoma ductal infiltrante com carcinoma intraductal sem necrose teve afetação ganglionar em 30 casos (24%) significativamente menor ($p = 0,034$) que os do grupo 2.

Conclusões: Em termos globais não parece existir diferenças na incidência de metástases ganglionares entre os carcinoma ductais infiltrante com componente intraductal ou sem ele. Ao classificar os casos com componente intraductal, foram observadas diferenças estatisticamente significativas relativas à maior incidência de afetação ganglionar nos casos de carcinoma ductal infiltrante associado com carcinoma intraductal de alto grau, ou quando existia componente intraductal externo, e menor afetação nos de menor grau sem necrose.

Palavras-chave: Carcinoma ductal infiltrante, carcinoma intraductal, afetação ganglionar.

* Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España.

** Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España.

*** Servicio de Ginecología, Hospital Valle d'Hebron, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Ignacio Zapardiel Gutiérrez. Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina. Calle Maestro Vives 2, Madrid 28009, España.

Correo electrónico: ignaciozapardiel@hotmail.com
Recibido: abril, 2010. Aceptado: octubre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Carabias-Meseguer P, Cusidó-Gimferrer M, Zapardiel-Gutiérrez I, Tresserra-Casas F y col. Afec-tación ganglionar en 454 casos con carcinoma ductal infiltrante de mama según el hallazgo de componente intraductal asociado. Ginecol Obstet Mex 2011;79(1):5-10.

www.nietoeditores.com.mx

Diversos estudios han demostrado que el carcinoma ductal infiltrante de mama evoluciona a partir de lesiones precursoras o preinvasivas. Se acepta que el riesgo de padecer carcinoma ductal infiltrante aumenta ligeramente en las hiperplasias, pero sobre todo en los casos de hiperplasia atípica y carcinoma intraductal.¹

A pesar de los riesgos relativos de cada lesión precursora concreta, es fundamental el diagnóstico correcto y el seguimiento exhaustivo porque la edad de aparición de este tipo de lesiones en la población general es, tan sólo, de cinco años antes que la del cáncer infiltrante; se desconocen los mecanismos específicos de progresión de una a otra.²

Mientras que el diagnóstico de carcinoma intraductal está bien definido anatómo-patológicamente, el reconocimiento de esta lesión en la mama es complejo debido a la heterogeneidad de su expresión anatómica y de su historia natural. Así, pues, definimos el carcinoma *in situ* intraductal como la lesión precursora o preinvasiva que está limitada por la membrana basal y que, por tanto, no infiltra el estroma y no ha alcanzado los vasos, por lo que todavía no se ha diseminado. En este grupo han surgido muchas clasificaciones, que tienen en cuenta: la diferenciación celular, las características del núcleo, el hallazgo de necrosis y el tamaño de la lesión; la mayor parte de estas clasificaciones coincide en reconocer tres categorías fundamentales: el carcinoma intraductal de bajo grado (puede diferenciarse la existencia de necrosis), de alto grado y con componente intraductal extenso.³

Aun así, sabemos que existen algunos casos de carcinoma ductal infiltrante en los que no puede demostrarse el carcinoma *in situ* y se considera que se origina *de novo*, sin lesiones previas preinvasivas. Esos casos están asociados con diferentes alteraciones genéticas y tienen distinta evolución a los primeros.⁴

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la afectación ganglionar del carcinoma ductal infiltrante con componente de carcinoma intraductal (grupo 1), con el carcinoma ductal infiltrante sin componente intraductal (grupo 2). Como objetivo secundario, comparamos otras variables clínico-patológicas entre los dos grupos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional y retrospectivo de todas las historias clínicas de nuestro centro, de pacientes con diagnóstico

anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante atendidas entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2002; se recogieron datos de 454 casos.

A todas las pacientes se les realizó una mamografía y una ecografía mamaria previa a la intervención quirúrgica que informó del tamaño, localización y cantidad de lesiones. También se les realizó la confirmación citológica de carcinoma ductal infiltrante.

Se recogieron todos los datos relativos al informe anatomopatológico posquirúrgico que indicó: grado de diferenciación del tumor, afectación ganglionar, existencia o no de carcinoma intraductal, grado de éste y su extensión.

Se obtuvieron datos acerca de la edad de las pacientes, tamaño del tumor, afectación ganglionar y cantidad de ganglios afectados, grado de diferenciación del tumor y existencia del carcinoma intraductal.

En caso de existir componente intraductal en el carcinoma ductal infiltrante, se estudió su grado de diferenciación, el hallazgo de necrosis y el del componente intraductal extenso.

Se definió el componente intraductal extenso como la aparición de carcinoma intraductal en más de 25% del área de la lesión infiltrante y, además, en la periferia de la misma, o lesiones predominantemente intraductales con pequeños focos de microinfiltración.

Para el análisis de los datos, los casos se dividieron en dos grupos: grupo 1, pacientes con carcinoma ductal infiltrante y componente de carcinoma intraductal asociado; y grupo 2, pacientes con carcinoma ductal infiltrante sin carcinoma intraductal asociado (110 casos, 23.9%).

La descripción de las variables cuantitativas se realizó con la media, desviación estándar y el rango. Las variables cualitativas se expresaron mediante la descripción de proporciones.

Para la comparación de algunas variables basales entre los dos grupos se usó la prueba *t* de Student para variables continuas entre grupos.

Para grupos de más de dos categorías se usó análisis de varianza.

El análisis de subgrupos se penalizó estadísticamente con la prueba post-hoc de Bonferroni. El análisis de variables cualitativas se realizó con la prueba de la χ^2 .

Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS 16.0. Se fijó el error α en 5% y todas las comparaciones estadísticas se analizaron bilateralmente.

RESULTADOS

De los 454 casos revisados de carcinoma ductal infiltrante, el grupo 1, con 344 pacientes (75.8%) tuvo una edad media de 50.6 ± 11.3 años (rango 61.9-39.3 años); mientras que el grupo 2, con 110 pacientes (24.2%), tuvo una edad media de 53.4 ± 13.2 años (rango 66.7-40.2 años).

En el grupo 1, a 179 pacientes (52%) se les realizó mastectomía radical, y a 165 pacientes (48%) se les practicó tumorectomía con linfadenectomía axilar. En el grupo 2 se realizaron 56 mastectomías (51%), frente a 54 cirugías conservadoras (49%). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la distribución de cirugías realizadas. La media de ganglios axilares obtenidos en las disecciones axilares fue de 15.6 ± 6.8 ganglios.

Grado de diferenciación del componente infiltrante

En el grupo 1 se encontraron 166 (48.2%) G1, 128 (37.3%) G2 y 50 (14.5%) G3; en comparación con el grupo 2 hubo 41 casos (37.3%) G1, 48 (43.6%) G2, 21 (19.1%) G3.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a estos grados de diferenciación histológica. En el grupo 1 se encontró necrosis tumoral en 75 casos (21.8%) y componente intraductal extenso en 53 casos (15.4%). En términos generales el tamaño medio de los tumores fue de 1.8 ± 1.1 cm (rango 0.7-2.9 cm). El grupo 1 tuvo un tamaño medio de 1.8 ± 1.1 cm (rango 0.7-2.9 cm), y el grupo 2 con tamaño medio tumoral de 1.8 ± 1.09 cm (rango 0.7-2.9 cm), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Del total de casos de carcinoma ductal infiltrante, 176 (38.8%) mostraron afectación ganglionar. En el grupo 1, 136 pacientes (39.5%) tenían metástasis ganglionares y en el grupo 2, 40 (36.4%). Las diferencias en este caso tampoco fueron estadísticamente significativas (Cuadro 1).

En un análisis complementario se comparó la afectación ganglionar en el grupo 2 con la afectación ganglionar de los distintos subgrupos histológicos de carcinoma intraductal hallados en el grupo 1 (Cuadro 2).

Con respecto a los casos de carcinoma ductal infiltrante con carcinomas intraductales de bajo grado, se dividieron a su vez en: a) subgrupo de carcinoma intraductal de bajo grado sin necrosis y afectación ganglionar en 30 casos (24%) y sin afectación ganglionar en 95 casos (76%), comparado con el grupo 2 de estudio que tuvo afectación

ganglionar en 40 casos (36.4%) y sin afectación en 70 (63.6%). Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p < 0.05$), con mayor afectación ganglionar en el grupo de carcinoma ductal infiltrante solo (grupo 2 de estudio); b) subgrupo de carcinoma intraductal de bajo grado con necrosis que tuvo afectación ganglionar en 26 casos (36.7%), al compararlo con el grupo 2 no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Los carcinomas ductales infiltrantes relacionados con el componente de carcinoma intraductal de alto grado tuvieron afectación ganglionar en 82 casos (55.4%); de igual modo que los anteriores, al compararlo con el grupo 2, encontramos diferencias estadísticamente significativas con mayor afectación ganglionar en el grupo de carcinoma intraductal de alto grado (subgrupo perteneciente al grupo 1 de casos de cáncer mamario).

El subgrupo de carcinoma intraductal con componente intraductal extenso tuvo afectación ganglionar en 84 casos (49.7%), mientras que los carcinomas ductales infiltrantes sin componente intraductal (grupo 2) la tuvieron en 40

Cuadro 1. Pacientes con carcinoma ductal infiltrante

Variables	Grupo 1 n = 344	Grupo 2 n = 110	p
Edad (años)	50.6 ± 11.3	53.4 ± 13.2	0.041
Tamaño (cm)	1.8 ± 1.1	1.8 ± 1.09	0.898
Grado histológico (%)			0.082
G1	166 (48.2)	41 (37.3)	
G2	128 (37.3)	48 (43.6)	
G3	50 (14.5)	21 (19.1)	
Afectación ganglionar (%)	136 (39.5)	40 (36.4)	0.576

p = significación estadística.

Cuadro 2. Afectación ganglionar según los tipos histológicos de carcinoma intraductal del grupo 1 comparado con el grupo 2

Grupo	Con afectación ganglionar	Sin afectación ganglionar	p
Grupo 2 (%)	40 (36.4)	70 (63.6)	
Grupo 1			
Bajo grado sin necrosis (%)	30 (24)	95 (76)	0.034
Bajo grado con necrosis (%)	25 (35.2)	46 (64.8)	0.942
Alto grado (%)	82 (55.4)	66 (44.6)	0.003
Componente extenso (%)	84 (49.7)	85 (50.3)	0.028

p = significación estadística.

casos (36.4%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con mayor afectación ganglionar en el grupo de carcinoma intraductal con componente intraductal extenso.

DISCUSIÓN

En el cáncer de mama la afectación ganglionar es aún el factor pronóstico más importante. En las pacientes con ganglios negativos, además de la edad en el momento del diagnóstico, existen ciertas características morfológicas del tumor (tamaño, tipo y grado histológico) que influirán en la evolución de la enfermedad.⁵

El carcinoma *in situ* que coexiste con un carcinoma infiltrante, generalmente ductal infiltrante, no parece tener un valor pronóstico independiente. Sin embargo, el estado del margen de resección puede implicar un riesgo mayor de recidiva local.^{6,7} En los casos que además exista componente intraductal extenso o alto grado de diferenciación, este riesgo es aún mayor.⁸

Se encontró una pequeña diferencia en cuanto a la edad de las pacientes en los dos grupos de estudio, aunque ésta es de tan sólo tres años mayor en el grupo 2 no se consideró clínicamente relevante, aunque estadísticamente lo sea. Con respecto al tamaño tumoral, el grado histológico y la afectación ganglionar global de los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que *a priori* estos grupos parecen comparables entre sí.

Quizá existe una proporción de tumores de bajo grado mayor en el grupo 1, sin ser las diferencias estadísticamente significativas, así como un ligero aumento de los tumores de grado intermedio en el grupo 2 con respecto a los del 1, pero sin relevancia estadística.

Cuando se subdividió el grupo 1 en subgrupos de análisis según el componente intraductal, se encontró mayor afectación ganglionar cuando había componente intraductal extenso en el grupo 1, por lo que podrían tener más recidivas sistémicas y, por tanto, peor pronóstico.

Con respecto al grado de diferenciación, los últimos estudios moleculares también dan importancia a éste, tanto del carcinoma ductal infiltrante como del carcinoma intraductal. Encuentran diferencias en la amplificación de distintos genes, dependiendo de si hay un bajo o alto grado de diferenciación. Este hecho podría abrir nuevos modelos para explicar la progresión del cáncer de mama. En nuestros datos vemos cómo es más agresivo el car-

cinoma ductal infiltrante con componente intraductal de alto grado y tiene mayor afectación ganglionar que el carcinoma ductal infiltrante *de novo*, al igual que en el estudio de Garami.⁹

Los análisis genético-moleculares están revolucionando nuestro entendimiento de las lesiones precursoras. El estudio molecular ha demostrado que la pérdida del gen 16q es la anomalía genética más frecuentemente encontrada en el carcinoma *in situ* de bajo grado, así como es raro encontrarla en el de alto grado. En el grupo de alto grado la anomalía más frecuente es la pérdida del 17p. También se han asociado ciertos genes con el riesgo de transición de carcinoma *in situ* a carcinoma invasivo como el Her2/Neu y el TP53.^{10,11} Se espera que las nuevas tecnologías moleculares, como los *microarrays* o el análisis seriado de la expresión genómica, podrán identificar tejido mamario con riesgo de desarrollar subtipos desfavorables de cáncer invasivo y, por tanto, poder obtener estrategias de prevención y tratamiento más específicos.^{12,13}

Así, pues, igual que indica la bibliografía, podemos pensar que el grupo 2 y el grupo 1 de bajo grado tendrían una etiopatogenia y evolución a carcinoma invasor de bajo grado comparables con el grupo 1 de alto grado o con componente intraductal, que evolucionaría a carcinoma invasor de alto grado.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias en la incidencia de metástasis ganglionares entre los carcinomas ductales infiltrantes asociados con carcinoma intraductal y sin carcinoma intraductal. Al estratificar los casos de carcinoma ductal infiltrante asociado con carcinoma intraductal, sí hubo diferencias estadísticamente significativas entre la afectación ganglionar del subgrupo del carcinoma ductal infiltrante asociado con carcinoma intraductal de bajo grado sin necrosis, que tiene menor afectación ganglionar que el carcinoma ductal infiltrante. En el carcinoma ductal infiltrante asociado con carcinoma intraductal de alto grado, junto con el de componente intraductal extenso, hubo mayor afectación ganglionar que en el carcinoma ductal infiltrante.

Se necesitan más estudios prospectivos a largo plazo para averiguar si la existencia de carcinoma intraductal en el carcinoma ductal infiltrante hace que se comporte diferente al carcinoma ductal infiltrante sin carcinoma

intraductal, en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

REFERENCIAS

1. Dupont WD, Anderson TJ, Rogers LW. Epithelial hyperplasia. In: Page DL, Anderson TJ, editors. *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987;p:120-158.
2. Tresserra F, Grasses PJ, Garrido M. Lesiones hiperplásicas y preinvasivas precursoras del cáncer de mama: desde la epiteliosis hasta la neoplasia ductal intraepitelial. *Rev Senología Patol Mam* 2006;19:162-164.
3. Connolly JL, Boyages J, Schnitt SJ, Recht A, et al. In situ carcinoma of the breast. *Annu Rev Med* 1989;40:173-180.
4. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Eng J Med* 1985;312:146-151.
5. Tresserra F, Martínez MA. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte I. Factores morfológicos. *Rev Senología Patol Mam* 2008;21:170-174.
6. Elling D, Vesper AS, Fiedler B, Martin H, Krockner J. Intraductal component in invasive breast cancer: analysis of 250 resected surgical. *Breast* 2001;10(5):405-410.
7. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1615-1620.
8. Dzierzanowski M, Melvilla KA, Barnes PJ, Macintosh RF, et al. Ductal carcinoma in situ in core biopsies containing invasive breast cancer correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins. *J Surg Oncol* 2005;90:71-78.
9. Garami Z, Sula K, Fulop B, Lukács G, Damjanovich L. Significance of the intraductal component in local recurrences after breast-conserving surgery. *Magy Seb* 2008;81(1):12-17.
10. Moulis S, Sgroi DC. Re-evaluating early breast neoplasia. *Breast Cancer Res* 2008;10:302.
11. O'Malley FP, Pinder SE. *Breast pathology*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2006.
12. Jeffrey SS, Pollack JR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: promise of new technologies in understanding pre-invasive breast lesions. *Breast Cancer Res* 2003;5(6):320-328.
13. Polyak K. On the birth of breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2001;1552(1):1-13.