

Factores pronósticos del cáncer de mama. Modelo predictivo

Carlos A. Fuster Diana^a, Enrique Fuster Diana^b, Nieves Martínez Alzamora^c, Antonio García Vilanova^b, Julia Giménez Climent^a y Carlos Vázquez Albaladejo^a

^aServicio de Cirugía. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España. ^bServicio de Cirugía. Hospital General Universitario. Valencia. España. ^cDepartamento de Estadística. Universidad Politécnica. Valencia. España.

Introducción. El cáncer de mama es el tumor maligno que incide con más frecuencia en la mujer occidental. No es una afección con un pronóstico uniforme. Los objetivos de este trabajo son: identificar los factores que van a influir en la evolución de las pacientes con cáncer de mama, valorar la información que los receptores hormonales aportan al pronóstico en esta enfermedad y confeccionar un modelo matemático, que nos permita cuantificar las variaciones que se producen en el pronóstico en función de la presencia o no de determinados factores.

Material y métodos. Para la realización de este estudio se han utilizado 2.227 historias clínicas de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas en la Unidad Oncológica del Hospital General Universitario de Valencia, desde enero de 1966 hasta diciembre de 2000. En una primera fase del estudio, se han utilizado pruebas no paramétricas, principalmente la prueba *log-rank*, empleando en una segunda etapa el modelo de Cox. El *software* utilizado fue el SPSS versión 10.0 para Windows.

Resultados. En el análisis univariante se han identificado los factores con mayor poder predictivo independiente, incorporándose al modelo multivariante los siguientes: PEV (*pousee evolutive*), infiltración de linfáticos intramamarios, borde de crecimiento tumoral, Scarff diferenciación y mitosis, elastosis, histiocitosis, porcentaje de ganglios afectos en nivel I y III de Berg, y cada una de las variables del TNM. Al seleccionar los 5 factores pronósticos independientes de mayor poder predictivo, con objeto de construir el modelo simplificado, ha resultado incluido el receptor de progesterona junto a Scarff mitosis, infiltración de linfáticos intramamarios, porcentaje de ganglios afectos en nivel I de Berg y metástasis.

Conclusiones. Se han identificado los factores más significativos en el análisis univariante y multivariante. Ambos receptores hormonales mejoran la calidad de los modelos predictivos tradicionales, siendo más potente el indicador de receptores de progesterona. Se han desarrollado unas tablas pronóstico, a partir de un modelo predictivo simplificado, que permiten de una forma rápida y sencilla obtener un valor aproximado de la supervivencia a 2, 5 y 10 años.

Palabras clave: cáncer de mama, factores pronósticos, receptores hormonales, modelo predictivo.

Fuster Diana CA, Fuster Diana E, Martínez Alzamora N, García-Vilanova A, Giménez Climent J, Vázquez Albaladejo C. Factores pronósticos del cáncer de mama. Modelo predictivo. *Rev Oncol* 2004;6(8):472-82.

Prognostic factors in breast cancer. Predictive model

Introduction. Breast cancer remains the most frequent tumor among women in developed countries. The prognosis is linked to a great variety clinic and pathological factors. The objectives from this study are to identify markers related to survival of patients with primary diagnosis of breast cancer.

Material and methods. We have reviewed the medical dossier from 2.227 consecutive women diagnosed for infiltrating breast cancer between January 1966 and december 2000 in a single institution. For statistic analysis we used 10.0 SPSS software.

Results. In the univariate analysis, factors with the strongest predictive value for overall survival were: PEV, estrogen and progesterone receptors, TNM stage, lymphatic vessel involvement, histologic grade, Scarff differentiation and mitosis rate, elastosis, presence of histiocitosis, and the percentage of involved stage I and III lymph nodes (Berg classification). In the multivariate analysis, 5 factors; progesterone receptors, Scarff mitotic rate, lymphatic vessel involvement, percentage of involved stage I lymph nodes, and presence of metastasis; were independent prognostic markers of survival.

Conclusions. Many independent factors interact in the survival of patients with primary breast cancer.

Correspondence: C. A. Fuster Diana.
C/Ángel Guimerá 35, pta 4.
46008 Valencia
E-mail: cfusterd@comv.es

Received 9 January 2004; Revised 18 June 2004; Accepted 27 July 2004.

Determination of hormonal receptors, mainly progesterone's, appear as the most powerful indicators. The analysis has generated a prognostic simplified classification, based in the 5 independent variables, that provides specific rates for survival at 2, 5 and 10 years.

Key words: breast cancer, prognostic factors, hormonal receptors, predictive model.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno que incide con más frecuencia en la mujer occidental, y dentro de ésta en la española^{1,2}, siendo la probabilidad de padecerlo a lo largo de la vida de 1/8³. Es la causa de mayor mortalidad general y por cáncer entre las mujeres de 35 a 55 años en determinados países. Su incidencia va aumentando cada día de forma alarmante desde los años cincuenta⁴⁻⁷.

Los avances en el tratamiento quirúrgico y sobre todo en los tratamientos oncológicos que elevan la tasa de supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, y el hecho de que las últimas técnicas histoquímicas perfilan la tipología, obliga a realizar un análisis de los factores pronósticos clásicos y modernos, en un intento de establecer un pronóstico de supervivencia que permita planificar el tratamiento adecuado y la prevención de complicaciones terciarias.

El cáncer de mama no es una afección con un pronóstico uniforme, ya que se presenta en un grupo de pacientes heterogéneo. Debido a la extraordinaria variabilidad de su evolución, es importante considerar y valorar de forma individualizada y en conjunto los factores pronósticos que puedan determinar una mejor o peor evolución⁸. Es de gran interés identificar los factores que permiten predecir el comportamiento del tumor, interés acuciado por el advenimiento de terapias coadyuvantes.

Mediante este estudio retrospectivo se pretenden lograr los siguientes objetivos:

- 1) Identificar los factores que van a influir en la evolución de las pacientes con cáncer de mama de forma estadísticamente significativa, tanto de forma individual como conjunta.
- 2) Valorar la información que los receptores hormonales, tanto de estrógeno como de progesterona, aportan al pronóstico en el cáncer de mama.
- 3) Confeccionar un modelo matemático, que nos permita cuantificar las variaciones que se producen en el pronóstico en función de la presencia o no de determinados factores, seleccionados como más significativos, definiendo en lo posible un grupo de alto riesgo susceptible de planteamientos terapéuticos más agresivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este estudio se han utilizado 2.227 historias clínicas de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas en la Unidad Oncológica del Hospital General Universitario de Valencia, desde enero de 1966 hasta diciembre de 2000. Todas las pacientes han sido tratadas de cáncer de mama y seguidas minuciosamente en esta Unidad.

Para la recogida de datos se han utilizado diferentes hojas, que se han ido modificando a lo largo de estos 35 años, en función de la utilidad de los datos, valorada en distintos estudios estadísticos, siendo eliminados aquellos que tenían escasa o nula utilidad, que han sido sustituidos por otros que han cobrado mayor importancia durante este período.

El tratamiento quirúrgico fue realizado en el Hospital General Universitario de Valencia en todos los casos. Las piezas fueron estudiadas en el servicio de Anatomía Patológica de este Hospital, describiendo los hallazgos en unas hojas confeccionadas exclusivamente para el cáncer de mama.

El tratamiento adyuvante fue realizado inicialmente por los servicios de Oncología del Hospital Clínico Universitario y del Instituto Valenciano de Oncología y desde su creación por la Unidad de Oncología Médica de dicho Hospital. La radioterapia fue administrada por los servicios del Hospital Clínico Universitario y del Instituto Valenciano de Oncología.

Las revisiones seguidas por las pacientes son semestrales durante los 5 primeros años y anuales después, hasta cumplir los 20 años desde el primer tratamiento, que casi siempre ha sido el quirúrgico.

La metodología estadística que se ha seguido para realizar este estudio sobre la influencia en el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama de los factores considerados ha sido la siguiente:

- 1) En una primera fase del estudio, se han utilizado como pruebas no paramétricas, la prueba *log-rank*, para identificar los factores que individualmente presentan una influencia significativa sobre el tiempo de vida de las pacientes.
- 2) En una segunda etapa se ha empleado el modelo de Cox para identificar un grupo de factores independientes que homogeneicen la muestra y permitan modelizar la distribución del tiempo de vida. La selección de las variables incluidas en el modelo se ha realizado mediante la técnica *stepwise*, considerando $\alpha=0,05$ como nivel de significación máximo para la incorporación de una variable y $\alpha=0,10$ como nivel de significación máxima para la eliminación de una variable. Dado el elevado número de factores analizados y la amplitud de la muestra, se ha decidido considerar en el análisis de Cox únicamente aquellos factores que han obtenido un p-valor inferior al 1% en la prueba no paramétrica. En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos.

TABLA 1. Prueba no paramétrica

Variables	Prueba <i>Log Rank</i> p-valor
Características individuo	
Edad	0,02
Edad menarquia	0,14
Nº embarazos	0,04
Edad 1 ^{er} embarazo	0,32
Nº abortos	0,06
Nº hijos	0,04
Lactancia	0,02
Climaterio	0,01
Antecedentes familiares	0,18
Antecedentes personales	0,61
Clínica y diagnóstico	
Retraso diagnóstico	<0,01
Primer síntoma	0,14
Zona	<0,01
Diámetro	<0,01
Fijeza	<0,01
Dolor	<0,01
Síntomas inflamatorios	<0,01
Alteraciones dermis	<0,01
Estadios 1987	<0,01
T 1987	<0,01
N 1987	<0,01
M 1987	<0,01
PEV	<0,01
Cutánides	0,08
Anatomía patológica	
Tipo histológico (OMS)	<0,01
Displasia mamaria	<0,01
<i>Reclus</i>	<0,01
Esclerosis radial	0,25
Infiltración dermis	<0,01
Infiltración grasa peritumoral	<0,01
Diferenciación tubular	0,10
Infiltración linfáticos intramamarios	<0,01
Invasión dominante	<0,01
Infiltración vascular	<0,01
Infiltración muscular	<0,01
Necrosis	0,90
Borde crecimiento tumoral	<0,01
Multicentricidad	<0,01
Índice Scarf-Bloom	<0,01
Grado Bloom	<0,01
Scarf diferenciación	<0,01
Scarf polimorfismo	<0,01
Scarf mitosis	<0,01
Cromatina sexual	<0,01
Elastosis	<0,01
Histiocitosis	<0,01
Ganglios axilares	<0,01
Ganglios encontrados	0,48
Ganglios afectos	<0,01
Ganglios porcentaje	<0,01
Berg 1	<0,01
Berg 1 encontrados	0,62
Berg 1 afectos	<0,01
Berg 1 porcentaje	<0,01
Berg 2	<0,01
Berg 2 encontrados	0,17
Berg 2 afectos	<0,01
Berg 2 porcentaje	<0,01
Berg 3	<0,01
Berg 3 encontrados	<0,01

TABLA 1. Prueba no paramétrica (continuación)

Variables	Prueba <i>Log Rank</i> p-valor
Anatomía patológica	
Berg 3 afectos	<0,01
Berg 3 porcentaje	<0,01
Rotter encontrado	0,53
Rotter afecto	<0,01
Mamaria interna encontrados	0,86
Mamaria interna afectos	<0,01
Ruptura capsular	<0,01
Fase S	0,03
Receptores estrogénicos	<0,01
Receptores progesterona	<0,01
PS2	<0,01
Catepsina D	<0,01
Her 2 Neu	0,60
p Estadios 1987	<0,01
pT 1987	<0,01
pN 1987	<0,01
pM 1987	<0,01

PEV: pousee evolutive.

Las variables pertenecientes al grupo características del individuo han sido excluidas del análisis multivariante en su totalidad, ya que ninguna de ellas alcanza el nivel de significación considerado ($\alpha=0,01$). De hecho, no hay acuerdo entre los diferentes autores sobre la utilidad de estas variables para predecir el pronóstico de un cáncer de mama ya detectado.

En cuanto a la clínica y diagnóstico, se han excluido las variables, que aun siendo significativas, están valoradas posteriormente por el estudio anatomopatológico del tumor, como es el caso de alteración de la dermis, diámetro, fijeza y TNM (*tumor node metastases*) clínico, incluyendo estadios. Tampoco se han valorado los síntomas inflamatorios por estar incluidos en la clasificación dinámica del tumor o brote evolutivo tumoral. El tiempo desde el primer síntoma (retraso en el diagnóstico) no se ha considerado porque pensamos que es una variable condicionada por la agresividad del tumor (ya valorada en los factores anatomopatológicos), ya que cuando los tumores son de crecimiento rápido las pacientes suelen consultar antes al médico, esperando en muchas ocasiones, cuando el crecimiento es lento, para ver su evolución. En definitiva, de este grupo de variables sólo se ha incluido el PEV.

En los factores anatomopatológicos se han excluido variables cuya información ya estaba incluida en otras analizadas. Así, las variables que se refieren al estado general de las adenopatías (afectas o no) como ganglios axilares, Berg 1, Berg 2, Berg 3, se han excluido porque la información que aportan está valorada en el número de ganglios afectos. También se ha excluido el índice de Scarff-Bloom, y los grados de Bloom, ya que se ha preferido incluir, en forma inde-

pendiente, cada una de las variables que los componen (diferenciación, polimorfismo y mitosis) y pEstadios 1987, ya que se consideran pT, pN y pM 1987.

Por otra parte, también han sido excluidos de este primer análisis los receptores hormonales, con objeto de valorar posteriormente si aportan alguna información adicional al modelo obtenido en este primer análisis realizado con los factores pronósticos habitualmente considerados.

Por último, se ha tenido en cuenta también el número de datos faltantes antes de incluir un factor. La decisión sobre la inclusión o exclusión de factores con datos faltantes se ha tomado ponderando: la importancia de la información proporcionada por ese factor en el poder predictivo del modelo y la repercusión que iba a tener en la calidad del modelo la exclusión en la muestra de aquellos individuos en los cuales se desconocía el valor de ese factor.

Sí que se ha considerado el número de ganglios afectados en el nivel Berg 3 y el porcentaje que este número representa respecto al número de ganglios extraídos. Esta decisión ha sido tomada teniendo en cuenta el previsible interés de este factor en la predicción del tiempo de vida.

Los factores cualitativos han sido introducidos en el modelo mediante variables indicadoras, con la finalidad de que el modelo puede estimar riesgos relativos diferentes para distintos niveles de la variable. En caso de factores progresivos, como PEV, elastosis, histiocitosis, tamaño del tumor o invasión ganglionar, las variables indicadoras han sido definidas de modo que el modelo estime el riesgo relativo de un determinado nivel frente a los niveles anteriores.

En una tercera etapa, se ha planteado una posible ampliación del modelo con objeto de averiguar si los receptores hormonales aportaban información adicional a los factores clínicos e histológicos habitualmente considerados.

Se han considerado como posibles variables a incluir el grupo de factores pronóstico independientes seleccionados en el modelo anterior, en un primer bloque, y los receptores hormonales en un segundo bloque. En esta ampliación del estudio, la muestra utilizada ha quedado reducida a las pacientes incluidas a partir de 1983, fecha en la cual comenzaron a realizarse los estudios de receptores hormonales en el Hospital. El tercer objetivo era confeccionar un modelo matemático que permita clasificar, de forma rápida y precisa, a las pacientes en grupos de riesgo, identificando aquellas pacientes susceptibles de planteamientos terapéuticos más agresivos.

Con objeto de poder obtener de un modo sencillo y rápido una estimación de la supervivencia a 2, 5 y 10 años de una paciente a partir de los factores pronósticos de más peso en el estudio del pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, se han construido unas tablas y un gráfico que faciliten la obtención pa-

ra una paciente determinada del cálculo de la supervivencia a 2, 5 y 10 años.

Debido al elevado número de predictores incluidos en el modelo estimado en el apartado anterior y con objeto de simplificar la construcción de la tabla se ha decidido estimar un modelo más simple, considerando $\alpha=0,01$ como nivel de significación máximo para la incorporación de una variable y $\alpha=0,05$ como nivel de significación mínimo para la eliminación de una variable.

El *software* utilizado para aplicar estas técnicas ha sido el programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 10.0 para Windows.

RESULTADOS

Inicialmente los factores considerados han sido: PEV, tipo de tumor de la Organización Mundial de la Salud (OMS), displasia mamaria, infiltración de la dermis, infiltración de los linfáticos intramamarios, invasión dominante, infiltración muscular, borde de crecimiento tumoral, multicentricidad, Scarff diferenciación, Scarff polimorfismo, Scarff mitosis, elastosis, histiocitosis, número de ganglios axilares afectados, porcentaje de ganglios axilares afectados, número de ganglios afectados en Berg 1, porcentaje de ganglios afectados en Berg 1, número de ganglios afectados en Berg 2, porcentaje de ganglios afectados en Berg 2, número de ganglios afectados en Berg 3, porcentaje de ganglios afectados en Berg 3, rotura capsular, pT1987, pN1987 y pM1987.

Dado el gran número de variables obtenidas, y para obtener un modelo simplificado, se han vuelto a seleccionar las más significativas, siendo el grupo de factores pronósticos seleccionados en el modelo de regresión con la técnica *stepwise*: PEV, infiltración de linfáticos intramamarios, borde de crecimiento tumoral, Scarff diferenciación, Scarff mitosis, elastosis, histiocitosis, porcentaje de ganglios afectados en el nivel Berg 1 y en el nivel Berg 3, tamaño tumoral, afectación ganglionar y presencia de metástasis.

Al considerar los receptores hormonales, aunque ambos habían resultado significativos a nivel univariante, el método de selección *stepwise* ha incorporado al modelo únicamente los receptores de progesterona. Consecuentemente, aunque ambos indicadores aportan una información adicional a los factores considerados habitualmente, la información aportada por ambos factores es similar, resultando de mejor calidad la información aportada por los receptores de progesterona.

Los factores de mayor poder predictivo incluidos en el modelo simplificado son: infiltración de linfáticos intramamarios, Scarff mitosis, porcentaje de ganglios afectados en nivel I de Berg, metástasis a distancia y receptores de progesterona.

A partir de este modelo se han diseñado unas tablas que permiten obtener el valor del índice pronóstico

TABLA 2. Índice pronóstico

Scarff mitosis	Infiltración linfáticos intramamarios	M 1987	Receptores progesterona	IP Berg 1 = 0%	IP Berg 1 = 20%	IP Berg 1 = 50%	IP Berg 1 = 100%
1	Sí	Sí	Pos.	3,30	3,57	3,98	4,67
1	Sí	Sí	Neg.	3,96	4,23	4,64	5,33
1	Sí	No	Pos.	0,61	0,88	1,29	1,98
1	Sí	No	Neg.	1,27	1,54	1,95	2,64
1	No	Sí	Pos.	2,43	2,71	3,12	3,80
1	No	Sí	Neg.	3,10	3,37	3,78	4,46
1	No	No	Pos.	-0,26	0,02	0,43	1,11
1	No	No	Neg.	0,41	0,68	1,09	1,77
2	Sí	Sí	Pos.	3,70	3,98	4,39	5,07
2	Sí	Sí	Neg.	4,37	4,64	5,05	5,73
2	Sí	No	Pos.	1,02	1,29	1,70	2,38
2	Sí	No	Neg.	1,68	1,95	2,36	3,04
2	No	Sí	Pos.	2,84	3,11	3,52	4,21
2	No	Sí	Neg.	3,50	3,77	4,18	4,87
2	No	No	Pos.	0,15	0,42	0,83	1,52
2	No	No	Neg.	0,81	1,09	1,50	2,18
3	Sí	Sí	Pos.	4,11	4,38	4,79	5,48
3	Sí	Sí	Neg.	4,77	5,05	5,46	6,14
3	Sí	No	Pos.	1,42	1,69	2,10	2,79
3	Sí	No	Neg.	2,08	2,36	2,77	3,45
3	No	Sí	Pos.	4,11	4,38	4,79	5,48
3	No	Sí	Neg.	3,91	4,18	4,59	5,27
3	No	No	Pos.	0,56	0,83	1,24	1,92
3	No	No	Neg.	1,22	1,49	1,90	2,59

IP: índice pronóstico; Pos.: positivos; Neg.: negativos.

(IP) a partir de los valores de los factores incluidos en el modelo sin necesidad de realizar cálculos (tabla 2) y se ha construido una gráfica que permite estimar la probabilidad de que una paciente sobreviva 2, 5 ó 10 años en función del valor del IP (fig. 1) y se ha obtenido también una tabla que proporciona las estimaciones de estas probabilidades en función del IP (tabla 3).

Así, por ejemplo para una paciente con tres ganglios afectos de 15 en el nivel I (20%), un Scarff mitosis de 3, con infiltración de linfáticos intramamarios, sin metástasis a distancia y con receptores de progesterona positivos, el IP sería de 1,69, que corresponde al trasladarlo a las tablas pronósticas a una superviven-

cia a 2, 5 y 10 años del 95,7%, 81,7% y 64,5% respectivamente.

DISCUSIÓN

La muestra empleada puede definirse como aleatoria y no sesgada, ya que el grupo de población que abarca el Hospital General Universitario de Valencia puede considerarse representativo de la población de la Comunidad Valenciana. Atiende a grupos de población tanto urbanos como rurales y no hay ningún factor socioeconómico que discrimine el tipo de población. Podemos inferir que el resultado de nuestro estudio puede extrapolarse a cualquier otro Hospital de nuestra Comunidad.

Se ha realizado un muestreo consecutivo, es decir, se han incluido todas y cada una de las mujeres remitidas a este Hospital y diagnosticadas de cáncer de mama, no estableciéndose ningún criterio de exclusión previo.

Las normas utilizadas para la selección de la muestra son las que establece la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)⁹: TNM agrupados por estadios para el cáncer de mama. Se ha hecho así porque ésta es la forma de clasificar a las enfermas utilizada por la mayoría de los autores, y permite realizar comparaciones con otros trabajos.

La investigación de factores que distingan a las pacientes con mejor o peor pronóstico es motivo de interés por parte de muchos autores. Para la selección y

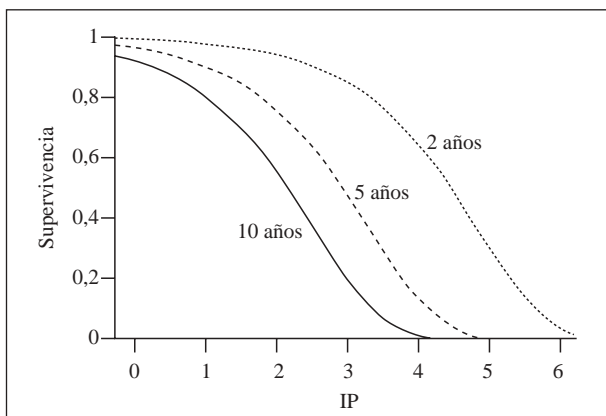


Fig. 1. Probabilidad de supervivencia. IP: índice pronóstico.

TABLA 3. Tablas pronósticas

IP	P[T>2 años]	P[T>5 años]	P[T>10 años]
-0,30	0,9941	0,9730	0,9425
-0,20	0,9935	0,9702	0,9466
-0,10	0,9928	0,9671	0,9302
0,00	0,9920	0,9637	0,9231
0,10	0,9912	0,9599	0,9154
0,20	0,9903	0,9558	0,9069
0,30	0,9893	0,9513	0,8976
0,40	0,9881	0,9463	0,8875
0,50	0,9869	0,9408	0,8764
0,60	0,9855	0,9348	0,8644
0,70	0,9840	0,9282	0,8512
0,80	0,9824	0,9210	0,8369
0,90	0,9805	0,9130	0,8214
1,0	0,9785	0,9043	0,8046
1,10	0,9763	0,8948	0,7864
1,20	0,9738	0,8844	0,7667
1,30	0,9711	0,8730	0,7456
1,40	0,9681	0,8607	0,7229
1,50	0,9648	0,8472	0,6987
1,60	0,9612	0,8325	0,6728
1,70	0,9572	0,8167	0,6454
1,80	0,9528	0,7994	0,6163
1,90	0,9479	0,7808	0,5857
2,0	0,9426	0,7608	0,5537
2,10	0,9368	0,7392	0,5203
2,20	0,9303	0,7161	0,4858
2,30	0,9233	0,6914	0,4503
2,40	0,9156	0,6651	0,4140
2,50	0,9071	0,6371	0,3773
2,60	0,8979	0,6076	0,3406
2,70	0,8878	0,5766	0,3041
2,80	0,8767	0,5442	0,2683
2,90	0,8647	0,5105	0,2336
3,00	0,8516	0,4756	0,2005
3,10	0,8373	0,4398	0,1693
3,20	0,8218	0,4034	0,1405
3,30	0,8050	0,3667	0,1143
3,40	0,7869	0,3300	0,0910
3,50	0,7673	0,2937	0,0707
3,60	0,7462	0,2582	0,0535
3,70	0,7236	0,2239	0,0393
3,80	0,6993	0,1913	0,0280
3,90	0,6735	0,1608	0,0192
4,0	0,6461	0,1326	0,0127
4,10	0,6171	0,1073	0,0080
4,20	0,5866	0,0848	0,0048
4,30	0,5545	0,0654	0,0028
4,40	0,5212	0,0491	0,0015
4,50	0,4867	0,0358	0,0007
4,60	0,4512	0,0252	0,0003
4,70	0,4150	0,0171	0,0002
4,80	0,3783	0,0112	0,0001
4,90	0,3415	0,0070	0,0000
5,00	0,3050	0,0041	0,0000
5,10	0,2692	0,0023	0,0000
5,20	0,2345	0,0012	0,0000
5,30	0,2014	0,0006	0,0000
5,40	0,1701	0,0003	0,0000
5,50	0,1412	0,0001	0,0000
5,60	0,1149	0,0000	0,0000
5,70	0,0915	0,0000	0,0000
5,80	0,0712	0,0000	0,0000
5,90	0,0539	0,0000	0,0000
6,00	0,0397	0,0000	0,0000
6,10	0,0282	0,0000	0,0000
6,20	0,0194	0,0000	0,0000

IP: índice pronóstico.

estratificación de las variables nos hemos guiado por las propuestas por otros autores¹⁰⁻¹², pero sobre todo por las planteadas por Fisher et al¹³.

La identificación, a nivel individual, de los factores que influyen en la evolución de los pacientes con cáncer de mama se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier para la estimación no paramétrica de la función de supervivencia, y para el estudio conjunto de estos factores se ha empleado el modelo de regresión de Cox, pudiendo estudiar, de forma rápida y sencilla, la influencia sobre el pronóstico de cada factor considerando muestras homogeneizadas.

Estos modelos permiten también estimar la probabilidad de fallecer de una paciente en un instante determinado a partir de las variables más significativas. No obstante, la obtención de esta información de modo individualizado no es sencilla de alcanzar. Se han construido, en el presente trabajo, unas tablas y un gráfico que permiten estimar de modo rápido y sencillo la supervivencia a 2, 5 y 10 años de forma individualizada. De este modo podemos generalizar nuestros resultados, como ya lo han hecho Fuster et al¹⁴, Hartveit¹⁵, Stenkvist et al¹⁶, Nealon et al¹⁷ y más recientemente McGuire et al¹⁸, que han diseñado una tabla semejante, pero incluyendo factores biológicos, en pacientes con ganglios negativos.

El hecho de que determinados autores incluyan los marcadores biológicos para confeccionar sus tablas de predicción no disminuye el interés de este estudio pronóstico, basado en factores anatomopatológicos, ya que últimamente se está cuestionando la validez de alguno de estos marcadores biológicos¹⁹.

Respecto al análisis univariante, la discusión se va a centrar sobre los valores más significativos. La división de los tumores según el brote evolutivo tumoral (PEV) expresa el grado de agresividad del tumor, poniendo de manifiesto fundamentalmente la velocidad de crecimiento. Son más frecuentes los tumores sin crecimiento o con crecimiento imperceptible (PEV 0), y los que únicamente se aprecia crecimiento en dos exploraciones separadas por el tiempo (PEV 1). En nuestra serie sólo el 7,1% de los cánceres fueron clasificados como PEV 2-3, cifra que coincide con la dada por diversos autores, donde no supera el 10%²⁰. La mortalidad aumenta de forma estadísticamente muy significativa conforme se incrementa el grado del PEV, alcanzando en nuestra serie el 70% a los 5 años en los casos de PEV 3, aunque en otras publicaciones es un poco superior, llegando al 80%^{21,22}, disminuyendo conforme son más eficaces los tratamientos adyuvantes.

La infiltración de los linfáticos intramamarios es también un factor de mal pronóstico. Aunque en la mayoría de las series²³⁻²⁵ se produce entre el 20% y el 40% de los casos, en la nuestra ha afectado a más del 60% de las pacientes. La infiltración masiva de los linfáticos dérmicos ocurre en el carcinoma inflamatorio,

que tiene una evolución muy desfavorable. En nuestro trabajo, la mortalidad aumenta de forma muy significativa cuando existe infiltración de los linfáticos intramamarios, dato que coincide con la literatura. En los trabajos de Rosen et al²⁵ y Clemente et al²⁶ se aprecia una disminución de la supervivencia en pacientes con ganglios negativos que presentaban infiltración de linfáticos intramamarios.

La gradación histológica o tumoral según los criterios establecidos por Bloom y Richardson²⁷ incorpora características citoplasmáticas y nucleares de las células tumorales, valorando la formación de túbulos, el tamaño, forma e hiper cromatismo nuclear y el número de mitosis, estableciéndose para cada variable tres categorías.

La diferenciación tubular constituye por sí sola un factor pronóstico estadísticamente muy significativo. Cuanto más diferenciado es el tumor más supervivencia presenta la paciente. En nuestra serie la diferencia se aprecia en todos los intervalos de tiempo, siendo la supervivencia a 20 años del 36% en los tumores indiferenciados, frente al 69% en los más diferenciados y a 10 años del 43% frente al 71% respectivamente. Estas cifras son comparables con las de otros autores. La mayor diferenciación es más frecuente en tumores estadios I y II, con ganglios negativos²⁸.

Cuanto más uniformes son los núcleos (valorando forma, tamaño, localización y coloración), mejor pronóstico presentan las pacientes. De tal forma que a 10 años la supervivencia en estas enfermas es del 74% frente al 40% de los núcleos más irregulares. A 20 años la diferencia es del 63% al 33% respectivamente. Estos datos son superponibles a los de otras publicaciones^{28,29}.

La actividad mitótica y el hiper cromatismo también son factores pronósticos independientes. Cuando los tumores tienen una sola mitosis o imagen hiper cromática por campo presentan mayor supervivencia que los que tienen dos o tres, o los de más de tres, siendo a 10 años del 71%, 49% y 30% y a 20 años del 62% 38% y 27%, respectivamente. Esta relación del aumento de la actividad mitótica con la disminución de la supervivencia ha sido comunicada en otros trabajos^{28,30,31}, coincidiendo con nuestros datos.

Considerando estos tres factores y la puntuación atribuida a cada uno de ellos, se establecen el índice de Scarff-Bloom y los grados de Bloom^{27,28,31}. Los grados de Bloom están integrados por varios índices, de tal forma que el grado I corresponde a los índices 3, 4 y 5, el grado II al 6 y 7 y el grado III al 8 y 9, siendo por tanto los tumores más malignos los de grado III. Los datos obtenidos por nosotros muestran una disminución progresiva y significativa de la supervivencia conforme aumenta el valor del índice. Así la supervivencia a 5 años en las pacientes con índice 3 fue del 88% frente al 40% de las que presentaban índice 9,

coincidiendo con la estadística del propio Bloom²⁷, que señala una supervivencia del 85% y 33% respectivamente.

Si consideramos los grados de Bloom, observamos, al igual que otros autores^{28,32}, que la mortalidad se incrementa de forma estadísticamente muy significativa a medida que aumenta el grado tumoral.

La división de los tumores según su grado ha sido criticada porque las características histológicas que diferencian los tumores son subjetivas y dependen de la experiencia del patólogo. Los tumores localizados en los extremos de la clasificación son más fácilmente identificados, sin embargo es más difícil clasificar los intermedios. En algunos trabajos³¹, en el grado II se encontraban la mitad de los tumores. En nuestra serie no ha sido así, y en el grado I están un 39% de tumores, en el grado II un 38,5% y en el grado III un 22,5%.

También hemos valorado la reacción histológica frente al tumor, considerando la reacción del estroma peritumoral o elastosis, así como la reacción del estroma ganglionar o histiocitosis.

En nuestra serie la elastosis era positiva en el 38% de los tumores, cifra sensiblemente inferior a la de otros. Azzopardi y Laurini³³, refieren que es positiva en casi el 90% de los carcinomas escirros y lobulillares. La positividad de la elastosis es un factor de buen pronóstico. Hemos obtenido una supervivencia a 5 y 20 años del 81% y 63% cuando era positiva, frente al 61% y 38% cuando era negativa. Este pronóstico más favorable también ha sido comunicado por otros autores³⁴⁻³⁷.

La histiocitosis ha sido considerada en general como un factor de buen pronóstico. Se ha relacionado su positividad con la presencia de ganglios negativos³⁸, así como con tumores de crecimiento lento y bajo grado de malignidad³⁹, lo que implica un pronóstico más favorable. Nuestra serie confirma el mejor pronóstico de las pacientes con histiocitosis positiva, con una supervivencia a los 5 y 20 años del 84% y 64% respectivamente, frente al 75% y 50% en los pacientes que era dudosa y del 56% y 33% en los pacientes con histiocitosis negativa. Las diferencias han sido estadísticamente muy significativas.

La infiltración de los ganglios linfáticos locoregionales empeora el pronóstico de las pacientes, y es una de las variables discriminatorias más importantes en la predicción de la supervivencia. La frecuencia de afectación axilar en nuestra serie es del 56,3%, coincidiendo con otros trabajos^{40,41} que señalan una afectación de alrededor del 50%.

El número de ganglios afectos es una variable muy significativa a la hora de establecer el pronóstico. Existe una relación inversamente proporcional entre el número de ganglios afectos y la supervivencia. En nuestra serie se produce un aumento muy significativo de la mortalidad conforme aumenta el número de

ganglios afectos. En el estudio a 5 años la supervivencia disminuye del 74% al 48% y al 31%, según exista afectación de 1 a 3 ganglios, de 4 a 10 o de más de 10. A 20 años los valores son del 45%, 23% y 12% respectivamente. El importante valor pronóstico de la afectación ganglionar ya fue comunicado por Berg en 1955⁴², y ha sido corroborado en muchas publicaciones⁴³⁻⁴⁵, constituyendo para algunos autores⁴⁶ el principal factor pronóstico.

Otra forma de transmitir la información de la afectación ganglionar es valorar el porcentaje de adenopatías infiltradas. En nuestro estudio, existe una disminución progresiva de la supervivencia conforme aumenta el porcentaje de afectación ganglionar, al igual que ocurre en otros trabajos⁴⁷.

Estos datos de infiltración ganglionar, tanto el número como el porcentaje, son igualmente significativos cuando consideramos por separado los distintos niveles de Berg y las localizaciones poco frecuentes como el grupo interpectoral de Rotter o la cadena mamaria interna.

La distribución de las pacientes con cáncer de mama de acuerdo al tamaño tumoral, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis, según la clasificación TNM, obtiene grupos de enfermas con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia. Lo mismo ocurre al asignarlos a los diferentes estadios.

Los receptores hormonales también han mostrado significación como factor pronóstico. Los pacientes con receptores hormonales positivos sobreviven significativamente más que los que los tienen negativos^{48,49}. En nuestra serie los enfermos con receptores de estrógeno positivos presentaron una mayor supervivencia de forma muy significativa, con una diferencia del 85% frente a un 69% a 5 años según fueran positivos o negativos, y del 70% frente al 63% a 10 años. Esta mejora de la supervivencia coincide con los datos aportados por Fisher et al⁵⁰ y Mason et al⁵¹, y contrasta con los comunicados por Osborne⁵². Según nuestros datos los receptores de estrógeno influirían más en el pronóstico durante los primeros años.

La positividad en los receptores de progesterona también influye en la supervivencia de forma independiente. En nuestra serie se confirman estos resultados, obteniéndose una supervivencia a 5 años del 89% frente al 70%, y a 10 años del 78% al 60% según fueran positivos o negativos. Parece ser que la positividad de estos receptores influye más a largo plazo, dato que contrasta con los obtenidos por Spyrtatos et al⁵³, que dicen que son un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad a 2 y 5 años, pero que pierden su significación a los 10 años.

Tal y como dice Hery⁵⁴, las estimaciones no paramétricas de la función de supervivencia, sirven únicamente para comparar de forma preliminar las variables co-

munes a ambos grupos y nos proporcionan exclusivamente una visión esencialmente descriptiva y orientativa de la muestra. Si se trata de ver qué probabilidad tiene una paciente de fallecer por su neoplasia, es necesario realizar otras pruebas más complejas.

Por lo tanto, el escalón siguiente del proceso analítico ha sido el análisis multivariante. Esta fase parte de la selección de los factores anatomopatológicos que, en el análisis univariante, han probado que están relacionados con la supervivencia de forma significativa. A partir de ahí, se ha construido un modelo de regresión en el que se analizan conjuntamente todos estos factores.

En una primera etapa se han considerado únicamente los factores clínicos y anatomopatológicos que han resultado significativos en el análisis univariante, con las especificaciones indicadas en el capítulo anterior, excluyendo los receptores hormonales, con objeto de conseguir un modelo predictivo preciso, aprovechando al máximo la calidad y amplitud de la muestra considerada. Este modelo permite estudiar el efecto sobre el tiempo de vida de cada uno de los factores incluidos en el modelo, de forma más precisa que un análisis univariante, ya que ajusta la muestra para el resto de las variables incluidas en el modelo, homogeneizando los grupos. Permite adicionalmente predecir el tiempo de vida de una paciente a partir de un conjunto de factores pronósticos independientes.

Casi todos los trabajos revisados recurren tras el estudio univariante al análisis multivariante según el modelo de regresión de Cox. En concreto, tienen especial interés todos los trabajos que hagan referencia a algunas de las variables seleccionadas por nuestro análisis de regresión.

En el trabajo del *Ludwig Breast Cancer Study Group*, publicado por Davis et al⁵⁵ en 1986, en 1.534 mujeres afectas de cáncer de mama, realizan un análisis multivariante en el que estudian la evolución de las enfermas en función del estado ganglionar, tamaño tumoral, receptores estrogénicos, estado hormonal, edad, invasión de linfáticos intramamarios y tratamiento quimioterápico asignado. Observa que la significancia pronóstica del grado tumoral se ve modificada por el efecto del tratamiento. Tras realizar el estudio de supervivencia mediante el análisis de Kaplan-Meier, señala el grado tumoral como variable más significativa que determina la supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años y los combina con las variables antes referidas. La regresión de Cox determina como variables predictivas, infiltración de linfáticos intramamarios, diferenciación tubular y mitosis. Sin embargo el pleomorfismo nuclear aporta poca información a su modelo.

Estos datos son similares en nuestro estudio, ya que en él, al considerar el grado tumoral, sólo son variables significativas el número de mitosis y la diferenciación tubular.

En 1984, Fisher et al¹³ realizan un análisis multivariante partiendo de los ganglios afectos y los combina con el resto de variables. Concluyen que el nivel de afectación linfática, el grado histológico y el tamaño tumoral, representan los discriminantes pronósticos más explicativos para poder determinar la supervivencia en el cáncer de mama. Identifican subgrupos de riesgo según el número de ganglios afectos, sin embargo en nuestro trabajo el porcentaje de ganglios afectos, y sólo en el nivel I y III de Berg, ha desplazado al número. Quizá, si hubieran empleado porcentaje de afectación ganglionar, hubiera ocurrido lo mismo.

Haybittle et al⁵⁶, estudiaron la supervivencia general a 5 años, mediante un análisis multivariante de regresión de Cox, y también les resultaron variables significativas el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos y el grado tumoral.

En 1993, Clayton y Hopkins⁵⁷, realizan un estudio multivariante donde encuentran que los factores que influyen en la supervivencia a largo plazo están relacionados con los ganglios axilares (número de ganglios afectos, tamaño e invasión capsular). Los confronta con número de mitosis, grado tumoral (grados de Bloom), estadiaje según tamaño del tumor, borde de crecimiento tumoral, necrosis y multifocalidad. Concluyen que debe considerarse para el pronóstico de supervivencia el estatus ganglionar y los grados de Bloom. En nuestro estudio no se consideraron los grados de Bloom, porque se incorporaron por separado cada uno de sus componentes, y suponía valorar la misma información. La rotura capsular no fue para nosotros una de las variables seleccionadas por el modelo de Cox.

En un estudio sobre 462 pacientes de cáncer de mama, Yoshimoto et al⁵⁸ analizan la influencia del retraso en el diagnóstico relacionándolo con 11 variables. El análisis de regresión de Cox seleccionó como variables determinantes el número de ganglios afectos, el grado nuclear, la infiltración de linfáticos intramamarios, el tamaño tumoral y la infiltración de la grasa peritumoral. Señalaron que existía una relación significativa entre ellos, de tal forma que estos factores considerados se agravaban conforme se retrasaba el diagnóstico del cáncer de mama.

En el Instituto Nacional de Tumores de Milán, Menard et al⁵⁹ realizan un análisis multivariante seleccionando 4 variables independientes (grado tumoral, grado nuclear, receptor de laminina y amplificación de Her 2neu). Intentan demostrar que los parámetros dependientes del tumor primario son una alternativa válida al pronóstico que indica la afectación ganglionar. En el análisis de supervivencia a 15 años, las pacientes con estos factores favorables presentaban una supervivencia del 82% frente al 38% de las enfermas que no los tenían. Incluso pacientes con afectación axilar y estas variables favorables tenían mayor su-

pervivencia que el conjunto de enfermas sin afectación axilar.

El examen detenido de los trabajos publicados permite seleccionar un grupo de variables que de forma repetitiva aparecen en casi todos ellos con el calificativo de pronósticas. La mayoría de estas variables han sido propuestas y consideradas junto con el estado de los receptores hormonales y la tasa de proliferación celular en el *National Health Institute* (NHI) Consensus Conference⁶⁰ como factores pronósticos, a tener en cuenta para la predicción de las recurrencias en estas pacientes.

El grado de PEV también ha sido valorado en distintas publicaciones^{14,59} de tal forma que cuando ha sido considerado en el estudio multivariante, ha sido incorporado como variable significativa, al igual que ocurre en nuestro estudio.

El estudio de los receptores hormonales es indispensable para la evaluación y el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. Actualmente numerosos estudios⁶¹⁻⁶³ indican claramente que el nivel de receptores de estrógeno posee valor predictivo de respuesta a la hormonoterapia y pronóstico del curso de la enfermedad. No obstante en nuestro estudio, aunque en el análisis univariante obtuvo significación estadística, no ha sido considerada variable determinante en el estudio multivariante al incorporar los receptores hormonales a las variables previamente seleccionadas.

Esto se debe a que la información que aportan los dos tipos de receptores está relacionada, siendo un poco más precisa la de receptores de progesterona, es decir, cualquiera de los dos receptores hormonales puede suministrar información adicional que mejora la calidad de los modelos predictivos tradicionales. Sin embargo, la información proporcionada por ambos indicadores es equivalente, resultando más potente el indicador de receptores de progesterona.

Por esta razón, fueron incluidos en nuestro estudio los receptores de progesterona, como variable significativa, en el análisis multivariante, coincidiendo con Clark et al⁶⁴, que llegaron a la conclusión de que el nivel de receptores de progesterona revestía igual importancia o mayor que el nivel de receptores de estrógeno para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de mama.

Al comparar nuestro modelo simplificado para obtener la supervivencia a 2, 5 ó 10 años a partir del IP, con el realizado en esta misma Unidad Oncológica publicado en 1983¹⁴, se observa que, considerando las diferencias de planteamiento, los factores considerados son semejantes. En nuestro estudio hemos seleccionado infiltración de linfáticos intramamarios, porcentaje de ganglios afectos en nivel I de Berg, Scarff mitosis, presencia de metástasis y receptores de progesterona. En el estudio de 1980, las variables obtenidas para desarrollar el IP fueron: porcentaje de

ganglios afectos, infiltración de la dermis, estadio TNM, índice de Scarff-Bloom y grado de PEV. Si tenemos en cuenta que entonces no se valoraron los receptores hormonales, debido a que todavía no se estudiaban, se observa que al introducir la información con más detalle, la afectación ganglionar ha quedado circunscrita al porcentaje de ganglios afectos en el nivel Berg 1, la información TNM a la presencia de metástasis y el índice Scarff-Bloom al grado de actividad mitótica. Sería interesante comparar la calidad predictiva de ambos modelos para futuras pacientes.

CONCLUSIONES

Se han identificado los factores pronósticos más significativos en el análisis univariante y multivariante. La información adicional que proporcionan los receptores hormonales es similar, y mejora la calidad de los modelos predictivos tradicionales. No obstante es más potente el indicador de receptores de progesterona. Se han desarrollado unas tablas pronóstico, en función de un modelo predictivo simplificado, que permiten de una forma rápida y sencilla obtener un valor aproximado de la supervivencia a 2, 5 y 10 años. Al seleccionar los 5 factores pronóstico independientes de mayor poder predictivo, con objeto de construir el modelo simplificado, ha resultado incluido el receptor de progesterona junto a Scarff mitosis, infiltración de linfáticos intramamarios, porcentaje de ganglios afectos en nivel I de Berg y metástasis.

Bibliografía

- Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications No 121), 1993.
- Esteve J, Kricke A, Ferlay J, Parkin DM. Facts and figures of cancer in the European Community. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1993.
- Sondik EJ. Breast cancer trends. Incidence, mortality and survival. *Cancer* 1994;74:995-9.
- Viladiu P, Beltrán M, Verdager M, Roca R, Martín M, Alabern C. Estudio epidemiológico del cáncer de mama femenino. *Oncología* 1982;8:49-69.
- Yglesias JM, Madroñal C, Modolell A. Epidemiología, etiología y cinética celular en el cáncer de mama. En: Fernández-Cid A, et al, editores. *Patología Mamaria*. Barcelona: Salvat, 1982; p.313-9.
- López Abente G. Mortalidad por cáncer en España. *Oncología* 1984;9:39-51.
- Suárez Cueva JM. Epidemiología del cáncer de mama. Su relación con la menopausia. *Jano* 1992;991:1693-5.
- Consensus Conference NHI. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985;254:3461-3.
- Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ. American Joint Committee on cancer. Manual for staging of cancer. 4ª ed. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1992; p. 149-54.
- Sarnelli R, Squartini F. Multicentricity in breast cancer: a submacroscopic study. *Pathol Annu* 1986;21:143-58.
- Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Risk factors of breast recurrence in pre and postmenopausal patients with ductal cancer. *Cancer* 1990;65:1867-78.
- Sears HF, Janus C, Levy W, Hopson R, Creech R, Grotzinger P. Breast cancer without axillary metastases. Are there high-risk biologic subpopulations? *Cancer* 1982; 50:1820-7.
- Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers. (protocol N° 4). X.: Discriminants for tenth year treatment failure. *Cancer* 1984;53:712-23.
- Fuster E, García-Vilanova A, Narbona B, Romero R, Llombart-Bosch A. A statistical approach to an individualized prognostic index (IPI) for breast cancer survival. *Cancer* 1983;52:728-36.
- Hartveit F. Paranodal tumour in breast cancer: Extranodal extension versus vascular spread. *J Pathol* 1984;144: 253-6.
- Stenkvist B, Begtsson E, Dahlqvist D, et al. Predicting breast cancer recurrence. *Cancer* 1982;50:2884-93.
- Nealon TF, Nkongho A, Grossi CE, Ward R, Nealon C, Gillooley JF. Treatment of early cancer of the breast (T1NoMo and T2NoMo) on the basis of histologic characteristics. *Surgery* 1981;89:279-9.
- McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, Chamness GC, Clark GM. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1006-15.
- Jardines L, Berger D. Integración de la biología molecular en los parámetros pronósticos para el cáncer de mama. En: Bland KI, Copeland EM III, editores. *La mama*. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2000; p.442-65.
- Sarrazin D, Rouesse J, Arraigada R, May-Levin F, Petit JY, Contesso G. Les cancer du sein en "Pousée Évolutive". *Rev Prat* 1978;28:999-1009.
- Chevallier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P, Graic Y. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1987;60:897-902.
- Chevallier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P. Papillary growing breast cancer: results of a prospective analysis with a study of prognostic factors. *Bull Cancer* 1986;73:139-47.
- Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, Velljos F, Sommers FC, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (Protocol. N°4). I: Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer* 1975;35:247-54.
- Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1.228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983;197: 276-83.
- Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: A study of 644 patients with media follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239-51.
- Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke F. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992;69:1396-403.
- Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11:359-70.
- García-Vilanova A, Fuster E, Checa F, García-Vilanova A, Esteban A, Llombart A. Histopronóstico en el carcinoma de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1990;3:3-12.
- Champion HR, Wallace JWW. Breast cancer grading. *Br J Cancer* 1971;25:441-8.
- García-Conde Bru J. Tratamiento del cáncer de mama. Monografías clínicas en Oncología. Barcelona: Doyma, 1991.

31. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richarson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-21.
32. Contesso G, Mouriesse H, Friedman S, Genin J, Sarracin D, Rouesse J. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: A study of 1,010, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1987;5:1378-86.
33. Azzopardi JG, Laurini RN. Elastosis in breast cancer. *Cancer* 1974;33:174-83.
34. Lundmark C. Breast cancer and elastosis. *Cancer* 1972;30:1195-201.
35. Martínez-Hernández A, Francis DJ, Silverberg SG. Elastosis and other stromal reactions in benign and malignant breast tissue. An ultrastructural study. *Cancer* 1977;40:700-6.
36. Masters JRW, Sangster K, Hawkins RA, Shivas AA. Elastosis and oestrogen receptors in human breast cancer. *Br J Cancer* 1976;33:342-3.
37. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. *Cancer* 1983;52:126-30.
38. Hartveit F. The sinus reaction in the axillary nodes in breast cancer related to tumour size and nodal state. *Histopathology* 1982;6:753-64.
39. Tsakraklides V, Olson P, Kersey H, Good RA. Prognostic significance of the regional lymph node histology in cancer of the breast. *Cancer* 1974;34:1259-67.
40. Galimberti V, Sacchini V, Farante G, et al. Adenopatías axilares metastásicas en el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1990;3:221-7.
41. Black MM, Asire AJ. Palpable axillary lymph nodes in cancer of the breast. Structural and biologic considerations. *Cancer* 1969;23:251-9.
42. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8:776-8.
43. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24.
44. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983;52:1551-7.
45. American College of Surgeons Commission on Cancer: Final report on long-term patient care evaluation study for carcinoma of the female breast. *ACS Bulletin* 1979;1-42.
46. Elledge RM, McGuire WL, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Oncol* 1992;19:244-53.
47. Ivorra Cano JM. Estudio de la afectación ganglionar axilar en el cáncer de mama. (Tesis doctoral). Valencia: Facultad de Medicina. Universidad de Valencia, 1992.
48. Nomura Y, Miura S, Koyama H, et al. Relative effect of steroide hormone receptors on the prognosis of patients with operable breast cancer. *Cancer* 1992;69:153-64.
49. Henderson IC. Endocrine therapy in metastatic breast cancer. En: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kerne DW, editors. *Breast Diseases*. Philadelphia: JB Lippincott, 1987; p.398-428.
50. Fisher B, Redmond CK, Wickerham DL, et al. Relation of estrogen and/or progesterone receptor content of breast cancer to patient outcome following adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1983;3:355-64.
51. Mason BH, Holdaway IM, Mullins PR, Yee LH, Kay RG. Progesterone and estrogen receptors as prognostic variables in breast cancer. *Cancer Res* 1983;43:2985-90.
52. Osborne CK. Prognostic factors for breast cancer: have they met their promise. *J Clin Oncol* 1992;10:679-82.
53. Spyrtos F, Hacene K, Tubiana-Hulin M, Pallud C, Brunet M. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary infiltrating ductal breast carcinoma. A sequential multivariate analysis of 1,262 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1233-40.
54. Hery M. Facteurs de recidive precoce des cancers du sein sans envahissement ganglionaire (N-). *Bull Cancer* 1989;76:181-9.
55. Davis DW, Gelber RD, Goldhirsh A, et al. Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1986;58:2662-70.
56. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982;45:361-5.
57. Clayton F, Hopkins CL. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinomas. *Cancer* 1993;71:1780-96.
58. Yoshimoto M, Sakamoto G, Ohasi Y. Time dependency of the significance of prognostic factors on relapse in breast cancer. *Cancer* 1993;72:2993-3001.
59. Menard S, Bufalino R, Rilke F, Cascinelli N, Veronesi U, Colnaghi ML. Prognosis based on primary breast cancer instead of pathologic nodal status. *Br J Cancer* 1994;70:709-12.
60. Consensus conference NHI. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391-5.
61. Bishop HM, Blamey RW, Elston CW, Haybittle JL. Relationship of oestrogen-receptor status to survival in breast cancer. *Lancet* 1979;II:283-4.
62. Gapinsky PV, Donegan WL. Estrogen receptors and breast cancer: prognosis and therapeutic implications. *Surgery* 1980;88:386-93.
63. Hannel R, Woodings T, Vivian AB. Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer. *Cancer* 1979;44:671-5.
64. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS. Progesterone receptors as a prognostic factor in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1983;309:1343-7.