

UNIVERSIDAD MÉDICA DE CIEGO DE ÁVILA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DR “JOSÉ ASSEF YARA”

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE

Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA.

TÍTULO: Factores histopronóstico en la supervivencia de las pacientes intervenidas con carcinoma ductal infiltrante de la mama.

AUTOR: Dra. Lidia Rosa Núñez Morgado.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

CIEGO DE ÁVILA, 2016

UNIVERSIDAD MÉDICA DE CIEGO DE ÁVILA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DR “JOSÉ ASSEF YARA”

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE

Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA.

TÍTULO: Factores histopronóstico en la supervivencia de las pacientes intervenidas con carcinoma ductal infiltrante de la mama.

Tesis en opción por el título de Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica.

AUTOR: Dra. Lidia Rosa Núñez Morgado.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

TUTOR: Dra. Esther Marina Estrada Espinosa.

Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesora Consultante.

Máster en Educación Médica Superior.

Asesora: Dra. Raquel Delgado Moya.

Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesora Asistente.

PENSAMIENTO

El objetivo de la medicina es prevenir la enfermedad y prolongar la vida, el ideal de la medicina es eliminar la necesidad de un médico.

William J Mayo.

DEDICATORIA

A mi hija, que es mi gran tesoro y fuente de inspiración.

A mis padres, por su ayuda incondicional, así como al resto de mi familia

AGRADECIMIENTOS

A mis profesoras: Dra. Esther, Dra. Adoración y Dra. Raquel, por su ayuda incondicional y por su ejemplaridad en todo sentido.

A mis compañeras de trabajo del departamento anatomía patológica por su dedicado y valioso apoyo en todo estos años de residencia.

A la Dra. Odalys, por la gran ayuda que me brindó para el análisis estadístico.

Y

A todas las personas que de una forma u otra contribuyeron en la realización de este trabajo.

MUCHAS GRACIAS

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de casos y controles en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Docente Dr. "Antonio Luaces Iraola", de Ciego de Ávila; con el objetivo determinar el comportamiento de los factores histopronóstico y su posible correlación con la supervivencia de las pacientes con el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de la mama en el período comprendido entre enero del 2002 a diciembre del 2011. El universo de estudio estuvo conformado por 303 pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama intervenida quirúrgicamente. Prevalcieron las mujeres del grupo de edad de 54-60 años con 104 casos, las fallecidas fueron 64, siendo la supervivencia en general elevada. El mayor número de pacientes presentó grado histológico II, el tamaño tumoral mayor de 10mm, las metástasis ganglionares y la invasión vasculo linfática, tuvieron significación desde el punto de vista estadístico a través de la prueba de χ^2 de Pearson demostrando asociación estadística con la supervivencia de las pacientes. La variable grado histológico no se considera un factor pronóstico porque el nivel de significación estadística fue superior a 0,5 y el índice pronóstico no tuvo asociación con la supervivencia.

Palabras claves: NEOPLASIAS DE LA MAMA, CARCINOMA DE MAMA, PRONÓSTICO, SUPERVIVENCIA.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO	5
MARCO TEÓRICO	6
MÉTODO	23
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES	34
RECOMENDACIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXOS	43

INTRODUCCIÓN

El cáncer mamario es una problemática creciente y desafiante para los servicios de salud a nivel mundial (1). Independientemente de ser considerado un tumor prevenible, continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en el mundo y la segunda causa de muerte en nuestro país por tumores malignos (2,3).

Cada año se diagnostican alrededor de 10 millones de casos de tumores malignos en hombres y mujeres en todo el mundo. De los casi 6 millones de tumores malignos que ocurrieron en las mujeres en el año 2007, el Cáncer de mama se ubicó en el primer lugar con 1,3 millones, 27% de ellos en países desarrollados y 19% en países en desarrollo. El incremento del número de casos nuevos entre 2002 y 2007 en los países en desarrollo fue dos veces mayor que el observado en los países desarrollados. Se registran cerca de 100 000 casos anuales con un incremento durante el período mencionado de 18%, con una variación desde 10% en El Caribe y hasta 21% en Centroamérica (4,5).

El aumento de incidencia de la enfermedad en estos últimos 20 años está relacionado con la modificación de algunos factores de riesgo, una mejor capacidad diagnóstica actual, con la introducción y la generalización de la mamografía de cribado, y cambios en la percepción del beneficio del diagnóstico precoz de la enfermedad por parte de las mujeres (6).

Datos ofrecidos por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que durante el año 2006, 191 410 mujeres recibieron un diagnóstico de cáncer de mama y 40 820 fallecieron (7).

El carcinoma mamario es un tumor raro antes de los 25 años y su frecuencia aumenta de forma continua con la edad, alcanzando la mayor incidencia en etapas avanzadas de la vida. Estudios realizados en las mujeres de los Estados Unidos con

el objetivo de demostrar la relación existente entre tumor de mama, edad actual e incremento del riesgo de padecerlo en intervalos de 10, 20 y 30 años, demostraron que las mujeres están más expuestas a esta enfermedad a medida que envejecen. En los grupos de edades estudiados el riesgo se incrementa paulatinamente siendo más llamativo en el grupo de pacientes con 60 años de edad, en el cual el riesgo se duplica cada 10 años. Esto significa que 3 ó 4 de cada 100 mujeres que hoy en día tienen 60 años de edad contraerán cáncer de mama para cuando lleguen a los 70 años. (8,9).

En Cuba el cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en la mujer. Cada año se diagnostican más de 1 600 casos nuevos. Durante el año 2015 en Cuba se reportaron un total de 1544 fallecimientos por tumor de mama, superior a la del año anterior en 3 casos. El análisis del comportamiento de esta patología desde el año 1970 hasta el 2014, revela un crecimiento constante (10,11).

La incidencia de cáncer de mama en Cuba, no es uniforme en todas las provincias, sin que estén bien establecidas las causas de estas diferencias. La provincia de Ciego de Ávila no está exenta de esta problemática. Un estudio epidemiológico de la mortalidad por cáncer en Ciego de Ávila en el año 2000, mostró una incidencia por cáncer de mama de un 14,1 %, otro estudio realizado en 2010, un 11,5 %. En el año 2015 la tasa de mortalidad fue de 27,4 con un total de 57 fallecidas con una tasa de incidencia de 41%, similares a los del año 2014, donde hubo un igual número de fallecidas. Nos encontramos ante un problema de la salud pública de gran magnitud, cuyo impacto alcanza no solo la paciente sino también la pareja, la familia y la sociedad (12-14).

Para un diagnóstico y tratamiento eficaz del cáncer de mama es necesario la existencia e interrelación de un grupo multidisciplinario que tienen en cuenta varios factores de vital importancia, como la heterogeneidad clínica, morfológica y molecular, datos clínicos, imagenológicos, el diagnóstico histopatológico, por

inmunohistoquímica (IHQ) y molecular (15). Lo que permite una evolución y el tratamiento personalizados de las pacientes con diagnósticos de cáncer de mama. Los factores pronósticos se deben diferenciar de los factores predictivos. Un factor pronóstico es cualquier medición utilizable en el momento de la cirugía que se correlaciona con el intervalo libre de enfermedad o supervivencia global en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico y como resultado es capaz de correlacionar con la historia natural de la enfermedad. En contraste, un factor predictivo es cualquier medición asociada con respuesta a un tratamiento dado.

El sistema de estadificación de American Joint Committee on Cancer (AJCC) incorpora los factores pronósticos principales:

1. Carcinoma invasor frente a enfermedad in situ.
2. Metástasis a distancia.
3. Metástasis ganglionares.
4. Tamaño tumoral.
5. Enfermedad localmente avanzada.
6. Carcinoma inflamatorio.

Además de los factores pronósticos principales usados por la AJCC, existen otros factores predictivos de la evolución, algunos de ellos dirigen terapias contra dianas moleculares particulares.

El estudio de la pieza quirúrgica es imprescindible para la determinación de los factores de histopronóstico. Un óptimo examen de la misma, incluido el estudio de los bordes de sección, el grado de diferenciación histológico, el tamaño tumoral, la invasión vascular y linfática, y la presencia de afectación axilar continúa siendo fundamental para predecir la evolución de las mujeres con cáncer de mama, cuando estos factores están presentes con una mayor positividad son indicadores de mal pronóstico (14, 1,2).

Dada la importancia de comprobar la efectividad de los indicadores de histopronóstico que se establecen mediante el estudio anatomopatológico, se decidió

desarrollar este trabajo para determinar la posible asociación entre los factores histopronóstico y la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante, para así contribuir al perfeccionamiento en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Pueden los factores pronósticos establecidos mediante estudio anatomopatológico estar asociados a la supervivencia de las pacientes afectadas por carcinoma ductal infiltrante de la mama?

HIPÓTESIS.

La identificación de los factores histopronóstico en las pacientes afectadas por el carcinoma ductal infiltrante de la mama permitiría predecir la supervivencia global de las mismas.

OBJETIVO

Objetivo General

Identificar la posible asociación entre los factores de histopronóstico y la supervivencia de las pacientes con carcinoma ductal infiltrante de la mama intervenida en el Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Objetivos Específicos

- 1) Caracterizar las pacientes en relación a: edad, supervivientes y fallecidas.
- 2) Describir los factores de histopronóstico en relación con la supervivencia de los pacientes.
- 3) Evaluar posible asociación entre la supervivencia de las pacientes y los factores de histopronóstico: invasión vásculo linfática, tamaño tumoral, grado histológico, ganglios metastásicos e índice pronóstico.

MARCO TEÓRICO

Conceptualización

Los carcinomas de mama se originan en células en la unidad lobulillar de conductos terminales, que son las glándulas productoras de leche, o en los conductos que son las vías que transportan la leche desde los lobulillos hasta el pezón, más del 95% son adenocarcinomas divididos en carcinoma in situ y carcinomas invasivos. El término de carcinoma in situ se refiere a una proliferación neoplásicas limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal. El carcinoma infiltrante ha penetrado el estroma a través de la membrana basal, por lo que las células pueden invadir la vascularización y por tanto alcanzar los ganglios regionales y sitios distantes (16, 17).

Se sabe que del 5 al 10 % de todos los tipos de cáncer se asocian a factores hereditarios, transmitidos a través de alteraciones cromosómicas y el resto acontece de forma esporádica asociado a factores genéticos y ambientales (18).

Factores de riesgo

En las diferentes bibliografías revisadas se encuentran una serie de factores de riesgo que predisponen a padecer la enfermedad los cuales se dividen en:

Factores de riesgo no modificables (19)

- ✓ Edad y sexo, el riesgo de cáncer de mama aumenta a medida que la mujer envejece, la mayoría de los casos de cáncer avanzado se encuentran en mujeres de más de 50 años. Es muy raro antes de los 25 años.
- ✓ Antecedentes familiares de cáncer de mama, el riesgo es más alto cuando hay un familiar cercano que haya padecido este tipo de cáncer.
- ✓ Genes, los defectos más comunes se encuentran en los genes BRCA1 y BRCA2, estos genes normalmente producen proteínas que lo protegen del cáncer. Si uno de los padres le transmite un gen defectuoso, tendrá un mayor riesgo de presentar cáncer de mama.

- ✓ Ciclo menstrual, las mujeres que iniciaron tempranamente sus períodos menstruales (antes de los 12 años) o llegaron a la menopausia tarde (después de los 55 años) tienen un mayor riesgo de cáncer de mama.

Otros factores de riesgo son los modificables. (19)

- ✓ Consumo de alcohol, el consumo de más de 1 o 2 vasos al día de alcohol puede incrementar el riesgo de cáncer de mama.
- ✓ Parto, las mujeres que nunca han tenido hijos o que los tuvieron después de los 30 años, tienen mayor riesgo.
- ✓ Dietilestilbestrol (DES), las mujeres que tomaron DES pueden tener mayor riesgo de sufrir cáncer de mama después de los 40 años
- ✓ Hormonoterapia, el tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico aumenta el riesgo de cáncer de mama entre 1,2 y 1,7 veces.
- ✓ Obesidad, el riesgo está disminuido en las menores de 40 años, en contraste aumenta en las mujeres obesas posmenopáusicas, lo que se atribuye a la síntesis de estrógenos en los depósitos grasos.
- ✓ Radiación, la exposición a radiaciones a edades tempranas para tratamiento de cáncer del área del tórax, tiene riesgo muy alto de padecer cáncer de mama.

Métodos y técnicas para el diagnóstico.

En la actualidad los métodos auxiliares de mayor utilidad para el diagnóstico del carcinoma de mama son imagenológicos y anatomopatológicos (20).

Entre los imagenológicos:

- -Mamografía para el pesquisaje del cáncer de mama o ayudar a identificar la tumoración o protuberancia mamaria en mayores de 35 años o en mujeres entre 30 y 35 años si tiene antecedentes patológicos familiares de cáncer de mama.
- Ecografía de las mamas para mostrar si la tumoración es sólida o líquida o bien ante una anomalía palpable cuando el estudio mamográfico sea negativo. Es la prueba de elección inicial en menores de 35 años.

- Tomografía computarizada para ver si el cáncer sea diseminado por fuera de la mama
- Resonancia magnética de las mamas para ayudar a identificar mejor la tumoración mamaria o evaluar un cambio anormal en una mamografía, generalmente tras un estudio inicial positivo ante la sospecha de multicentricidad o bilateralidad.
- Tomografía por emisión de positrones para verificar si el cáncer se ha diseminado.

Entre los anatomopatológicos:

- Biopsia de mama, usando métodos como biopsia aspirativa, guiada por ecografía, estereotaxica o abierta. La BAAF es un método de diagnóstico que se utiliza para obtener el material citológico (celular), esta se utilizó por primera vez en 1847 por Kun, quien la describió como un nuevo instrumento para el diagnóstico de tumores subcutáneos (21). En 1933, Steward describe la experiencia del Hospital Memorial de Nueva York con 2 500 tumores analizados, destacando cinco puntos que deben ser considerados para obtener buenos resultados:

- 1) Énfasis en la técnica por aspiración y preparación de la muestra,
- 2) Correlación clínica,
- 3) Comparar la citología con la histología convencional,
- 4) Comparación del patrón y detalle citológico
- 5) Atención sobre las limitaciones del método.

- Biopsia con aguja de corte
- Con el fin de mejorar el desempeño de las pruebas diagnósticas en las lesiones palpables de mama, en 1977 Davies propone la toma de muestras por punción con aguja gruesa, que permite la obtención de un cilindro de tejido (Trucut). Para la realización de esta técnica es necesario tener habilidad y conocimiento de la misma, requiriendo que se lleve a cabo por un médico

especialista. La ventaja del Trucut radica en que se trata de un método mínimamente invasivo y confiable para diagnosticar el cáncer de mama, además permite establecer si se trata de un carcinoma in situ o invasor y clasificarlo (21).

- Biopsia de ganglio linfático centinela para verificar si el cáncer se ha diseminado a ganglios linfáticos.
- La mamografía, la ecografía y la resonancia magnética permiten un diagnóstico de lesiones tumorales de pequeño tamaño. Los estudios anatomopatológicos permiten el diagnóstico definitivo y contribuyen a establecer el pronóstico.

Diagnóstico anatomopatológico.

El carcinoma invasor se presenta casi siempre como una masa palpable, los tumores palpables se asocian a metástasis ganglionares axilares en más del 50% de las pacientes, las masas de gran tamaño pueden estar fijas a pared del tórax o causar retracciones de la piel cuando el tumor afecta la porción central de la mama provoca retracción del pezón. Las afectaciones de los linfáticos pueden ser tan marcadas como para bloquear la piel del área drenada causando linfedema y engrosamiento cutáneo lo que se conoce como piel de naranja (17).

El término de carcinoma inflamatorio se reserva para los tumores que presentan una mama eritematosa tumefacta. Ese aspecto macroscópico está dado por la invasión externa y obstrucción de los linfáticos dérmicos por las células tumorales, el carcinoma subyacente suele causar infiltración difusa y en casos típicos no forma masa palpable discreta lo que puede conducir a confusión con un proceso inflamatorio y retrasar el diagnóstico (17).

El tipo histológico se establece a través de la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud:

1.- No invasores:

- Carcinoma intraductal.
- Carcinoma lobulillar in situ.

2.- Invasores:

- Carcinoma ductal infiltrante (sin otra especificación).
- Carcinoma lobulillar infiltrante.
- Carcinoma tubular.
- Carcinoma mucinoso.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma papilar.
- Carcinoma metaplásico (17).

El carcinoma ductal infiltrante a la palpación, pueden presentar una fijación de carácter infiltrativo a las estructuras adyacentes con fijación a la pared costal o retracción de la piel y el pezón.

Al examen macroscópico, estos tumores tienen un diámetro promedio de 1 a 2 cm, raramente superan los 5 cm. Son firmes o duros y tienen un borde irregular. El corte o el raspado en los casos típicos producen un sonido arenoso por la existencia de pequeños focos centrales puntiformes o hileras de estroma con elastosis de color blanco yesoso y focos pequeños ocasionales de calcificación. Histológicamente los carcinomas bien diferenciados muestran formación de túbulos prominentes, núcleos redondos pequeños y raras figuras mitóticas. Los carcinomas moderadamente diferenciados pueden tener túbulos pero también contienen grupos celulares sólidos o células infiltrantes aisladas. Estos tumores tienen un grado mayor de pleomorfismo nuclear y contienen figuras mitóticas. Los carcinomas poco diferenciados invaden muchas veces como nidos irregulares o láminas sólidas de células con núcleos

irregulares agrandados. Son frecuentes una tasa de proliferación alta y áreas de necrosis tumoral (17).

Dentro de las variedades especiales de carcinoma ductal infiltrante, el carcinoma lobulillar invasor con un 5 a 10% de los casos es el de mayor frecuencia. Tienen gran importancia por las siguientes razones, es bilateral con mucha más frecuencia que otros subtipos histológicos y la probabilidad de cáncer de mama contralateral es aproximadamente de un 20%, suele ser multicéntrico dentro de la propia mama, a menudo presenta un patrón infiltrante difuso que hace difícil la detección del tumor primario y de sus metástasis tanto en la exploración física como el estudio radiológico. En comparación con otros subtipos metastatiza con mayor frecuencia a las superficie serosas, el ovario, el útero y la médula ósea y el líquido cefalorraquídeo. Pueden ser bien o moderadamente diferenciados se comporta de la siguiente forma diploides, RE positivos, asociados a carcinoma lobulillar in situ, la sobre expresión HER2/neu es muy rara y la expresión genética es de tipo luminal. Los poco diferenciados son aneuploides, receptores hormonales negativos, HER2/neu positivos y el pronóstico es similar al carcinoma ductal (17).

El carcinoma medular ocupa de un 1 a 5% de todos los carcinomas de mama se observa en mujeres de edad media presenta un pronóstico ligeramente mejor que el carcinoma ductal convencional a pesar de su abundancia de factores pronósticos desfavorables, como el elevado grado nuclear, la aneuploidía la ausencia de receptores hormonales y la elevada tasa de proliferación HER2/neu negativa y la metástasis a ganglios linfáticos es infrecuente. (17,1)

También con una frecuencia similar encontramos el carcinoma coloide con 1 a 6% de los casos, este es más frecuente en mujeres de edad avanzada y crece lentamente en el transcurso de los años, se caracteriza por ser diploides, bien o moderadamente diferenciados la mayor parte son receptores hormonales positivos y se observan metástasis a ganglios linfáticos en un menos de un 20% de los casos (17,1).

El carcinoma tubular representa tan solo un 2% de los casos con diagnóstico de cáncer de mama, generalmente su tamaño es menor a 1 cm y aparece en mujeres alrededor de los 50 años, son multifocales dentro de la misma mama, pueden ser bilaterales de un 9 a 36 %, más de un 95% de los casos son diploides y presentan receptores hormonales positivos, HER2/neu negativos las metástasis axilares son poco frecuentes por lo que son de un buen pronóstico (17,1).

El carcinoma papilar infiltrante que es infrecuente, representa menos del 1% de los casos con cáncer de mama, se caracterizan por ser RE negativos, HER2/neu positivos las metástasis a ganglios linfáticos son frecuentes y de pronóstico desfavorable (17,1).

Carcinoma metaplásico es una variedad de tipo muy raro de cáncer de mama (menor de 1% de los casos) como carcinoma productor de matriz, carcinoma escamoso y carcinoma con un componente fusocelular son RE RP HER2/neu (triple negativos). Expresan con frecuencia proteínas mioepiteliales y parecen estar relacionados con los carcinomas similares de células basales, la metástasis a ganglios linfáticos son infrecuentes pero el pronóstico es desfavorable (17,1).

Factores pronósticos

La evolución de la mujeres con cáncer de mama varía ampliamente, muchas de las afectadas tienen esperanza de vida normal, mientras que otras solo tiene probabilidad del 10% de seguir vivas a los 5 años. El pronóstico está determinado por el examen anatomopatológico del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares, excepto las mujeres que presentan metástasis a distancia o carcinoma inflamatorio, en las que el pronóstico es desfavorable con independencia de otros hallazgos (17).

Para realizar una evaluación individual de cada paciente, concebir un programa terapéutico adecuado y predecir la evolución en el cáncer de mama se deben identificar un conjunto de factores pronósticos. Estos son parámetros medibles

utilizados en el momento de la cirugía que se correlacionan con el intervalo libre de enfermedad o la supervivencia global en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico y como resultado es capaz de correlacionarse con los antecedentes de la enfermedad. El mejor conocimiento del comportamiento tumoral y las nuevas técnicas histopatológicas han permitido definir diversos patrones de pronóstico en el cáncer de mama (16).

El sistema de estadificación de American Joint Committee on Cancer (AJCC) incorpora los factores pronósticos principales, indicadores más fuertes de muerte por cáncer de mama y se utiliza para dividir a las pacientes en cinco estadios (0 a IV) correlacionados con la supervivencia (17).

Factores pronósticos principales:

- 1) Carcinoma invasor frente a enfermedad in situ. Por definición el carcinoma in situ se limita al sistema ductal y no produce metástasis.
- 2) Metástasis a distancia.

Una vez que existen metástasis la curación es improbable aunque se pueden conseguir remisiones prolongadas y paliación sobre todo en las pacientes que responden al tratamiento hormonal .teniendo en cuenta la cronología y la localización de las metástasis (17).

- 3) Metástasis ganglionares.

Es el factor pronóstico más importante después de las metástasis a distancia, la evolución clínica carece de valor ya que pueden emitir resultados positivos falsos como ejemplo están los ganglios reactivos y los ganglios con metástasis microscópicas por lo que la biopsia es necesaria para la evaluación del estado ganglionar (17).

La tasa de supervivencia es del (70–80 %) a los 10 años en las pacientes sin afectación. (35 -40%) en las pacientes que presentan 3 ganglios afectados y solo de un (10-15%) cuando existen más de 10 ganglios positivos (17).

El estudio del ganglio centinela es usado en muchos centros para la evaluación de las pacientes de una forma menos agresiva sin la realización del vaciamiento ganglionar, otros autores las dividen en macro metástasis cuando miden más de 0,2 cm y micro metástasis cuando es inferior a los 0,2 cm (17).

Un (10-20%) de las pacientes sin afectación axilar en el futuro pueden presentar recidivas fuera de la mama y este mismo número fallece por cáncer de mama, esto está justificado por las metástasis de la cadena ganglionar de la mamaria interna y la vía hematogena. Otros estudios dan como el factor pronóstico más importante, las metástasis a ganglios linfáticos axilares (17).

Existen 3 expresiones diferentes de ganglios linfáticos axilares positivos:

- El número de ganglios linfáticos axilares positivos (1 a 3 ganglios) (de 4 a 9 ganglios) (10 o más).
- La afectación ganglionar en los diferentes niveles de Berg (I, II y III nivel).
- La proporción de ganglios linfáticos positivos (23).

Atendiendo al número de ganglios linfáticos axilares positivos, el trabajo del coreano Wong-Suk Lee demostró que la supervivencia a los 5 años en las pacientes que no tenían ganglios metastásicos fue de un 92 %, la supervivencia fue elevada. En las que tenían de 1 a 3 ganglios metastásicos, la supervivencia a 5 años disminuyó. Si tenían de 4 a 9 ganglios positivos la supervivencia a 5 años descendió a un 87 % y si poseían más de 10 ganglios metastásicos, la supervivencia era tan solo de un 83 %. Es conocido que la invasión de los ganglios linfáticos del vértice de la axila (nivel III de Berg) es de grave pronóstico y se asocia a una caída al 55 % de la supervivencia a los 5 años (23).

En la literatura revisada la rotura capsular y extensión extra capsular y la extensión de las metástasis a través de la cápsula de los ganglios afectados en un 70% de las pacientes con 4 o más ganglios metastásicos (24).

4) Tamaño tumoral.

Es el segundo factor pronóstico de interés, no es posible determinar el instante en que aparece la primera célula maligna, después de lo cual el tumor crece por división celular y la rapidez de desarrollo tumoral depende de la velocidad de duplicación. En un mayor tamaño tumoral, es más frecuente la invasión ganglionar axilar y a distancia (25).

Los tumores con tamaño menor de 1cm tienen tasas de supervivencia a los 10 años superior al 90% mientras que los que presentan un tamaño mayor a 2cm la tasa de supervivencia se reduce a un 77%(17).

Es importante reportar el tamaño del tumor de la forma más exacta posible, por lo que

- El tumor se debe medir cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación.
- El tamaño macroscópico y microscópico deben correlacionarse .En tumores con amplio componente in situ, solo se tomará como tamaño del componente invasor, el cual se debe medir durante el examen microscópico.
- Cuando se encuentren dos o más tumores estos se deben reportar por separado.

5) Enfermedad localmente avanzada.

Los carcinomas que invaden piel y músculo esquelético suelen ser más grandes y difíciles de realizar tratamiento quirúrgico (17).

6) Carcinoma inflamatorio.

Presentan un mal pronóstico con una tasa de supervivencia a los 3 años de (3-10 %), es frecuente que aparezca en mujeres afroamericanas y pacientes jóvenes (17).

Además de los factores pronósticos principales usados por la AJCC, existen otros factores predictivos de la evolución, algunos de ellos dirigen terapias contra dianas moleculares particulares.

Factores pronósticos y predictivos menores:

1) Subtipo histológico

El tipo histológico del cáncer de mama influye fuertemente en el pronóstico. Los cánceres de mama no invasivos que representan aproximadamente el 10 % de todos los cánceres mamarios, tienen generalmente un buen pronóstico.

Los carcinomas de mama más frecuentes son los infiltrantes ocupando un 70 a un 80 %, los ductales infiltrantes sin otra especificación son de peor pronóstico. La tasa de supervivencia a los 30 años de las mujeres con carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación es inferior al 20% comparado con las variedades especiales de carcinomas invasores es superior al 60%.

Entre los tipos histológicos de carcinomas infiltrantes con buen pronóstico, los cuales están asociados con un índice de supervivencia global a los 5 años mayor del 85 % se encuentran el carcinoma tubular, el coloide o mucinoso y el papilar. Entre los carcinomas menos favorables se encuentran el carcinoma medular, cuyo pronóstico es intermedio entre el cáncer lobular invasivo y el carcinoma ductal infiltrante. Entre los tipos histológicos de mal pronóstico se encuentra el carcinoma agudo de la mama, donde el índice de supervivencia a los 5 años es aproximadamente de un 30 %. La enfermedad de Paget del pezón también tiene un pronóstico pobre, al igual que los carcinomas ductales infiltrantes con grado nuclear alto e invasión vascular y linfática (15).

2) Grado de diferenciación histológica.

La modificación Nottingham del índice de Scarff-Bloom-Richardson incluye 3 categorías:

- Tumores bien diferenciados (grado I).
- Tumores moderadamente diferenciados (grado II).
- Tumores pobremente diferenciados (grado III) (27).

El cáncer de mama con un grado histológico alto (III) es altamente invasivo mayor, frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida local más corta.

En lo que sí coinciden muchos investigadores es en que el grado de diferenciación nuclear tendría relación con la positividad de los estudios por citometría de flujo, el estado de aneuploidía, la elevada fase S de división celular e incluso los valores altos de cathepsina D, valores todos que en conjunto empeorarían el pronóstico de la paciente (27).

3) Receptores hormonales

Los descubrimientos de Jensen y Cols, en el decenio de 1970 fueron la base científica de la hormono dependencia tumoral, así lo describe la literatura (3). Después de estos estudios se llega a la conclusión de la presencia de una proteína estrogénica, conocida como receptor de estrógeno (RE). El número de receptores de estrógeno en las células de cáncer de mama puede ser elevado, intermedio o ausente y es proporcional al grado de diferenciación celular, mejora cuantitativamente el pronóstico y hace que los cánceres de mama respondan de una manera favorable a la quimioterapia.

Posteriormente fue descubierto otro marcador hormonal que es una proteína con capacidad receptiva para la progesterona (RP) cuya presencia mejora aún más el pronóstico. La presencia de un tumor mamario con ambos receptores positivos eleva la respuesta favorable a la hormonoterapia a un 70-80%. Un índice menor de

respuesta (25% a 45%) se logra en mujeres cuyos tumores solo contienen uno de los dos receptores. Si ambos receptores están ausentes solamente el 10% tendrá respuesta a la terapia (17).

El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del RE, el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular.

- ✓ El RE α es el factor predictivo individual más potente en cáncer de mama.
- ✓ El 65-75% de los carcinomas en premenopáusicas y el 80% en postmenopáusicas son RE+.
- ✓ Casos RE: alteración genómica o reordenamiento, metilación del gen, falta de transcripción génica.
- ✓ Hay isoformas de RE por delección.
- ✓ El gen que codifica receptores de progesterona (RP) está regulado por RE.
- ✓ PR+/RE-: resultado falso-negativo, RE muy bajo, variantes de RE (15).

4) Expresión de HER-2/neu

En el cáncer de mama el gen *HER-2/neu* está amplificado en el 20-30% de los casos. El mecanismo por el cual la amplificación/sobre expresión ocurre es aún desconocido. El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2/neu o c-erb-B2) es un protooncogen mapeado en el cromosoma 17. Se ha demostrado que los niveles elevados de *HER-2/neu* están asociados con un pronóstico clínico pobre y una supervivencia disminuida en las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, y ello podría ayudar en el tratamiento de la enfermedad. En 1998 este anticuerpo monoclonal (trastuzumab o herceptina) se aprobó para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (17).

5) Invasión vascular y linfática

Es la penetración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Estas estructuras vasculares se pueden distinguir por la presencia de una pared de músculo liso con soporte de fibras elásticas.

La invasión vascular y linfática constituyen factores de mal pronóstico, mayor recurrencia y mortalidad, tanto para las pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama, como para las pacientes tratadas con mastectomía (17,28).

6) Tasa de proliferación.

Se mide mediante el número de mitosis en la gradación histológica, se puede determinar mediante inmuno histoquímica ejemplos (el Ki-67, ciclinas), por citometría de flujo (como la fracción S) o por índice de marcaje con Timidina, por lo general es un factor de mal pronóstico, pero en ocasiones responden a la quimioterapia, las pacientes tratadas (17).

Fracción en fase S, esta cifra indica que porcentaje de células en la muestra se encuentra en proceso de replicación de la información genética o ADN. Esta fase S, abreviatura de síntesis celular, ocurre justo antes de que la célula se divida en dos células nuevas. Un resultado menor a un 6% se considera bajo, entre un 6 y un 10% intermedio y mayor a un 10% alto.

La Ki- 67 es una proteína de las células cuyo nivel aumenta a medida que estas se preparan para dividirse y formar nuevas células. Mediante un procedimiento de coloración es posible medir el porcentaje de células tumorales que contienen Ki - 67(resultado positivo). Cuantas más células positivas hay, mayor es la velocidad con que se dividen para formar nuevas células. En el caso del cáncer de mama, un resultado menor a un 10% se considera bajo, entre un 10 y un 20 % ambiguo y mayor a un 20% alto.

7) Contenido de ADN.

Se determinan mediante la citometría de flujo por análisis de cortes de tejido. Los tumores con índice de ADN de 1 tienen la misma cantidad total de ADN que las células diploides normales. Los tumores aneuploides son aquellos con índices de ADN anormales y tienen un pronóstico ligeramente peor. (17)

8) Respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Se describe como el tratamiento con quimioterapia antes del tratamiento quirúrgico es de ayuda en los cánceres poco diferenciados y de gran tamaño difícil de resear inicialmente. Aunque esta metodología no mejora la supervivencia el grado en que el tumor responde a la quimioterapia es un factor pronóstico importante. Los cánceres con más probabilidad de responder bien son poco diferenciados, RE negativos y tienen áreas de necrosis (17).

9) Perfil de expresión genética.

Se ha demostrado que el perfil de expresión precede la supervivencia y el intervalo libre de recurrencia, e identifica la paciente con mayor probabilidad de beneficiarse con tipos particulares de quimioterapia (17).

En Cuba el Programa Nacional para el diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de mama establece realizar el índice pronóstico mediante la suma del grado histológico, el tamaño del tumor y el estatus ganglionar. Esta suma se multiplica por la constante 0,2.

Índice pronóstico $\leq 2, 4$, mejor pronóstico.

Índice pronóstico $> 2, 4$, peor pronóstico.

Según lo referido anteriormente en la actualidad además de los estudios anatomopatológicos convencionales, la IHQ y los estudios moleculares son un pilar de vital importancia para el diagnóstico del cáncer de mama con el uso de un protocolo clásico que incluyen 4 marcadores RE-RP, Her2, Ki 67 y el p53. Esto

permite determinar que los cánceres de bajo grado tienen (RE) y (RP) positivos y pérdida de 16q y los de alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobre expresión o amplificación de HER2 con cariotipos complejos (22).

Es importante señalar además que el diagnóstico molecular permite al patólogo extenderse más allá del terreno morfológico descriptivo, hacia un espacio en la toma de decisiones en el tratamiento del cáncer de glándula mamaria. Tumores similares desde el punto histológico tienen diferentes genes implicados, muestran comportamiento clínico diverso y diversidad en la respuesta terapéutica. Por micro arreglos de ADN se determinaron varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética y en su pronóstico, patrón que persiste en sus metástasis (16).

En la actualidad con el rápido desarrollo de la biología molecular se puede realizar un estudio global del AND y ARN que permite la identificación de 5 patrones de clasificación, importantes para establecer una terapéutica y un pronóstico personalizados.

- 1- **Luminal A** ocupa el 40-50% de los carcinomas ductales infiltrantes compuesto por cánceres RE positivos y HER2/neu negativos, muestra transcripción aumentada de genes característicos de células luminales normales, la mayoría son bien o moderadamente diferenciados y afectan a mujeres postmenopáusicas tienen un crecimiento lento responden bien al tratamiento hormonal y solo un pequeño grupo responde a la quimioterapia (17).
- 2- **Luminal B** ocupa el 15-20% de los carcinomas ductales infiltrantes este grupo también expresa RE en grados más elevados y muchas veces sobre expresión HER2/neu y son conocidos como triple positivos. Tienen mayor posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos y en ocasiones no responden a la quimioterapia (17).
- 3- **Similar a la mama normal** ocupa el 6-10% de los carcinomas ductales infiltrantes es un grupo pequeño RE positivo, HER2/neu negativo por lo general son bien diferenciados caracterizados por la semejanza del patrón de expresión genética al tejido normal (17).

- 4- **Similar al basal** ocupa el 13-25% de los carcinomas ductales infiltrantes son notables por la ausencia de RE,RP y HER2/neu y expresión de marcadores de células mioepiteliales como (queratinas basales, P-cadherina; p63 o laminina) y las células progenitoras o posible células madres como (citoqueratina 5 y 6).Es frecuentes en mujeres jóvenes de nómina triple negativas dentro de este grupo se incluyen los carcinomas medulares y metaplásicos, son de alto grado y tienen una tasa de proliferación elevada con un carácter agresivo, metástasis frecuentes a vísceras y encéfalo, pronóstico desfavorable, solo un 15-20% responden bien a la quimioterapia y pueden curarse (17).
- 5- **HER2 positivo** ocupa 7-12% de los cánceres comprende a RE negativos que sobreexpresan la proteína HER2/neu se utiliza para pruebas de hibridación in situ por fluorescencia, inmunohistoquímica, la concentración de ARNm. Este grupo suele ser poco diferenciado, tasa de proliferación elevada y se asocia con frecuencia a metástasis encefálicas (17).

MÉTODO

Se realizó un estudio de factores pronósticos transversal analítico de casos y controles para identificar la posible asociación entre los factores de histopronóstico y la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de la mama del Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2011.

Muestra: Se incluyó en el estudio todas las pacientes femeninas con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama intervenida quirúrgicamente en el Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila durante los años comprendidos en el período descrito.

Métodos:

En este tipo de estudio de factores pronóstico se escogió un diseño de casos y controles. Todas las pacientes en el estudio, tienen la enfermedad de interés y fueron escogidas después de ser intervenidas quirúrgicamente, los casos fueron las fallecidas en un período determinado de tiempo y los controles las pacientes vivas. El objetivo del estudio se centró en determinar que variables están asociadas con el hecho de pertenecer a uno u otro grupo. La estimación del efecto se determinó por medio del cálculo del odds ratio.

Se utilizó un sistema de métodos teóricos y de procedimientos estadísticos. Los métodos teóricos nos permitieron la sistematización de los antecedentes teóricos y la construcción del aporte. Los procedimientos estadísticos para la recolección, procesamiento y el análisis de la información obtenida. Para la recolección de los datos se utilizó una planilla diseñada al efecto (anexo 1) que permitió la obtención del registro de las biopsias del departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Dr. Antonio Luaces Iraola” y de los registros estadísticos de cáncer y de mortalidad del Sectorial Provincial de Salud de Ciego de Ávila.

Se realizó la prueba χ^2 de Pearson por tratarse de variables cualitativas nominales para verificar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el grado histológico, tamaño tumoral y afectación axilar, invasión vasculo linfática, el índice pronóstico y la supervivencia en las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama variantes especiales fijando un nivel de significación de 0,05 y por tanto una confiabilidad del 95 para lo cual se empleó el programa Epidat 3.1.

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos diseñados al efecto. Fue empleada una fuente primaria, hecho este por el cual no se especifica debajo de cada una de las tablas y gráficos. Por último se procedió al análisis de los resultados dando salida a los objetivos a través de las conclusiones.

VARIABLES DE MEDICIÓN DE RESPUESTA, SU OPERACIONALIZACIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS ESCALAS.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad.	Cuantitativa continua.	<ul style="list-style-type: none"> • 20-26 años. • 27-33 años. • 34-40 años. • 41-47 años. • 48-53 años. • 54-60 años. • Mayor de 60 años. 	Edad en años del registro de biopsias del Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola”.	Número y porcentaje según grupo de edad.
Años de supervivencia.	Cualitativa nominal dicotómica.	<ul style="list-style-type: none"> • Vivas • Fallecidas 	Según el registro de mortalidad por cáncer de la provincia.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia.

Continuación

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Tamaño tumoral.	Cuantitativa continua.	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta 10 mm • Más de 10 mm 	Según la descripción morfológica. (1)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia.
Grado histológico.	Cuantitativa discreta.	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III 	Según Método de Bloom Richardson (2)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia.
Ganglios metastásicos	Cuantitativa discreta.	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta tres ganglios. • Más de tres ganglios. 	Según la descripción morfológica. (3)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia.
Invasión vásculo/linfática.	Cualitativa nominal dicotómica.	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	Según la descripción morfológica. (4)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia.
Índice pronóstico.	Cuantitativa continua.	<ul style="list-style-type: none"> • Menor o igual a 2,4. • Mayor de 2,4. 	Según la descripción morfológica. (6)	Número y porcentaje según grupo de pertenencia.

- 1) Tamaño del tumor: Medir en milímetros los tres diámetros del tumor mediante el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica y se toma el mayor.
- 2) Grado histológico. Determinar mediante el estudio microscópico del tumor:

- La formación de túbulos.

1 punto: abundantes túbulos.

2 puntos: moderada formación de túbulos.

3 puntos: escasa formación de túbulos.

- El número de mitosis.

1 punto: menos de dos mitosis en 10 campos de mayor aumento.

2 puntos: 3 a 5 mitosis en 10 campos de mayor aumento.

3 puntos: más de 5 mitosis en 10 campos de mayor aumento.

- La atipia o pleomorfismo nuclear.

1 punto: escaso pleomorfismo.

2 puntos: moderada pleomorfismo.

3 puntos: gran pleomorfismo.

El grado depende de la suma de los tres índices.

Grado I bien diferenciado: 3-5 puntos.

Grado II moderadamente diferenciado: 6-7 puntos.

Grado III pobremente diferenciado: más de 8 puntos.

(³) Ganglios metastásicos. Determinar la presencia de metástasis.

Establecer el estatus ganglionar:

1 punto. No ganglios metastásicos.

2 puntos. Hasta tres ganglios metastásicos.

3 puntos. Más de tres ganglios metastásicos.

(⁴) Índice pronóstico. Se establece mediante la suma del grado histológico, el tamaño del tumor y el estatus ganglionar. Esta suma se multiplica por la constante 0, 2.

Índice pronóstico $\leq 2, 4$, mejor pronóstico.

Índice pronóstico $> 2, 4$, peor pronóstico.

(⁵) Invasión vasculo/linfatica. Determinar la presencia de trombos tumorales en los vasos sanguíneos y/o linfaticos mediante el estudio microscopico del tumor.

Proceder Estadístico

La información recopilada fue llevada a una base de datos confeccionada en el programa SPSS versión 18.0 para Windows y resumida en frecuencias absolutas y porcentajes y presentadas en cuadros y gráficos estadísticos. Se calcularon medidas de resúmenes para variables cualitativas. Para identificar las variables con significación pronóstica se realizó la prueba de independencia de Pearson, la cual sigue una distribución Chi cuadrado, y su significación se determinará por el valor de p , buscando asociación entre cada variable y la de respuesta (variable dependiente fallecido o vivo) con nivel de significación de $p < 0,5$ y una confiabilidad del 95 % para lo cual se agruparon categorías de la variable para el análisis estadístico y se empleó el programa Epidat 3.1.

Interpretación del valor de odds ratio

OR=1 El factor de exposición no se considera un factor pronóstico de la enfermedad, el intervalo de confianza contiene al 1

OR>1 El factor de exposición se consideró factor pronóstico de la enfermedad, el intervalo de confianza no contiene al 1 y su límite inferior debe ser mayor que 1.

OR<1 El factor de exposición se consideró un factor de protección de la enfermedad, el intervalo de confianza no contiene al 1 y su límite superior debe ser menor que 1.

Consideraciones éticas:

Los directivos de la provincia fueron informados previamente de la investigación y que la información solo sería usada con fines investigativos. En el desarrollo de esta investigación se mantuvo en todo momento el respeto a los principios bioéticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los datos reflejados en el presente capítulo fueron tomados de los libros de registros de biopsias del departamento de anatomía patológica.

Al revisar los registros de biopsias el tumor mamario más diagnosticado fue el carcinoma ductal infiltrante con 303 casos.

Según estudios realizados por Duarte Muñoz, en la caracterización epidemiológica de pacientes con cáncer de mama, admitidas en el Centro de Cáncer Emma Romero de Callejas 1999 a 2011 se demostró que el tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal con 78.2% (de éstos el 80% eran del tipo ductal infiltrante), seguido de carcinoma lobulillar 15.7% (31_36).

Tabla 1. Distribución de pacientes según supervivencia de pacientes con carcinoma ductal y grupos de edades. 2002-2011.

Grupo de Edades	Supervivencia				Total	
	Vivas		Fallecidos		No	%
	No	%	No	%		
27-33	3	1,3	0		3	0,9
34-40	10	4,2	7	10,9	17	5,6
41-47	18	7,5	6	9,4	24	7,9
48-53	54	22,6	12	18,8	66	21,7
54-60	81	33,9	23	35,9	104	34,3
Más 60	73	30,5	16	25,0	89	29,3
Total	239	100	64	100	303	100

* Registro de biopsias del departamento de anatomía patológica

El grupo etario más afectado fue el de 54 -60 años, con un total de 104 casos para un 34.3%, seguido por los grupos de más de 60 años; y el grupo de 48 a 53 años, el grupo menos afectado fue el de menores de 40 años (Tabla 1).

En la bibliografía consultada se destaca que las pacientes de mayor edad son más propensas a padecer de cáncer de mama, siendo los grupos de edades más frecuentes los comprendidos entre 54 y 60 años y las mujeres con más de 60 años. En estudio realizado por la revista de oncología venezolana en el 2012 sobre la evolución en pacientes cáncer de mama se demostró que el grupo etario predominante estuvo entre 60-69 años (34,6%), lo que no coincide con el presente trabajo(35).

Tabla 2: Supervivencia de pacientes con carcinoma ductal infiltrante según grado histológico.

Grado histológico	Supervivencia				Total	
	Fallecido		Vivo			
	No	%	No	%	No	%
I	6	9,3	95	39,7	101	33,3
II	46	71,8	104	43,5	150	49,5
III	12	18,7	40	16,7	52	17,1
Total	64	100	239	100	303	100

No se considera factor pronóstico Valor p 0,7044

En el estudio realizado encontramos que el grado histológico que predominó fue el grado II con un total de 150 pacientes, de ellas, vivas 104, representando el 43,5% y fallecidas 46 para un 71,8%, siendo este un factor pronóstico de interés en la futura evolución de las pacientes.

Varios estudios revisados (45,47) destacan que el grado histológico es de gran valor para el pronóstico de las mujeres afectadas por cáncer de mama. Según la revista argentina de Mastología, en el 2012 (46) el 76% de las pacientes mayores de 70

años se diagnosticaron en estadio I y II, siendo las del grupo II las de mayor supervivencia, lo cual coincide con nuestro trabajo.

Otro estudio realizado por el mismo autor en el 2013 (45), en mujeres menores de 35 años con esta patología se observó supervivencia global del 100% en pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ y estadios I (46,47).

La variable no se considera en nuestro estudio factor pronóstico porque el nivel de significación fue superior a 0,5.

Tabla 3: Supervivencia de pacientes con carcinoma ductal infiltrante según tamaño tumoral.

Tamaño tumoral	Supervivencia				Total	
	Fallecido		Vivo			
	No	%	No	%	No	%
Más de 10 mm	54	84,3	69	28,9	123	40,5
Hasta 10 mm	10	15,6	170	71,1	180	59,5
Total	64	100	239	100	303	100

Factor pronóstico $p < 0,0000$.

En el análisis de esta tabla encontramos que de las 303 mujeres afectadas 180 presentaron tamaño tumoral de hasta 10 mm, lo que representa un 59,5 %. Las que tuvieron el tumor con una medida de más de 10 mm fueron casi la totalidad de las fallecidas, 84,3%, lo cual si constituyó un factor pronóstico en nuestro estudio, pues el nivel de significación estuvo por debajo de 0,5.

Los tumores con tamaño menores de 10 mm tienen tasas de supervivencia a los 10 años superior al 90% mientras que los que presentan un tamaño mayor a 10 mm la tasa de supervivencia se reduce un 77% (17). En otros estudios también destacan el papel que juega el tamaño tumoral con el pronóstico y tratamiento de la paciente (37_40).

Tabla 4: Supervivencia de pacientes con carcinoma ductal infiltrante según metástasis a ganglios.

Metástasis a ganglios.	Supervivencia				Total	
	Fallecido		Vivo			
	No	%	No	%	No	%
No metástasis	12	18,7	185	77,4	197	65,0
Hasta 3	18	28,1	45	18,8	63	20,7
Más de 3	34	53,1	9	3,8	43	14,2
Total	64	100	239	100	303	100

Valor p 0,0000.

Al analizar esta tabla, encontramos que de la totalidad de las mujeres afectadas, la mayor parte no tuvo metástasis o solo hasta tres ganglios tomados, pero de las 64 fallecidas más de la mitad de ellas, presentaron más de tres ganglios afectados ,lo cual se corresponde con la bibliografía donde se recoge que la metástasis a ganglios es el factor pronóstico más importante, y que cuando no hay metástasis la supervivencia puede ser de un 70_80 %,mientras que la presencia de más de tres ganglios metastásicos disminuye la supervivencia a un 15 % (28) .

Tabla 5: Supervivencia de pacientes con carcinoma ductal infiltrante según Invasión vaso linfática.

Invasión vaso linfática	Supervivencia				Total	
	Fallecido		Vivo			
	No	%	No	%	No	%
Si	38	59,4	72	30,1	110	36,3
No	26	40,6	167	69,9	193	63,7
Total	64	100	239	100	303	100

Valor p 0,0000

Como se aprecia en esta tabla, en el total de casos predominó la no invasión vasculo linfática pues en 193 pacientes no estuvo presente, para un 63,7% y de las 64 fallecidas en 38 de ellas si fue positiva, para un 59,4%, por lo cual tiene significación estadística pues la misma estuvo por debajo de 0,5 demostrando una vez más que la invasión vasculo linfática disminuye la supervivencia.

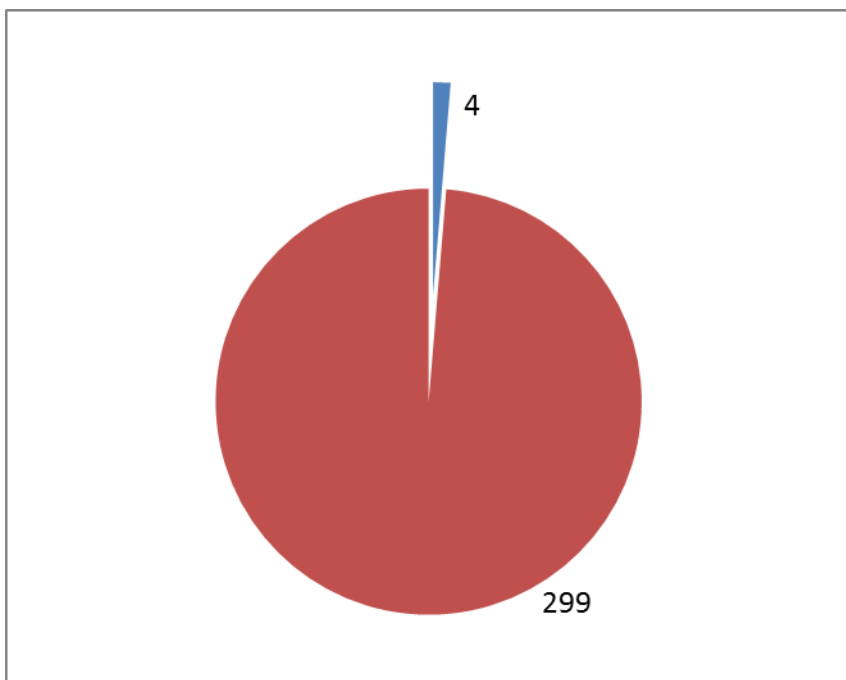


Gráfico 1. Índice pronóstico.

El índice pronóstico. Se establece mediante la suma del grado histológico, el tamaño del tumor y el estatus ganglionar. Esta suma se multiplica por la constante 0,2.

Índice pronóstico $\leq 2,4$, mejor pronóstico.

Índice pronóstico $> 2,4$, peor pronóstico

En el estudio realizado 299 pacientes tuvieron un índice pronóstico menor o igual a 2,4 siendo este un factor pronóstico favorable para la evolución de las mismas, para un 99% y solo un 1% con un índice mayor de 2,4 siendo estas las pacientes con pronóstico desfavorable.

CONCLUSIONES

En el estudio realizado, se encontró que de las 303 mujeres afectadas por carcinoma ductal infiltrante de la mama, el grupo de edad que predominó fue el de 54-60 años. El tamaño tumoral mayor de 10 mm, las metástasis ganglionares y la invasión vasculo linfática, tuvieron significación estadística a través de la prueba del χ^2 de Pearson, demostrando asociación con la supervivencia de las pacientes. La variable grado histológico no mostró significación estadística y el índice pronóstico no tuvo asociación con la supervivencia.

RECOMENDACIONES

Implementar el uso de tecnologías modernas como la inmunohistoquímica y la biología molecular lo cual contribuirá a perfeccionar los diagnósticos y extenderse más allá del terreno morfológico descriptivo hacia un espacio en la toma de decisiones en el tratamiento personalizado del cáncer de mama con mejoras en la supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cotran Ramzi S, Kumar V, Robbins AL. Robbins. Patología Estructural y funcional .7 th ed. Nueva York: Interamericana; 2005.
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer[Internet]. Feb 2012[citado 12 Abr 2012]. Nota descriptiva N°297[aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
3. González Ortega JM, Morales Wong MM, López Cuevas Z, Díaz Valdéz M. Factores pronósticos del cáncer de mama. Rev Cubana Cir [Internet]. 2011 [citado 14 Abr 2012];50(1):130-138. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932011000100013&lng=es.
4. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre el cáncer[Internet]. © OMS 2015[citado 25 mar 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/cancer/facts/es/index4.html>
5. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. Carga de cáncer de mama[Internet]. © OMS 2015[citado 12 Jun 2015].[aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/es/index1.html>.
6. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico 2014[Internet]. 2015[citado 12 Ago 2015].[aprox. 190 pantallas]. Disponible en:<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>.

7. Lacey JV Jr. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer*. 2009;9:84.
8. Ashbeck EL, Rosenberg RD, Stauber PM. Benign breast biopsy diagnosis and subse-quent risk of breast cancer. *CancerEpidemiolBiomarkersPrev*. 2007;16(3):467–72.
9. García Martínez L, Pollán Santamaría M, López Abente G, Sánchez Jacob MM, García Palomo A, González Martínez R, et al . Tendencia y distribución municipal de la incidencia de cáncer de mama en el área de salud de León (1996-2010). *RevEsp Salud Pub* [Internet]. 2014 Abr [citado 21 Jun 2015];88(2):261-269. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272014000200008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272014000200008>.
10. Piñeiro FJ. ¿Debe el paciente conocer que tiene cáncer? Nuestra experiencia en los pacientes con cáncer de mama. *Rev Cubana Cir*. 2004;43 (1):27-34.
11. Díaz Rojas PA, Sánchez Meca J. El área nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma ductal de la mama: un estudio metaanalítico. *Rev Cubana InvestBioméd* [Internet]. 2004 Sep. [citado 12 Sep 2014]; 23(3):150-155. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000300004&lng=es.
12. Ministerio de Salud Pública. Registro Nacional de Cáncer. La Habana: MINSAP; 2003.

13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico 2010 [Internet]. 2011 [citado 12 Ene 2012] [aprox. 60 pantallas]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
14. Dirección Provincial de Salud. Departamento de Estadísticas Provincial. Ciego de Ávila; 2015.
15. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, PiccartGebhart M, Thürlimann B, et al. personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*[Internet]. 2013[citado 12 Jun 2015]; 24(9): 2206-2223. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/9/2206.full>
16. Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, Van't Veer LJ. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA*[Internet]. 2003[citado 12 Jun 2015]; 100:15901-15905. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC307665/>
17. Kumar V. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 8 th ed. Amsterdam: Elsevier: 2010.
18. Revista obstetricia y ginecología. 2015; 10 (2). Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/>
19. Cuzick J, Decensi A, Arun B, et al. Preventive therapy for breast cancer: a consensus statement . *Lancet Oncol*. 2013.
20. Torres M, Feu J. Guía de actuación para la realización de la ecografía mamaria. Sociedad Española de ultrasonido y Sociedad Española de diagnóstico por imagen de la mama. 2007.

21. Hernández-Cruz B, *et al.* Biopsia por aspiración con aguja fina comparada con aguja de corte en el diagnóstico de cáncer de mama. *GAMO*. 2012, 11(3).
22. López Soto MV. Cáncer de mama. Informe anatomopatológico. Taller de Mama. La Habana: Hospital Enrique Cabrera; 2015.
23. Rojas K, Ponce J, Calderón G, Dyer R, Vigil C, Castañeda C. Heterogeneidad intratumoral en cáncer de mama: Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Carcinos*[Internet].2013[citado 12 jun 2015]; 3(2):25-28. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/v3n2_2013/pdf/a05v3n2.pdf
24. Rakha EA. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4): 207.
25. Sardiñas Ponce R. Autoexamen de mama: Un importante instrumento de prevención del Cáncer de mama en Atención Primaria de Salud. *Revhabancienméd* [Internet]. 2009 [Citado 27 Oct 2014]; 8(3):1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000300005&lng=es
26. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. Feb 2015[citado 12 Jun 2015]. Nota descriptiva N°297 [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
27. LoásigaAlaniz S. Factores asociados a la aparición de cáncer de mama en pacientes atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Bertha Calderón

en periodo comprendido enero a diciembre 2009[Tesis]. Hospital Bertha Calderón Roque: Managua; 2010

28. Cobo Aguilar D. Factores pronósticos en cáncer de mama[Internet].2012[citado 8 Jun 2015].[aprox. 9 pantallas]. Disponible en http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2012/clase2012_factores_pronosticos_del_cancer_de_mama.pdf

29. Martín Angulo M, Arroyos Yustos M, Villalobos León ML, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. Med[Internet]. 2013[citado 5 Feb 2014];11(27): 1629-1640. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4162669>

30. Kim JK, Kwak BS, Lee JS. Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes? Ann SurgOncol. 2007;14(12):3385-91.

31. Van der Leest M, Evers L, van der Sangen. The safety of breast conserving therapy in patients with breast cáncer aged < or = 40 years. Cáncer. 2007;109(10):1957-64.

32. Rosen P. Title rosensBresast Pathology. 2nd ed. Philadelphia:Lippincott Williams /Wilkins; 2008.

33. Desmoplasia su importancia en la cirugía de la mama. RevMéd Hondureña. 1998; 2: 456.

34. Castro Barba M, Paz Cobos Bombardiere M, Sarquis F, Luna, Bárbara Miller G. Lesiones benignas de mama que pueden simular un carcinoma en estudios imagenológicos. RevArgetRadiol[Internet]. 2011[citado 12 Feb 2014];75(10);[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-99922011000100007&script=sci_arttext

35. Sánchez R, González L, Betancourt L, Rodríguez JL, Sánchez A, Spinetti D, Parada D. Cáncer de mama detección de células tumorales y factores pronósticos. RevVenezOncol [Internet].2008[citado 21 Feb 2012]; 20(1):2-10.Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-05822008000100002&script=sci_arttext
36. Duarte Muñoz F, Calix Eda S, Santos R. Caracterización epidemiológica de pacientes con cáncer de mama, admitidas en el Centro de Cáncer Emma Romero de Callejas 1999 a 2009. RevFacCiencMéd. 2011;8(2):32-44.
37. Gelder O, Carmona P, Pacheco F, Herrera V, Sarmiento P, Saldivia F, et al. Cáncer de mama y embarazo. RevVenezOncol. 2012;24(2):148-151.
38. Lacruz JC, Márquez Moraima, López F, Borges R, Valero JA, Valero O. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. RevVenezOncol. 2012;24(2):98-106.
39. Márquez M, Lacruz JC, López F, Borges RI. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. RevObstetGinecol Ven. 2012;72(3):152-160.
40. Gonzalo Zambrano RD, Fundora Madruga G, Hernández Fernández D, Rubio MC, Rodríguez Cacéres JM Rodríguez Jiménez P. Impacto de factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama en la Unidad Oncológica Provincial, de Matanzas.RevMéd Electrón. 2010[citado 12 Mar 2015];32(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202010/vol5%202010/tema08.htm>

41. Navarro J, Navarro B, Zerpa H, Navarro L. Manejo quirúrgico de cáncer subclínico detectado en mamografía: como densidad nodular: no visible al ultrasonido. *RevVenezOncol*. 2010;22(4):249-259.
42. . Sethi D, Sen R, Parshad S, Khetarpal S, Garg M, Sen J. Histopathologic changes following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Indian J Cancer*. 2013;50(1):58-64.
43. . Zakout YM, Abdullah SM, Ali MA. Assessment of elastosis in invasive ductal carcinoma of the breast compared to fibroadenoma among Sudanese patients using conventional histochemical methods. *Biotech Histochem*. 2012;87(2):122-5.
44. Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J ClinPathol*. 2007; 60(12):1333-41
45. CrosbieLuján M Ursino AS, SantisoN, Calissano MB. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Argent Mastología*. 2013;32(114):32-45.
46. Brancato CA, Cortese EM, Blanco, MLC, Poledri MF, Gil LE, Rossini MR, Paiz MC, Ortiz SM. Cáncer de mama en pacientes mayores de 70 años. *Rev Argent Mastología*. 2012;31(113):383-393.
47. Shirley SE, Sinclair PA, Stennett MA, Codrington G, Bhatt R, Escoffery CT. The pathology of breast cancer in Jamaica: the nacional public Elath laboratory study. *West Indian Med J*.2010;59(2):177-181.

ANEXOS

Anexo 1. Planilla Recolección de datos

Histopronóstico de los carcinomas ductales infiltrantes de la mama sin otra especificación. Planilla para la recolección de datos.

Año. _____

No de Biopsia. _____

Nombre de la paciente. _____

Edad _____

1) Fallecido___ Vivo___

Años de supervivencia:

___ Hasta 2 años

___ Entre 3 y cinco años

___ Entre seis y diez años.

___ Más de diez años.

2) Grado histológico:

I___ II___ III___

3) Estado de la axila:

Ganglios metastáticos en el estudio histológico Si___ No___

Si ganglios metastáticos:

Hasta tres ganglios metastáticos _____

Más de tres ganglios metastáticos _____

4) Tamaño tumoral (en mm): _____

5) Invasión Vásculo -linfática Si___ No___

6) Índice pronóstico:

___ Menor de 2,4

___ Mayor de 2,4.

Los acápite enumerados marcar con una cruz según corresponda.

ANEXO 2.

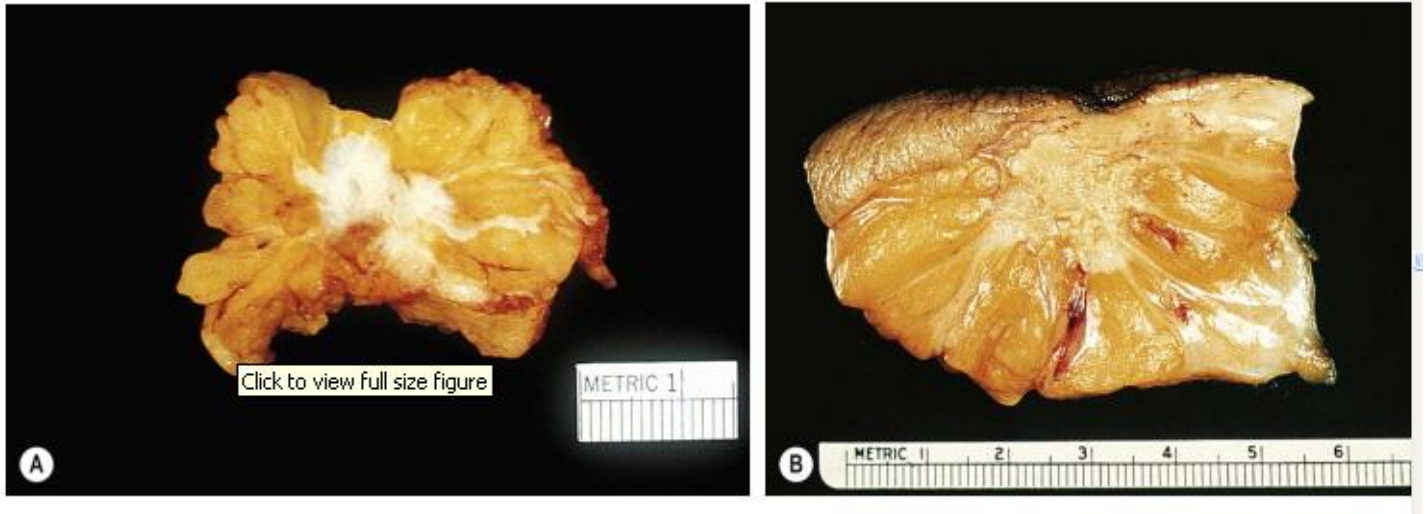


Imagen macroscópica del carcinoma ductal de la mama

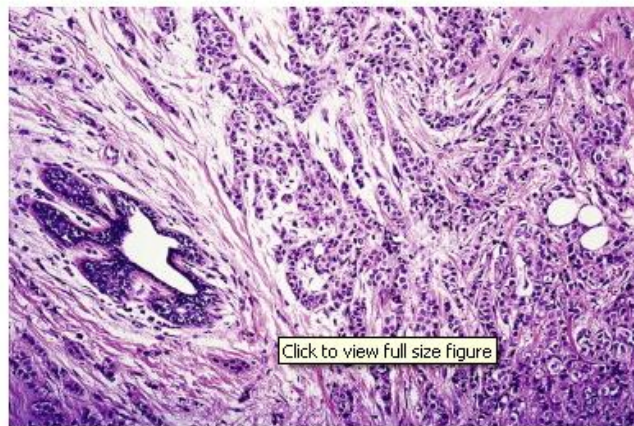


Imagen microscópica