

Propuesta de un índice pronóstico cubano en pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes

Proposal for Cuban prognostic index in patients with infiltrating breast carcinoma.

Lisette Ruiz Jorge,¹ Milagros Alegret Rodríguez,² Isidro Machado Puerto,³ Antonio Llombart-Bosch⁴

Resumen

OBJETIVO: Elaborar y proponer un índice pronóstico cubano para predecir la supervivencia global de pacientes con carcinoma mamario infiltrante.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio longitudinal, prospectivo y observacional, efectuado en pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario infiltrante, con seguimiento de 16 años. Se realizó el análisis de supervivencia para las variables del estudio (método de Kaplan Meier) en relación con la mortalidad, recidiva local y a distancia; con la técnica de Log-Rank se compararon los subgrupos según las variables y se identificaron en predictoras a la clasificación molecular subrogada de los subtipos intrínsecos, p53, Bcl2, volumen tumoral, N del TNMp, estado ganglionar, posición del tumor en la mama, grado histológico y estadio. El análisis bivalente identificó los coeficientes por V de Cramer.

RESULTADOS: Se registraron 373 pacientes. Se construyeron nueve índices pronósticos (IP1 al IP9) y se evaluó su capacidad predictiva por curvas ROC. El IP1 se consideró el índice pronóstico cubano (IPC) de preferencia, pues obtuvo capacidad predictiva “buena o muy buena”, superó al índice pronóstico de Nottingham en 9.8% y al IP9 (IPN modificado) en 5.2%. Para la estratificación del IPC se representaron histogramas y se utilizó la χ^2 para expresar la tendencia.

CONCLUSIONES: Se propone el índice pronóstico cubano (IPC) como nuevo predictor de la supervivencia global en pacientes con carcinoma mamario infiltrante, pues representa un método útil, económico, reproducible y práctico, con cuatro grupos bien definidos: 1) excelente pronóstico, 2) buen pronóstico, 3) pronóstico intermedio y 4) mal pronóstico.

PALABRAS CLAVES: Índice pronóstico de Nottingham; índice pronóstico; carcinoma mamario infiltrante; factor pronóstico.

Abstract

OBJECTIVE: Proposal and construct a Cuban Prognostic Index (CPI) for prediction of overall survival (OS).

MATERIALS AND METHODS: Longitudinal, prospective, and observational study was carried in patients with infiltrating breast carcinoma undertaken over a period of 16 years. A survival analysis (Kaplan Meier) was made of the study variables in relation to local and distant recurrence and death. The Log-Rank test was used to compare subgroups of each variable, identifying as predictors: intrinsic molecular subtypes of subrogate molecular Classification (MC), p53, Bcl2, tumor volume (TV), lymph node status (NS), N of TNMp (N), site of tumor in breast (SB), histological grade (HG) and stage (E). The bivariate analysis was made using the Cramer V coefficients.

RESULTS: We selected 373 patients. New prognostic indices (IP1 to IP9) were constructed, and their predictive capacity evaluated by ROC curves. IP1 was chosen as the Cuban prognostic index (CPI) as it was found to have a good or very good predictive capacity, improving on the NPI by 9.8% and the IP9 (modified NPI) by 5.2%. The CPI was stratified by selecting cut off points by histograms and the produced segments allowed the estimation of the risk of death variation by means of Chi Squared tendency method.

CONCLUSIONS: we propose the CPI as a predictor of OS in patients with infiltrating breast carcinoma. It is practical, economical and reproducible, with 4 well-defined groups: 1) “excellent”, 2) “good”, 3) “intermediate” and 4) “poor” prognosis.

KEYWORDS: Nottingham prognostic index; Prognostic indices; Infiltrating breast carcinoma; Prognostic factors.

¹ Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba.

² Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, Villa Clara, Cuba.

³ Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España.

⁴ Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España.

Recibido: 30 de marzo 2019

Aceptado: 19 de noviembre 2019

Correspondencia

Lisette Ruiz Jorge
lissetterj@infomed.sld.cu

Este artículo debe citarse como

Ruiz Jorge L, Alegret Rodríguez M, Machado Puerto I, Llombart-Bosh A. Propuesta de un índice pronóstico cubano en pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes. Patología Rev Latinoam. 2019;57: 1-27.
<https://doi.org/10.24245/patrl.v57id.3066>

ANTECEDENTES

En Cuba el cáncer de mama es un grave problema de salud pública, pues ocupa el primer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad entre las neoplasias malignas de la mujer,¹ con una tasa de incidencia ajustada por edad y a la población mundial en 2014 de 38.2 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad en 2017 de 26.9 por cada 100,000 mujeres, según los reportes del Anuario Estadístico de Salud de 2017, publicados en el año 2018.² Por tanto, aumentar la supervivencia representa un reto para el Sistema Nacional, pues los recursos limitados hacen que los programas de pesquisa mamográfica no sean factibles para la detección de la enfermedad en estadio temprano, y es el único método que ha demostrado reducción de la mortalidad.

La disminución de la mortalidad y el aumento de la supervivencia debe lograrse mediante la combinación de acciones dirigidas a establecer el diagnóstico temprano de las pacientes con carcinoma infiltrante y con la aplicación de un índice pronóstico que combine variables integradoras de los niveles clínicos, morfológicos y moleculares que se aproximen lo más cercano a la heterogeneidad de la enfermedad y de esta forma implementar los tratamientos individualizados oportunos que mejoren la calidad de las pacientes.

Entre los diferentes índices pronósticos descritos previamente se encuentran:³⁻¹¹ índice pronóstico de Nottingham (IPN),³ IPN plus,⁴ índice pronóstico inmunohistoquímico⁵ e índice de grado de expresión génica o índice de grado genómico (IGG).⁶⁻⁹ Todos aportan elementos valiosos para predecir el pronóstico o la supervivencia de mujeres con cáncer de mama; sin embargo, tienen algunas limitaciones.³⁻⁹

En Cuba se aplica el índice pronóstico de Nottingham, creado por Elston y Ellis³ a partir de

la combinación de factores pronósticos como: tamaño tumoral, grado histológico y estado ganglionar, con puntos de corte para dividir a las pacientes en tres grupos: 1) bueno, 2) intermedio y 3) mal pronóstico, relacionados con la supervivencia y las tasas de mortalidad anual.^{3,12,13} Entre sus limitaciones: no incorpora marcadores inmunohistoquímicos, que son un reflejo válido del comportamiento biológico del tumor, y tiene como variable al grado histológico (GH), que define tres grados, y el índice de grado genómico demuestra que el grado II del GH no es pronóstico, pues tiene un perfil genético que se distribuye entre los tumores grado I o III.^{8,9}

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: elaborar y proponer un índice pronóstico cubano (IPC) para predecir la supervivencia global en pacientes con carcinoma mamario infiltrante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal, prospectivo y observacional, llevado a cabo en pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario infiltrante, con seguimiento de 16 años (1992-2007). Se seleccionaron pacientes independientemente del tipo de cirugía que se les realizó, diagnosticadas inicialmente por biopsia aspirativa con aguja fina en la consulta multidisciplinaria de mastología y biopsia exéretica transoperatoria previa a la cirugía definitiva; en ninguna se estableció el diagnóstico por trocar o incisión para tratamiento preoperatorio.

Durante la recolección de datos se incluyeron todos los procedimientos quirúrgicos, con y sin vaciamiento axilar, por lo que algunas variables morfológicas y clasificadores relacionados con los ganglios linfáticos se analizaron en la mayoría de las pacientes. Criterios de inclusión: obtener la mayor cantidad de casos para cada subgrupo o estrato de las variables del estudio que resultaran

más significativas después del análisis de supervivencia para los tres eventos adversos evaluados: mortalidad, recidiva local y metástasis, porque en los estudios longitudinales puede disminuir la muestra inicial durante el seguimiento por diversas causas. Criterios de exclusión: pacientes en quienes se efectuó cirugía con vaciamiento axilar insuficiente (menos de 10 ganglios linfáticos).

Las muestras fueron procesadas en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, y el seguimiento oncológico se realizó hasta el año 2012 en el Hospital Clínico Quirúrgico Celestino Hernández Robau.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES CLÍNICAS

De la consulta multidisciplinaria de mastología se obtuvieron las variables clínicas (**Cuadro 1**). Para la edad se utilizó el carnet de identidad; documento legal de identificación nacional y se valoró en los siete subgrupos definidos por la Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI).

La posición o localización del tumor¹⁴⁻¹⁷ se estableció durante el examen clínico de las mamas en ambas posiciones (sentada y acostada), a partir de la división espacial por dos líneas imaginarias: vertical y horizontal, que se interceptan en el pezón y definieron los nueve subgrupos del estudio.

Respecto a la bilateralidad,^{18,19} se evaluó su manifestación independientemente del tiempo de aparición (sincrónico y no sincrónico o metacrónico).

Para estas variables el examen clínico de ambas mamas se confirmó mediante ultrasonido y mamografía, y por la observación macroscópica

Cuadro 1. Descripción de las variables clínicas (n = 373)

VARIABLES CLÍNICAS	n	%
Edad		
Menores de 30	3	0.8
30 a 39	30	8
40 a 49	76	20.4
50 a 59	82	22
60 a 69	88	23.6
70 a 79	63	16.9
80 y más	31	8.3
Posición del tumor en la mama		
Cuadrante superior externo	177	47.5
Línea media externa	15	4
Cuadrante inferior externo	35	9.4
Línea media inferior	11	2.9
Cuadrante inferior interno	21	5.6
Línea media interna	8	2.1
Cuadrante Superior Interno	53	14.2
Línea media superior	36	9.7
Región retroareolar	17	4.6
Bilateralidad		
Presencia	12	3.2
Ausencia (unilateral)	361	96.8

Fuente: Informes citológicos de las biopsias por aspiración con aguja fina, obtenidas de la consulta multidisciplinaria de mastología.

Nota: No se incluyeron otro tipo de variables clínico-epidemiológicas, porque no tuvieron aportes significativos en los análisis de supervivencia.

de las piezas quirúrgicas por alguno de los investigadores, para disminuir los sesgos, lo que aportó confiabilidad metodológica, validez de contenido y de criterio concurrente; además, los métodos estadísticos del análisis de supervivencia global, libre de enfermedad a distancia y bivalente, les añadieron validez predictiva y objetividad. Al confirmar en estas variables el valor predictor para los eventos adversos: muerte y metástasis a distancia se demostró su importancia biológica.

Las variables clínico-epidemiológicas no incluidas en el estudio (sin aportes significativos en el análisis de supervivencia) fueron: edad a la menarquia y del primer embarazo a término; lactancia materna y tiempo de duración; edad a la menopausia y su tipo (fisiológica, quirúrgica, etc.); antecedentes personales de cambios fibroquísticos, mastopatía proliferativa, tumor benigno; antecedentes familiares de carcinoma mamario y grado de parentesco.

Variables morfológicas

Las piezas quirúrgicas fueron recibidas y preparadas en fresco, de acuerdo con la metodología publicada previamente.²⁰ Las muestras se fijaron en formol al 10%, se procesaron y tiñeron con hematoxilina y eosina.

Las variables morfológicas evaluadas fueron: tamaño^{21,22} y volumen tumoral,^{23,24} multicentricidad y multifocalidad,^{18,25} estado ganglionar,^{3,26} infiltración extracapsular o periganglionar tumoral,^{27,28} niveles ganglionares de Berg (I-III),²⁹⁻³² tipo histológico,^{32,33} grado histológico y sus componentes,^{34,35} borde tumoral,¹⁸ necrosis,¹⁸ respuesta inflamatoria,³⁶ invasión vascular y linfática,³⁷ componente intraductal o *in situ* asociado²⁵ y márgenes de sección quirúrgicos^{25,38} **(Cuadro 2)**. Los datos se obtuvieron de la guía de observación orientada por el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) **(Anexo 1)**.

Cuadro 2. Descripción de las variables morfológicas (n = 373) continúa en la siguiente columna

Variables morfológicas	n	%
Tamaño tumoral		
T _{1a} (> 0.1 ≤ 0.5cm)	4	1.1
T _{1b} (> 0.5 ≤ 1cm)	17	4.6
T _{1c} (> 1 ≤ 2 cm)	144	38.6
T ₂ (> 2 ≤ 5 cm)	192	51.5
T ₃ (> 5 cm)	16	4.3

Cuadro 2. Descripción de las variables morfológicas (n = 373) continúa en la siguiente página

Variables morfológicas	n	%
Volumen tumoral		
VT ₁ (> 0.1 a ≤ 8 cm ³)	224	60.1
VT ₂ (> 8 a ≤ 125 cm ³)	143	38.3
VT ₃ (> 125 cm ³)	6	1.6
Multicentricidad		
Presencia	13	3.5
Ausencia	360	96.5
Multifocalidad		
Presencia	129	34.6
Ausencia	244	65.4
Estado ganglionar*		
1 (sin afectación ganglionar)	176	50
2 (1 a 3 ganglios afectados)	99	28.1
3 (más de 3 ganglios afectados)	77	21.9
Sin vaciamiento ganglionar	21	5.6
Infiltración extracapsular o periganglionar tumoral *		
Presencia	72	20.5
Ausencia	280	79.5
Sin vaciamiento ganglionar	21	5.6
Nivel ganglionar I*		
Afectado	131	39.8
No afectado	198	60.2
Niveles ganglionares no marcados**	23	6.2
Sin vaciamiento ganglionar	21	5.6
Nivel ganglionar II*		
Afectado	94	28.6
No afectado	235	71.4
Niveles ganglionares no marcados**	23	6.2
Sin vaciamiento ganglionar	21	5.6
Nivel ganglionar III*		
Afectado	53	16.1
No afectado	276	83.9
Niveles ganglionares no marcados**	23	6.2
Sin vaciamiento ganglionar	21	5.6

Cuadro 2. Descripción de las variables morfológicas (n = 373) continuación

Fuente: Guía de Observación del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) para el Diagnóstico del Cáncer de Mama.

*Para las variables: estado ganglionar, infiltración extracapsular o periganglionar tumoral y niveles ganglionares de Berg se valoró el estrato adicional "sin vaciamiento ganglionar", para las intervenciones quirúrgicas que no lo incluían. ** En algunas pacientes con vaciamiento axilar no se identificaron los niveles ganglionares de Berg durante la intervención quirúrgica.

Cuadro 2 Descripción de las variables morfológicas (n = 373) continúa en la siguiente columna

Variables morfológicas	n	%
Tipo histológico de carcinoma infiltrante de la OMS (2012)		
Carcinoma invasor N.S.T o ductal infiltrante N.O.S	239	64.1
Carcinoma invasor N.S.T con CIEExt.*	29	7.8
Carcinoma lobulillar	23	6.1
Carcinoma papilar infiltrante	13	3.5
Carcinoma mucinoso	9	2.4
Carcinoma tubular	6	1.6
Carcinoma cribiforme	7	1.9
Carcinoma medular	9	2.4
Carcinoma medular atípico y ductal invasor con características medulares	3	0.8
Carcinoma mucinoso mixto	4	1.1
Carcinoma tubular mixto	2	0.5
Carcinoma ducto-lobulillar	7	1.9
Carcinoma con diferenciación apocrina	9	2.4
Carcinoma metaplásico epidermoide	10	2.7
Carcinoma micropapilar infiltrante	3	0.8

Cuadro 2 Descripción de las variables morfológicas (n = 373) continuación

Variables morfológicas	n	%
Grado histológico modificado o de Nottingham		
1 bien diferenciado	89	23.9
2 moderadamente diferenciado	168	45
3 poco diferenciado	116	31.1
Formación de tubos		
1 > del 75% del tumor	40	10.7
2 de 10 al 75%	55	14.7
3 < 10%	278	74.5
Conteo mitótico en 10 HPF (por sus siglas en inglés: campos de alto poder)		
1 de 0 a 11 mitosis	222	59.5
2 de 12 a 22 mitosis	86	23.1
3 más de 22 mitosis	65	17.4
Pleomorfismo nuclear		
1 (núcleos pequeños y uniformes)	45	12.1
2 (núcleos con moderada variación)	149	39.9
3 (núcleos con marcadas variaciones)	179	48
Borde tumoral**		
Espiculado o estrellado	303	81.2
Circunscrito o liso	70	18.8
Necrosis***		
Presencia	215	57.6
Ausencia	158	42.4

Fuente: Guía de Observación del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) para el Diagnóstico del Cáncer de Mama. *Se consideraron de forma independiente al carcinoma invasor N.S.T con componente intraductal extenso predominante, por ser un patrón reconocido dentro de estos tumores y al carcinoma medular atípico y ductales invasores con características medulares por propósitos de la investigación. **Se evaluó el patrón predominante del borde tumoral macro y microscópicamente, y no se consideraron los bordes mixtos. ***La necrosis incluye todas las formas de manifestación (extensa, geográfica o confluyente, por apoptosis en el componente invasivo y comedonecrosis).

Cuadro 2 Descripción de las variables morfológicas (n = 373) continúa en la siguiente columna

VARIABLES MORFOLÓGICAS	n	%
Respuesta inflamatoria*		
Mínima o leve (<25%),	163	43.7
Moderada (≥25 al 50%)	99	26.5
Extensa o prominente (>50%).	36	9.7
Ausente	75	20.1
Invasión vascular y linfática (según los criterios de Rosen)		
Presencia	67	18
Ausencia	306	82
Componente intraductal o carcinoma in situ asociado**		
Ausente	164	44
Leve (< 25%)	101	27.1
Moderado (≥ 25 al 50%)**	40	10.7
Severo (> 50%)**	68	18.2
CIExt. (≥ 25%)**	108	28.9
Márgenes de sección quirúrgica***		
Negativo (≥ 1 cm)	267	71.6
Estrecho (< 1 cm sin afectación)	81	21.7
Positivo (el tumor afecta o infiltra el margen)	15	4
Indeterminado	10	2.7
Tipo de Intervención quirúrgica****		
Tumorectomías	2	0.5
Cuadrantectomía sin vaciamiento axilar	7	1.9
Cuadrantectomía con vaciamiento axilar	104	27.9
Mastectomía simple	10	2.7
Mastectomía radical modificada sin vaciamiento axilar	1	0.3
Mastectomía radical modificada con vaciamiento axilar	233	62.5
Mastectomía radical tipo Halsted	16	4.3

Fuente: Guía de Observación del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) para el Diagnóstico del Cáncer de Mama. *Se evaluó en porcentaje, en el área peritumoral relacionada con el margen invasivo del tumor; sin embargo, no se consideraron otros criterios en esta investigación. **En la investigación se evaluó el componente intraductal considerando valores de porcentaje leve, moderado o severo, pero los porcentajes moderado y severo corresponden a componente intraductal extenso (CIExt.) ***Los márgenes

Cuadro 2 Descripción de las variables morfológicas (n = 373) continuación

se evaluaron durante el estudio macro y microscópico, y según la “Conferencia de Consenso” de 1999. ****El tipo de intervención quirúrgica no se evaluó en los análisis de supervivencia, pero se utilizó para la discusión de los resultados de supervivencia libre de enfermedad local o recidiva en la cicatriz quirúrgica en la fase 1 del estudio.

La finalidad de incluir el volumen tumoral (variable no considerada factor pronóstico morfológico de los carcinomas mamarios infiltrantes; por tanto, no se encuentra en la guía de observación del INOR) fue para evaluar, comparar y mostrar las diferencias con el tamaño tumoral durante el análisis de supervivencia para los tres eventos adversos que se estudiaron en la fase 1 de la investigación.

Definición y estratos del volumen tumoral

Volumen tumoral: magnitud, escala definida por la masa tumoral en cualquiera de sus formas de manifestación (esferas, formas estrelladas, etc.) dentro del espacio tridimensional (ancho, alto y profundidad o largo) que ocupa la masa. **(Figura 1)** El resultado final del cálculo o multiplicación de las tres dimensiones del tumor se informa en cm³, lo que ofrece la carga tumoral total con un solo valor.³⁹ En esta investigación, la definición se elaboró a partir de conceptos geométricos y de las artes visuales.^{23,24} Los estratos para su evaluación VT₁ (> 0.1 a ≤ 8 cm³), VT₂ (> 8 a ≤ 125 cm³) y VT₃ (> 125 cm³) coincidieron con los tres puntos de corte que se utilizan para T₁, T₂, y T₃ de la clasificación T del TNMp.^{21,22}

Descripción del método para la obtención del volumen tumoral (ventajas y desventajas)

Las exéresis de nódulos recibidos para biopsia transoperatoria o tumorectomías en fresco (sin biopsias por trocar o incisionales previas) se palparon para definir la zona de ubicación del

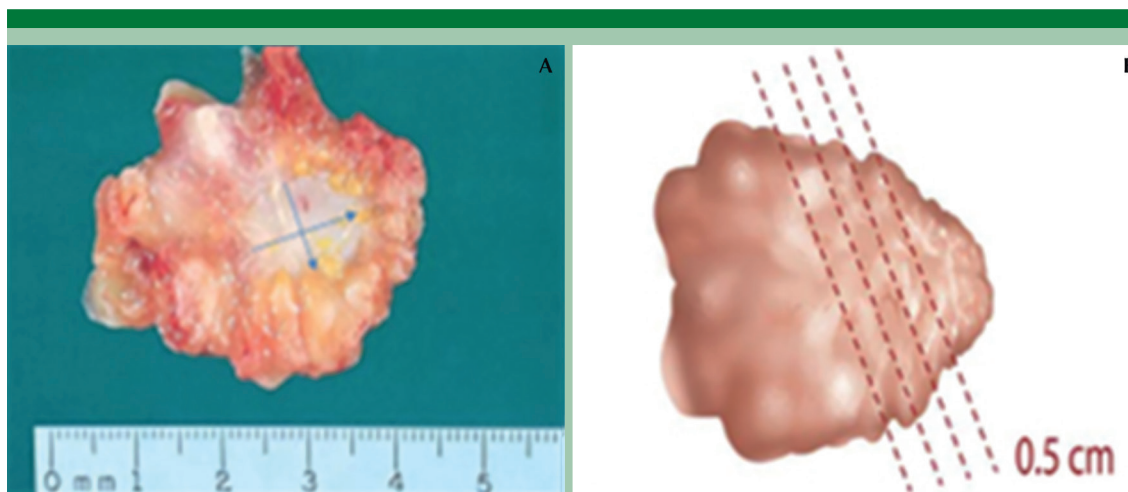


Figura 1. Determinación del volumen tumoral en la biopsia transoperatoria: **A)** disección de 0.5 cm de grosor con la mayor área macroscópica del tumor para la medición del ancho y alto. **B)** Reconstrucción de las secciones para definir la tercera dimensión o profundidad a partir de las que mostraron el tumor en la superficie de corte.

tumor dentro del tejido mamario y delimitar con los dedos índice y pulgar su extensión; posteriormente, en esa zona, se realiza la sección en múltiples cortes paralelos, de aproximadamente 0.5 cm, hasta disecar toda la masa de forma perpendicular a la mesa de trabajo. Los múltiples planos o cortes permiten precisar áreas de tejido mamario no tumoral, de mastopatía peritumoral o de algún componente intraductal, componente intraductal o *in situ* más o menos extenso, evidente al examen macroscópico. Esto debe comprobarse microscópicamente, porque el fondo no debe agregarse al volumen del tumor durante su medición tridimensional.

La medición se realizó con una regla graduada de material flexible, en forma plana para el alto y ancho de la superficie de corte, con mayor área visible hasta el borde del tumor (el diámetro mayor corresponde al valor de T de la clasificación TNMp). Se añadió a los dos valores la tercera dimensión a través de la reconstrucción de las secciones con el tumor, en igual orden de realización de los cortes y entre los dos extremos definidos por los dedos índice y pulgar. Posterior-

mente se calculó el alto, ancho y profundidad, y se obtuvo el volumen tumoral en cm^3 .

Aunque la regla graduada suele emplearse para medir el tamaño tumoral, no es un instrumento ideal para estimar el volumen; la determinación a partir de la inmersión del tumor en agua en una probeta graduada fue difícil, pues no se encontró ningún método ideal para separarlo en su totalidad del resto de los tejidos que le rodean, en el escaso tiempo que se dispone durante la biopsia transoperatoria.

En este caso, el instrumento empleado como método aproximado para obtener el volumen fue validado metodológica y estadísticamente, y demostró confiabilidad, validez de contenido y de criterio concurrente cuando se comparó con los estudios de imagen (ultrasonido y mamografía) y se comprobó microscópicamente controlando el sesgo de medición que pudiera introducirse en la investigación por falta de sensibilidad de algún instrumento o cuando el método de recolección no es sensible.

Los resultados obtenidos mediante el análisis de supervivencia global, libre de enfermedad a distancia y bivariable le añadieron al volumen tumoral validez predictiva. Para mejorar la objetividad se logró el control de los sesgos que aparecen durante la medición, a través de la observación concurrente de un solo investigador, lo que disminuyó la incertidumbre.

Ventajas para la determinación del volumen tumoral

1. Es una medición tridimensional; por tanto, la aproximación matemática más exacta y representativa del tamaño del tamaño del tumor que ofrece toda la carga tumoral en un solo valor en cm^3 , mientras la T del TNMp (variable del índice pronóstico de Nottingham) se obtiene de forma plana o bidimensional y de las dos mediciones se selecciona el diámetro mayor excluyendo la otra, lo que resta confiabilidad, validez de contenido (predictiva y concurrente) y objetividad a la variable, pues esta medida también forma parte del tumor y, a su vez, del espacio dentro de la glándula mamaria que será tratada.
2. Aunque existió correspondencia entre los puntos de corte del volumen y el tamaño tumoral para definir los estratos del volumen, hubo diferencias en la distribución de las frecuencias entre ambas variables, pues el VT_1 no solo incluyó los T_1 sino también 30.7% de los T_2 (**Cuadro 2**), lo que influyó en la definición del estadio y, por tanto, en la conducta terapéutica de las pacientes. Así, el sistema VTNP puede mejorar la clasificación y el estadio de las pacientes con el subsiguiente efecto del tratamiento.
3. El volumen tumoral demostró ser un factor pronóstico independiente para los carcinomas mamarios infiltrantes, con resultados con mayor significación estadística que la T del TNMp en los análisis

de supervivencia global, libre de enfermedad a distancia y bivariable, y fue una determinante de la eficiencia predictora del índice pronóstico cubano (IPC).

4. El volumen tumoral se relaciona con las mediciones que se obtienen por ultrasonido, mamografía o resonancia magnética.
5. El instrumento y método empleado para la medición es sencillo, de fácil aplicación y reproducible.

Desventajas de la determinación del volumen tumoral

1. El análisis de supervivencia se realizó en pacientes que recibieron terapia coadyuvante, lo que incorpora un sesgo de confusión, reconocida limitación para los factores pronósticos en la era actual, donde privar a las pacientes del tratamiento no se encuentra éticamente justificado. Aunque igual desventaja tuvo el resto de las variables estudiadas, incluida la T del TNMp, un ensayo clínico posterior sería útil para validar el volumen tumoral.
2. La variabilidad de formas macroscópicas de los carcinomas infiltrantes, especialmente en el lobulillar, pero el sesgo disminuye con la observación microscópica y las comparaciones establecidas con los estudios imagenológicos.
3. En el análisis de supervivencia solo se consideró el volumen de un solo tumor, cuando estos eran multifocales o multicéntricos.
4. No se evaluó el volumen por métodos computados para compararlo con los resultados obtenidos por estudios de imagen y de las piezas quirúrgicas.

Variables inmunohistoquímicas

La inmunohistoquímica no se efectuó con el objetivo de aplicar tratamientos complementarios

a las pacientes. La evaluación se realizó años posteriores al diagnóstico y tratamiento, por lo que las variables inmunohistoquímicas o 12 marcadores empleados en el estudio se utilizaron en bloques de parafina de las biopsias exérecitas de un grupo de 129 pacientes de la muestra, porque los fines fueron solo investigativos, ya que el índice resultante sería un aporte teórico y no para la aplicación de tratamientos.

Además, por el costo que representa un gran número de marcadores en una mayor cantidad de pacientes, los que se realizaron en la Universidad de Valencia, a través de un proyecto de colaboración entre el Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras, de la Habana, Cuba, y el Departamento de Patología de la citada Universidad.

Los bloques de parafina se enviaron con las láminas correspondientes. Se construyeron micromatrices de tejidos (por sus siglas en inglés: TMA), utilizando las secciones teñidas con hematoxilina y eosina para seleccionar dos cilindros de las zonas más representativas del tumor, sin necrosis, fibrosis, ni otras alteraciones patológicas que pudieran dificultar la interpretación de los resultados de inmunohistoquímica e hibridización *in situ* fluorescente (del inglés FISH). La descripción de los 12 marcadores se muestra en el **Cuadro 3**.

Cuadro 3. Descripción de las variables inmunohistoquímicas (n = 129) continúa en la siguiente columna

VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS	n	%
Receptor de estrógeno		
0 y 1+	50	40.3
2+ y 3+	74	59.7
Subtotal	124	100
Receptor de progesterona		
0 y 1+	73	59.3
2+ y 3+	50	40.7
Subtotal	123	100

Cuadro 3. Descripción de las variables inmunohistoquímicas (n = 129) continúa en la siguiente página

VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS	n	%
Receptor de andrógeno		
0 y 1+	86	70.5
2+ y 3+	36	29.5
Subtotal	122	100
HER2		
0 y 1+	89	73
2+	16*	13.1
3+	17	13.9
Subtotal	122	100
EGFR o HER1		
0 y 1+	104	82.5
2+ y 3+	22	17.5
Subtotal	126	100
Proteína 53 (p53)		
0 y 1+	97	78.2
2+ y 3+	27	21.8
Subtotal	124	100
Bcl2		
0 y 1+	87	70.7
2+ y 3+	36	29.3
Subtotal	123	100
Ki 67		
0 y 1+	72	58.1
2+ y 3+	52	41.9
Subtotal	124	100
Citoqueratinas 5/6		
0 y 1+	117	94.4
2+ y 3+	7	5.6
Subtotal	124	100
Citoqueratina 34βE12		
0 y 1+	59	48.4
2+ y 3+	63	51.6
Subtotal	122	100
E-cadherina		
0 y 1+	30	24.8
2+ y 3+	91	75.2
Subtotal	121	100

Cuadro 3. Descripción de las variables inmunohistoquímicas (n = 129) continuación

VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS	n	%
GCDFP-15		
0 y 1+	96	76.8
2+ y 3+	29	23.2
Subtotal	125	100

Fuente: Reportes del estudio de inmunohistoquímica enviados de la Universidad de Valencia en España. Nota: los resultados (0) o débil tinción (1+) se consideraron negativos y (2+) y (3+) positivos. *HER2 con resultados dudosos o (2+) por inmunohistoquímica, 3 tenían amplificación del gen y 3 fueron ganancias o polisomías del cromosoma 17 por FISH sin amplificación. Los subtotales de cada marcador difieren del valor de n = 129 por resultados no útiles por artefactos técnicos.

Construcción de las micromatrices

Después de marcar mediante círculos todas las secciones y los bloques de parafina correspondientes, se decidió incluir 2 o 3 cilindros de tejido, de 1 mm de diámetro, de cada muestra en la matriz. Se diseñó en formato Word la plantilla (**Anexo 2**) de cada matriz (una tabla que informa la posición [fila y columna] de cada biopsia y que sitúa los cilindros de muestras control [no tumorales] de forma asimétrica para facilitar su localización y, por tanto, la orientación).

Se agruparon los casos en matrices de ocho filas, con una media de 10 cilindros por fila, además de los dos controles. En cada matriz se incluyeron, en promedio, 80 muestras que correspondieron a 30 biopsias diferentes y sus duplicados. Una vez que se disponía de la plantilla y de los bloques de parafina correspondientes se construían las matrices. Para ello se utilizó el equipo manual Beecher Instrument (Silver Springs, MD, USA), que consta de dos partes: una plataforma donde se fijan los bloques de parafina

a perforar y un soporte con movimiento vertical donde se disponen las agujas perforadoras.

Para los receptores de estrógeno y progesterona, y p53, se utilizaron los anticuerpos NOVO-CASTRA® y diluciones de 1/40, 1/30 y 1/50, respectivamente; y para Bcl2 y HER2 se utilizaron los anticuerpos DAKO® con diluciones de 1/50 para el primero y prediluido para el segundo.

Los resultados fueron evaluados de forma independiente por dos patólogos y en caso de discordancias o discrepancias se reevaluaron en un microscopio multicabezal para establecer el consenso diagnóstico.

- Receptores de estrógeno y progesterona: se evaluaron de forma semicuantitativa, nuclearmente, según el método Allred Score.⁴⁰
- HER2: se evaluó de forma semicuantitativa, en la membrana citoplasmática, de acuerdo con los parámetros establecidos en la prueba HER2⁴⁰ y se realizó hibridación *in situ* fluorescente (FISH)⁴⁰ para los resultados dudosos o con valor 2+ para determinar si existía o no amplificación del gen, que corresponde a la proteína sobreexpresada en la inmunohistoquímica, acorde con el método HercepTest (DAKO) y las guías de ASCO/CAP; en los carcinomas con amplificación del gen por FISH se consideró a HER2 positivo.
- En el receptor de andrógeno, antígeno nuclear de proliferación celular (Ki67) y proteína p53 se valoró la expresión nuclear; para el receptor del factor de crecimiento (EGFR [HER1]) y la caderina epitelial (E-cadherin) en la membrana citoplasmática y para Bcl-2, citoqueratinas de células basales 5, 6 y 34β E12, y proteína fluida de la enfermedad fibroquística 15 (GCDFP-15) a nivel citoplasmático. La

evaluación semicuantitativa se realizó de acuerdo con el porcentaje de células teñidas en: negativo (0) <5%, débil tinción (1+) entre 5–10%, moderada (2+) entre 10–50%, intensa (3+) >50%. Los resultados de las variables inmunohistoquímicas se enviaron desde la Universidad de Valencia por correo electrónico en una tabla en Excel. Los que correspondieron a 0 y 1+ se agruparon en negativos y los 2+ y 3+ en positivos. Para la evaluación del Ki-67 se empleó el método de Fernández-Abad y colaboradores.⁴²

Clasificadores

La obtención de los clasificadores patológicos TNMp y estadio se efectuó según las recomendaciones de la OMS²¹ y para la evaluación del índice pronóstico de Nottingham por los reportes bibliográficos^{3,41} y del Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba.¹ Los subtipos intrínsecos de cáncer de mama de la clasificación molecular subrogada o inmunohistoquímica⁴² se obtuvieron a través de la combinación de los resultados de receptores de estrógeno, progesterona, HER2 y Ki67 para cada subtipo de carcinoma mamario infiltrante. **Cuadro 4**

Cuadro 4. Descripción de las clasificaciones tumorales. Continúa en la siguiente columna

Variabes clasificadores	n	%
Índice pronóstico de Nottingham*	n = 352	100
< 3.4 buen pronóstico	74	21
De 3.41 a 5.4 pronóstico intermedio	187	53.1
> de 5.4 mal pronóstico	91	25.9
Clasificación T del TNMp	n = 373	100
1	162	43.4
2	180	48.3
3	12	3.2
4	19	5.1

Cuadro 4. Descripción de las clasificaciones tumorales. Continuación

Variabes clasificadores	n	%
Clasificación N del TNMp*	n = 352	100
0	176	50
1	99	28.1
2	45	12.8
3	32	9.1
Clasificación M del TNMp	n = 373	100
0	372	99.7
1	1	0.3
Estadio según clasificación TNMp*	n = 352	100
I	97	27.6
IIA	107	30.4
IIB	64	18.2
IIIA	43	12.2
IIIB	9	2.6
IIIC	31	8.8
IV	1	0.3
Clasificación molecular subrogada de subtipos intrínsecos del cáncer de mama. St. Gallen 2015**	n = 129	100
Luminal A	47	36.4
Luminal B (HER2-)	25	19.4
Luminal B (HER2+)	11	8.5
Triple negativo	32	24.8
HER2	9	7
No valorables por artefactos técnicos	5	3.9

Fuentes: Guía de Observación del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) para el Diagnóstico del Cáncer de Mama. *En las clasificaciones patológicas n = 352 corresponde a las pacientes sin vaciamiento axilar. **Los subtipos intrínsecos del cáncer de mama de la clasificación molecular subrogada se obtuvieron con la combinación de los resultados del receptor de estrógeno, progesterona, HER2 y Ki67 para cada subtipo de los carcinomas mamarios infiltrantes a partir de la base de datos en Excel, con resultados de la inmunohistoquímica enviados de la Universidad de Valencia.

Eventos adversos

Los eventos adversos (**Cuadro 5**) se registraron de las historias clínicas de pacientes en seguimiento oncológico en el Hospital Clínico Quirúrgico Celestino Hernández Robau, donde se consideró la fecha de aparición de los eventos (recidiva local y a distancia), para determinar la supervivencia libre de enfermedad local o a distancia.

Cuadro 5. Descripción de las variables eventos adversos

VARIABLES EVENTOS ADVERSOS	n	%
Muerte por cáncer de mama	n = 373	100
Fallecidas	87	23.3
Vivas	286	76.7
Recidiva local en la cicatriz quirúrgica	n = 326*	100
Recidiva	17	5.2
Sin recidiva	309	94.8
Metástasis a distancia	n = 333*	100
Metástasis	59	17.7
Sin metástasis	274	82.3

Fuente: registro de defunciones del sectorial provincial del MINSAP e historias clínicas de seguimiento oncológico. Nota: *La n varía para las pacientes con recidiva local en la cicatriz quirúrgica y metástasis a distancia, porque no se registró en la historia clínica si ocurrieron o no en 47 (12.6%) y 40 (10.7%) casos, respectivamente.

En el departamento de Estadística del Sectorial Provincial de Salud Pública de Villa Clara se obtuvieron los registros de mortalidad por cáncer, entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 2012, además de la fecha de defunción y las causas de muerte de las pacientes, con la intención de determinar la supervivencia global.

- Recidiva local: contempló la coexistencia de tumor residual o un nuevo carcinoma mamario infiltrante en la cicatriz quirúrgica, que se confirmó por biopsia con diagnóstico histológico.

- Metástasis a distancia: incluyó las recurrencias del tumor primario en órganos distantes (cerebro, pulmón, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos y serosas), que se diagnosticaron por gammagrafía ósea, tomografías axiales computarizadas de cráneo, pulmón y hepáticas, radiografías de tórax, ultrasonidos abdominales, estudios citológicos de derrames pleurales y peritoneales, biopsias aspirativas con aguja fina de ganglios linfáticos, biopsias hepáticas, ganglionares y de médula ósea.
- Muerte por cáncer de mama: incluyó las defunciones ocurridas solamente por cáncer de mama (no por causas ajenas al tumor primario).
- Para las variables de recidiva local y metástasis a distancia se agregó el estrato: se desconoce si ocurrió o no este evento, para las mujeres en quienes no se obtuvo este dato.

Variables dependientes

- a. Supervivencia global: comprende el período transcurrido entre la fecha del diagnóstico del tumor primario y la fecha de defunción.
- b. Supervivencia libre de enfermedad local: periodo transcurrido entre la fecha del diagnóstico del tumor primario y la fecha de recurrencia local en la cicatriz quirúrgica.
- c. Supervivencia libre de enfermedad a distancia: periodo transcurrido entre la fecha del diagnóstico del tumor primario y la fecha de metástasis a distancia.

Con los datos obtenidos se elaboró la base de datos y se procesó en el programa estadístico SPSS, versión 15. La investigación se realizó en dos fases.

Fase 1 de la investigación

Incluyó tres etapas, que correspondieron al análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier en relación con los tres eventos adversos (muerte, metástasis a distancia y recidiva local en la cicatriz quirúrgica), para todas las variables clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas, clasificadores y eventos adversos, lo que permitió identificar las variables más significativas y mediante la técnica de Log-Rank se compararon las curvas de supervivencia en los subgrupos o estratos de cada variable para identificar posibles predictores que influyeran en la disminución de la supervivencia global, libre de recidiva o enfer-

medad local y libre de enfermedad a distancia, y conformarían las funciones multivariantes o índices pronósticos (IP) que se crearían en la fase dos de la investigación.

Puesto que se incluyeron en el estudio las cirugías sin vaciamiento axilar, los resultados de estos análisis de supervivencia para las variables: estado ganglionar, infiltración extracapsular o periganglionar tumoral, niveles ganglionares de Berg, índice pronóstico de Nottingham, clasificación pN y estadio según clasificación TNMp se obtuvieron 352 pacientes.

Cuadro 6. Variables pronósticas para la construcción de los índices y sus valores por categorías

Valores por categorías	Variables pronósticas								
	CM	p53	Bcl2	VT	N	EG	PM	GH	E
0	Luminal A, Luminal B (HER2-), Luminal B (HER2+) y HER2	0 1+	2+ 3+	—	N ₀	Sin ganglios afectados	CSE, LME, CIE LMS, LMInf	—	—
1	Triple negativo	2+ 3+	0 1+	0.1 a ≤ 8 cm ³	N ₁	1 a 3 ganglios afectados	CII, CSI, LMInt, Rre	1	I
2	—	—	—	> 8 a ≤ 125 cm ³	N ₂	Más de 3 ganglios afectados	—	2	IIA IIB
3	—	—	—	>125 cm ³	N ₃	—	—	3	IIIA IIIB IIIC

CM: clasificación molecular subrogada; VT: volumen tumoral; N: N del TNMp; EG: estado ganglionar de acuerdo al índice pronóstico de Nottingham; PM: posición del tumor en la mama; GH: grado histológico; E: estadio según TNMp.

p53 y Bcl2: categorías 0 y 1+ (valores negativos) y 2+ y 3+ (valores positivos).

N: categorías N₀ y N₁, coinciden con la cantidad de ganglios axilares afectados que evalúa EG, N₂ = 4 a 9 ganglios afectados, N₃ = 10 o más ganglios axilares afectados.

PM: posición en la mama; CSE: cuadrante superior externo; LME: línea media externa; CIE: cuadrante inferior externo; LMS: línea media superior; LMInf: línea media inferior; CII: cuadrante inferior interno; CSI: cuadrante superior interno; LMInt: línea media interna; Rre: región retroareolar.

En las variables pronósticas se otorgaron los valores 0 y 1 a las categorías que las componen y fueron agrupadas según la coexistencia o ausencia de predictores dicotómicos (CM, p53, Bcl2, PM), y de 0 a 3 en los predictores politómicos: 1-3 (VT, GH, E); 0-3 (N) y 0-2 (EG).

Los valores se relacionan con la disminución de la supervivencia y para las categorías de las variables politómicas (volumen tumoral, grado histológico y estadio) no se otorgó el valor 0, porque ninguna tuvo esta posibilidad.

Fase 2 de la investigación

Para el análisis bivalente y los coeficientes o valores de cada predictor se determinaron por la V de Cramer. El **Cuadro 6** contiene las variables que mostraron aportaciones más significativas al pronóstico de supervivencia y resultaron predictoras independientes: clasificación molecular subrogada de los subtipos intrínsecos de los carcinomas mamarios (coeficiente V de Cramer = 0.297, p = 0.001); p53 (coeficiente V de Cramer = 0.204, p = 0.021); Bcl2 (coeficiente V de Cramer = 0.284, p = 0.001); volumen tumoral (coeficiente V de Cramer = 0.144, p = 0.021); N del TNMp (coeficiente V de Cramer = 0.350, p = 0.000); estado ganglionar (coeficiente V de

Cramer = 0.270, p = 0.000); localización del tumor en la mama (coeficiente V de Cramer = 0.126, p = 0.015); grado histológico (coeficiente V de Cramer = 0.225, p = 0.000) y estadio según TNMp (coeficiente V de Cramer = 0.354, p = 0.000).

A las variables pronósticas se otorgaron valores de 0 y 1 para las categorías que las componen y se agruparon según la presencia-ausencia de predictores dicotómicos, y de 0 a 3 en predictores politómicos, es decir, valores relacionados con disminución de la supervivencia. Para las variables politómicas: volumen tumoral, grado histológico y estadio no se otorgó el valor de 0, porque en ninguna existía esta posibilidad; por tanto, fueron evaluadas de 1 a 3.

Cuadro 7. Construcción de los índices pronósticos

Índices pronósticos (IP)	Constantes por variables pronósticas y sus valores. ()
IP1	0.3xCM (0-1) + 0.2xp53 (0-1) + 0.3xBcl2 (0-1) + 0.2xVT (1-2-3) + 0.4xN (0-1-2-3) + 0.1xPM (0-1)
IP2	0.3xCM (0-1) + 0.2xp53 (0-1) + 0.3xBcl2 (0-1) + 0.2xVT (1-2-3) + 0.3xEG (1-2-3) + 0.1xPM (0-1)
IP3	0.3xCM (0-1) + 0.2xp53 (0-1) + 0.3xBcl2 (0-1) + 0.2xVT (1-2-3) + 0.4xE (1-2-3) + 0.1xPM (0-1)
IP4	0.3xCM (0-1) + 0.2xp53 (0-1) + 0.3xBcl2 (0-1) + 0.2xVT (1-2-3) + 0.2xGH (1-2-3) + 0.1xPM (0-1)
IP5	0.2xVT (1-2-3) + 0.4xN (0-1-2-3) + 0.1xPM (0-1)
IP6	0.2xVT (1-2-3) + 0.3xEG (1-2-3) + 0.1xPM (0-1)
IP7	0.2xVT (1-2-3) + 0.4xE (1-2-3) + 0.1xPM (0-1)
IP8	0.2xVT (1-2-3) + 0.2xGH (1-2-3) + 0.1xPM (0-1)
IP9	0.2xTT (dm>) + GH (1-2-3) + EG (1-2-3) + 0.3xCM (0-1) + 0.2xp53 (0-1) + 0.3xBcl2 (0-1)
IPN	0.2xTT (dm>) + GH (1-2-3) + EG (1-2-3)

IPN: índice pronóstico de Nottingham; IP9: índice pronóstico de Nottingham modificado; IP1: Índice pronóstico cubano (IPC). Los valores que se otorgan a cada variable pronóstica de los índices se encuentran entre paréntesis, para las dicotómicas: 0 y 1 y para las politómicas: 0 a 3, o del 1 al 3, y corresponden con las categorías de cada variable pronóstica que se muestran en el cuadro 6.

Ejemplo: tumor subtipo Basal-like (triple negativo) de la clasificación de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama (CM), p53 positivo, Bcl2 negativo, con volumen tumoral (VT) de 2 cm³, con 4 ganglios metastásicos o N₄, ubicado en el cuadrante superior interno (CSI).

$$IPC=0.3xCM (0-1) + 0.2xp53 (0-1) + 0.3xBcl2 (0-1) + 0.2xVT (1-2-3) + 0.4xN (0-1-2-3) + 0.1xPM (0-1)$$

$$0.3x1 + 0.2x1 + 0.3x1 + 0.2x1 + 0.4x2 + 0.1x1 = 1.9 (>1.50 \text{ mal pronóstico})$$

Estas variables se emplearon en la construcción de nueve funciones multivariantes o índices pronósticos: IP1, IP2, IP3, IP4, IP5, IP6, IP7, IP8, IP9 (**Cuadro 7**), diseñados mediante un método aditivo, resultado de la combinación de los valores de la V de Cramer y de las variables predictoras.

Se validó la capacidad predictiva de los índices pronósticos mediante curvas ROC (**Figuras 2, 3 y 4**) para definir la más eficiente según la propuesta del índice pronóstico cubano (IPC) en las pacientes con carcinoma mamario infiltrante. De esta forma se consideró:

Estadígrafo "c" asociado con el área bajo la curva ROC con la siguiente escala

- valor de "c" < 0.50: mala capacidad

predictiva.

- valor de "c" entre 0.50-0.60: fallida capacidad predictiva.
- valor de "c" entre 0.60-0.70: deficiente capacidad predictiva.
- valor de "c" entre 0.70-0.80: aceptable capacidad predictiva.
- valor de "c" entre 0.80-0.90: buena o muy buena capacidad predictiva.
- valor de "c" entre 0.90-1.00: excelente capacidad predictiva.

Además de las curvas ROC como método comprobatorio de la eficiencia de las funciones pronósticas se utilizó el análisis de regresión de Cox.

La estratificación del índice pronóstico cubano

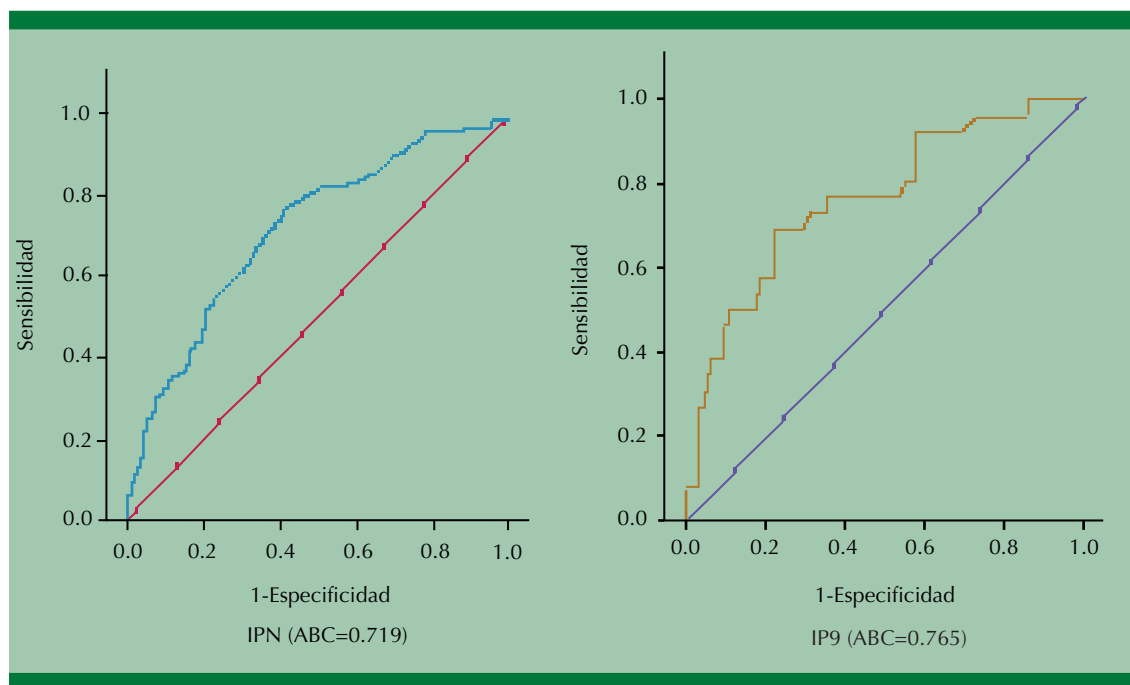


Figura 2. Curvas ROC del índice pronóstico de Nottingham (IPN) y modificado por variables inmunohistoquímicas (IP9). Aunque el área bajo la curva (ABC) del IP9 es mayor, los valores del ABC de ambos índices se mantienen entre 0.70-0.80, que indican "aceptable capacidad predictiva".

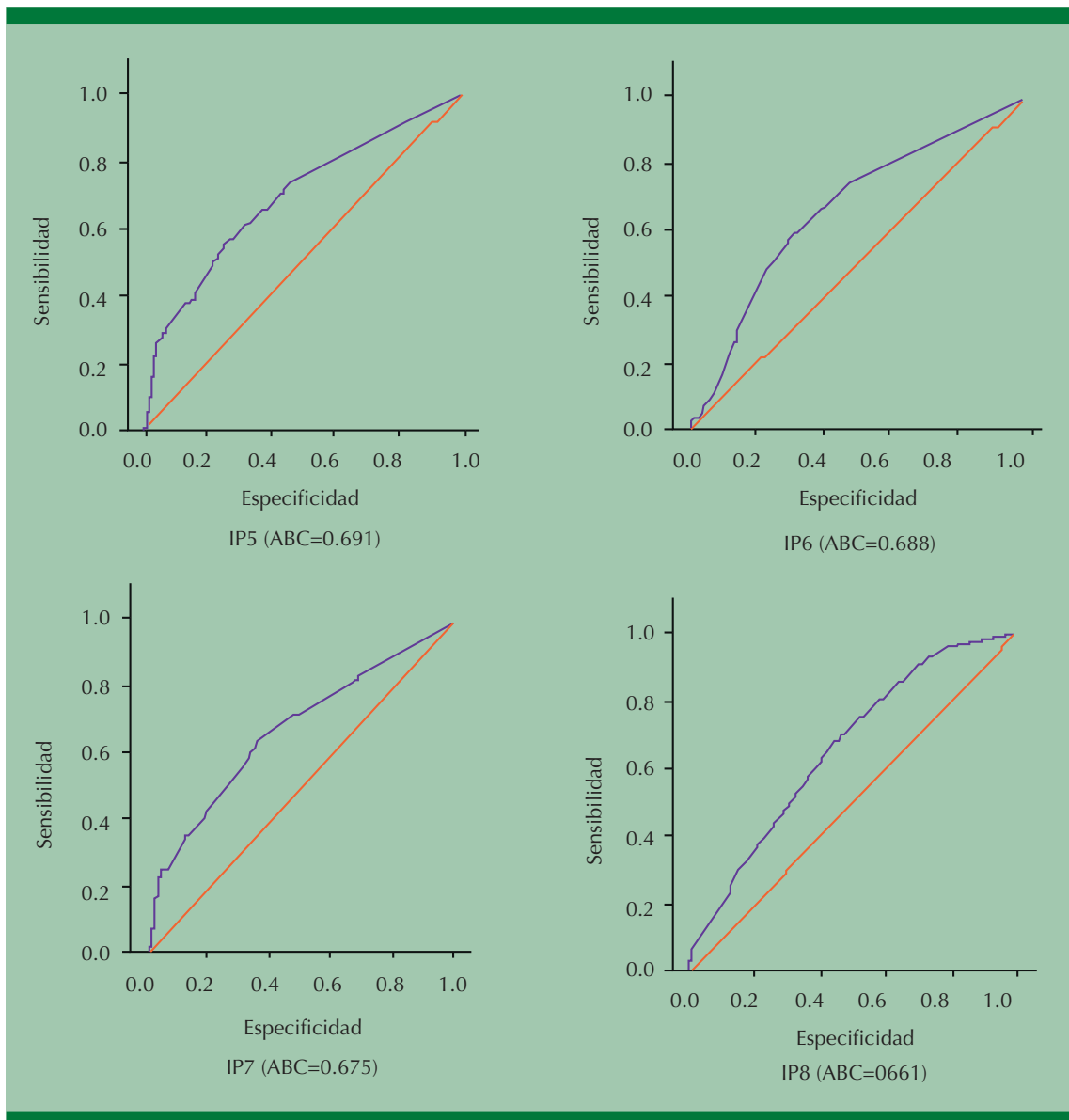


Figura 3. Curvas ROC de los índices pronósticos (IP) del 5 al 8. El área bajo la curva (ABC) mayor corresponde al IP5, pero todas se encuentran entre 0.60-0.70, lo que indica “deficiente capacidad predictiva” para estos índices, que no incorporan variables relacionadas con marcadores inmunohistoquímicos.

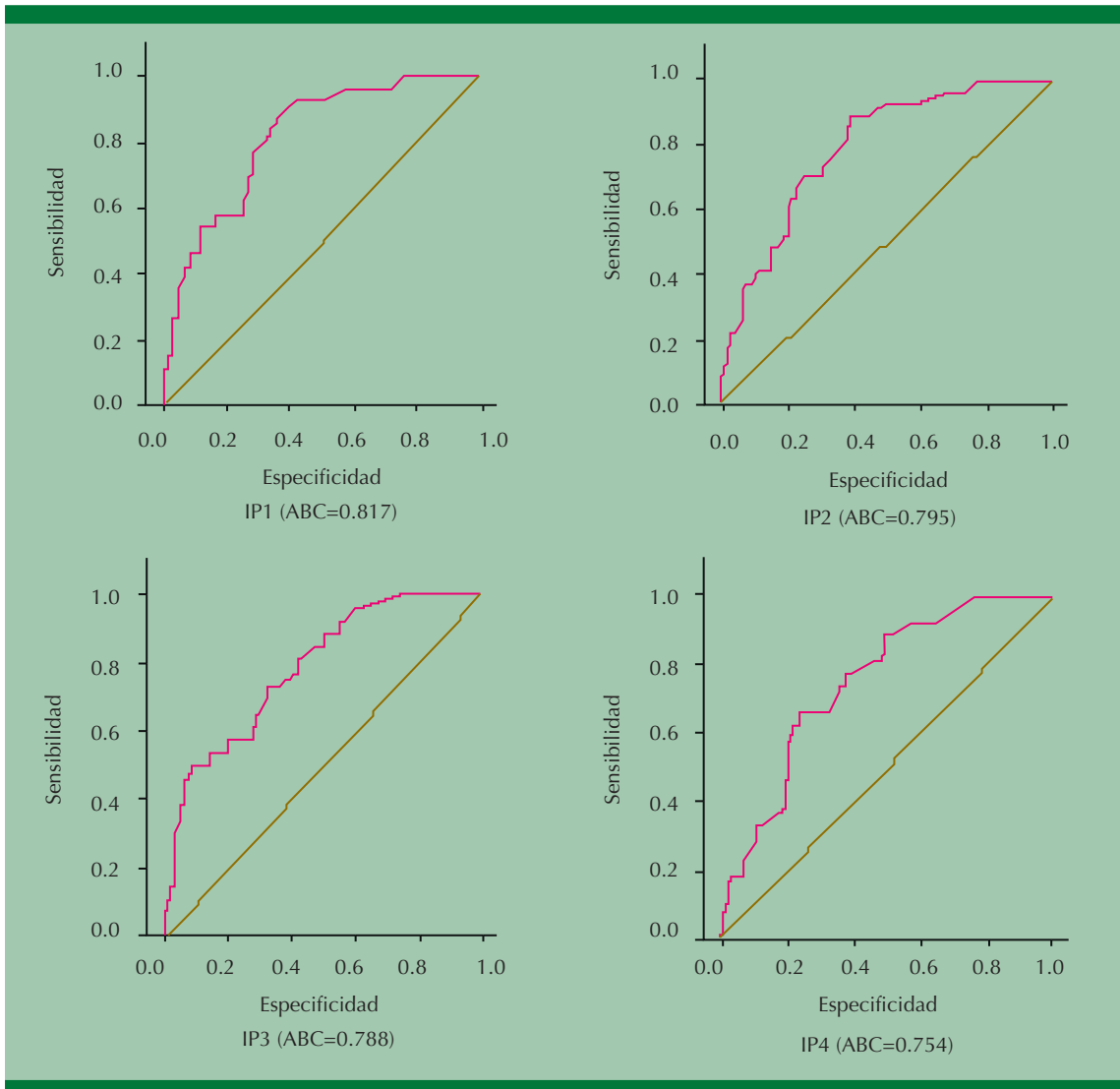


Figura 4. Curvas ROC de los índices pronósticos (IP) del 1 al 4. El área bajo la curva mayor corresponde al IP1, que se encuentra entre 0.80-0.90 y demuestra “buena o muy buena capacidad predictiva”. El resto de los IP tienen área bajo la curva entre 0.70-0.80 y revelan “aceptable capacidad predictiva”. El IP1 se eligió como el índice pronóstico cubano (IPC).

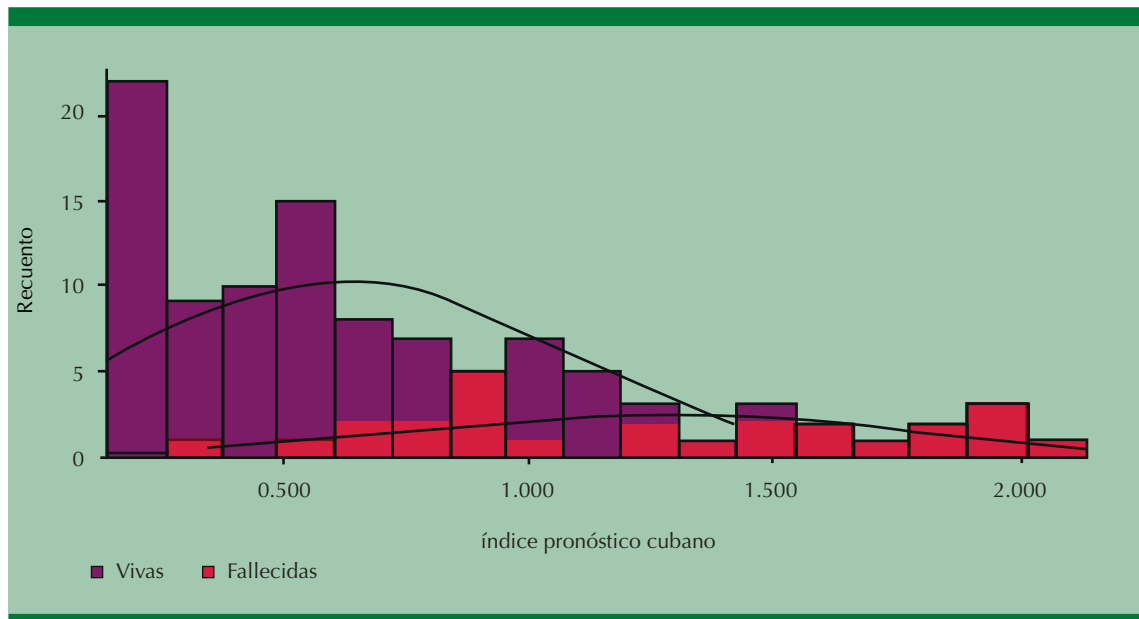


Figura 5. Puntos de corte para la estratificación del índice pronóstico cubano (IPC). La gráfica distribuye 124 pacientes vivos y fallecidas en quienes se calculó el IPC y los puntos de corte definen los intervalos que permitieron estimar la variación de RR.

Cuadro 8. Estratificación para el índice pronóstico cubano (IPC)

Intervalos del índice	Vivas	%	Fallecidas	%	Riesgo relativo (RR)	Pronóstico
≤ 0.50	50	96.2	2	3.8	1.00	Excelente
> 0.50 - 1.00	30	76.9	9	23.1	7.50	Bueno
> 1.00 - 1.50	14	70.0	6	30.0	10.71	Intermedio
> 1.50	4	30.8	9	69.2	56.25	Malo
Total (124)	98	79.0	26	21		

χ^2 Tend = 26.17 p = 0.000

se realizó a partir de la distribución de frecuencias; con los puntos de corte de los valores del índice se conformaron segmentos que permitieron estimar la variación del riesgo de mortalidad, para lo que se utilizó la χ^2 para tendencia (Figura 5 y Cuadro 8). Finalmente, se estableció la relación entre la estratificación del índice y el tiempo

de evolución de las pacientes. **Figura 6**

La investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas para el uso de material y datos humanos, establecidas en la “Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial-Principios éticos para las investigaciones médicas en

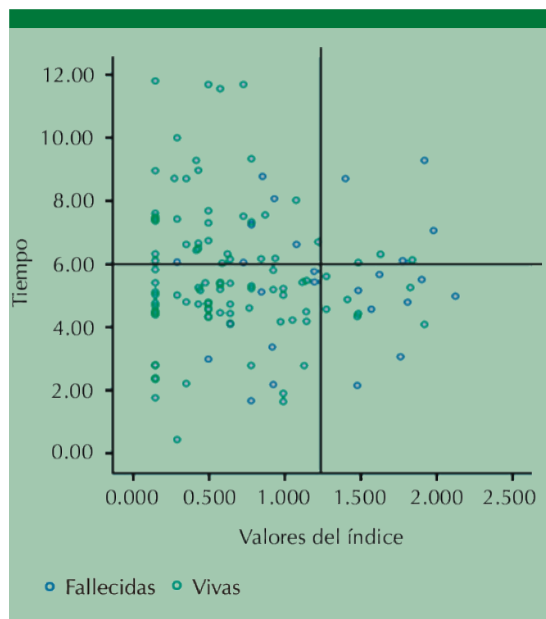


Figura 6: Valores del índice pronóstico cubano y tiempo de evolución de las pacientes

La mayor cantidad de pacientes vivas (círculos verdes) se distribuye de 0 a 6 años de evolución, en los intervalos de "excelente y buen pronóstico" (≤ 0.50 y $> 0.50 - 1.00$). La mayor cantidad de fallecidas (círculos azules) se distribuye de 0 a 6 años de evolución, en el intervalo de "mal pronóstico" (> 1.50).

seres humanos" y fue evaluada y aprobada por el comité de ética de la institución donde se realizó.

RESULTADOS

La muestra de estudio quedó constituida por 373 pacientes. Todos los resultados obtenidos en la Fase 1 de la investigación para el análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a distancia se informaron previamente⁴³⁻⁴⁶ y están disponibles en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/144/html>, <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/145/html>, <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/>

index.php/amc/article/view/912/1118 y <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/913/1212>.

Por esta razón nos limitamos a mostrar un resumen de los reportes más relevantes de la fase 1, por tres etapas, y publicar todos los de la Fase 2, que se relacionan con la elaboración y propuesta del índice pronóstico cubano (IPC), objetivo fundamental del estudio.

Resultados de la fase 1

En la etapa 1 del análisis de supervivencia, en relación con el evento de mortalidad, se registraron 87 fallecimientos, lo que supone una supervivencia global de 76.7% y media de 13.53 años, principalmente en los primeros cinco años del diagnóstico.

En cuanto a la disminución de la supervivencia global, influyó de forma muy significativa ($p < 0.005$) la bilateralidad dentro de las variables clínicas y en las variables morfológicas, el volumen tumoral, estado ganglionar, infiltración periganglionar, afectación de los tres niveles ganglionares de Berg, grado histológico modificado y conteo mitótico (variables morfológicas que tuvieron igual significación estadística para la disminución de la supervivencia libre de enfermedad a distancia), seguidas del tamaño tumoral, la formación de tubos e invasión vascular y linfática. De los clasificadores influyeron el índice pronóstico de Nottingham (IPN), estadio y clasificación N y M del TNMp, que tuvieron similar significación estadística en la disminución de la supervivencia libre de enfermedad a distancia. Por último, la recidiva y metástasis a distancia disminuyeron la supervivencia global y la recidiva local tuvo igual significación para la expresión de metástasis a distancia o disminución de la supervivencia libre de enfermedad a distancia.

Las variables significativas ($0.005 \leq p < 0.05$) asociadas con la disminución de la supervivencia global fueron: posición del tumor en las clínicas, subtipo histológico, pleomorfismo nuclear y necrosis en las morfológicas; la p53 y Bcl2 en las inmunohistoquímicas y la clasificación T del TNMp dentro de los clasificadores.

La necrosis y Bcl2 tuvieron igual significación estadística para la disminución de la supervivencia libre de enfermedad a distancia.

En la etapa 2 del análisis de supervivencia, en relación con la enfermedad a distancia, reportaron metástasis 59 pacientes, 82.3% estuvo libre de este evento adverso y la media de aparición fue de 14.49 años. Además de las variables comentadas en la etapa 1, que fueron comunes en su significación estadística para la supervivencia global y libre de enfermedad a distancia, influyeron en la disminución de esta última de forma muy significativa ($p < 0.005$) el subtipo histológico, pleomorfismo nuclear en las morfológicas y la proteína p53 en las inmunohistoquímicas. Entre otras variables significativas ($0.005 \leq p < 0.05$) se encontraron la bilateralidad en las clínicas y la invasión vascular y linfática y el tamaño tumoral en las morfológicas.

Durante la etapa 3 del análisis de supervivencia, respecto a la recidiva en la cicatriz quirúrgica, se registraron 17 pacientes, por lo que 94.8% quedó libre de este evento adverso, con una media de recidiva local de 16.73 años. El margen quirúrgico no fue significativo ($p = 0.660$) en las recidivas y aunque fue positivo o estuvo implicado por el tumor en 4%, la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos fueron amplios (**Cuadro 2**).

La variable que influyó de forma muy significativa ($p < 0.005$) en la disminución de la supervivencia libre de recidiva local fue la clasificación molecular subrogada de los subtipos intrínsecos

del cáncer mamario, con el triple negativo en los clasificadores y dentro de las variables significativas ($0.005 \leq p < 0.05$) el borde tumoral liso, la multifocalidad y la afectación del nivel ganglionar III de Berg en las morfológicas y N₃ del TNMp en los clasificadores.

Es importante señalar que la frecuencia de distribución de los subtipos intrínsecos de la clasificación subrogada, según St. Gallen 2015 (**Cuadro 4**), se comportó con porcentajes que difieren de los más reportados.⁴² Los subtipos luminales representaron 64.3% y se señala entre 75 y 80%; los A obtuvieron 36.4% inferior a otros informes con 50 a 60%,⁴² mientras que en los triples negativos (24.8%) fueron más altos que los referidos con mayor frecuencia (entre 10 y 15%).⁴²

Resultados de la fase 2

El **Cuadro 7** muestra las nueve funciones o índices pronósticos (IP) que resultaron de la combinación de los predictores independientes del **Cuadro 6**. Los índices del 1 al 4 tienen en común que emplean la clasificación molecular subrogada de los subtipos intrínsecos del carcinoma mamario⁴² p53 y Bcl2, los subtipos intrínsecos del carcinoma mamario, p53 y Bcl2; variables relacionadas con marcadores inmunohistoquímicos, las que se combinan con el volumen tumoral y la posición del tumor en la mama. Posteriormente, cada función pronóstica agrega de forma independiente las variables N del pTNM, estado ganglionar, estadio y grado histológico modificado para obtener al resultado y establecer las diferencias entre estas. Esas combinaciones tienen la finalidad de encontrar la mejor predicción después de la evaluación de su eficiencia mediante curvas ROC. **Figuras 2, 3, 4**

Por su parte, los índices 5 a 8 se caracterizan por no utilizar las variables relacionadas con los marcadores inmunohistoquímicos y en esto se diferencian de los anteriores, pues mantienen el

resto de las combinaciones. La finalidad es comparar índices similares en sus combinaciones, cuyas diferencias incluyan sólo el uso, o no, de marcadores inmunohistoquímicos y demostrar, después de la evaluación de su eficiencia, la necesidad de su incorporación para realizar los cálculos pronósticos, ya fueran combinados, en los subtipos intrínsecos del cáncer de mama de la clasificación molecular subrogada y/o aislados (p53, Bcl2).

El índice pronóstico 9 (IP9) es una modificación del índice pronóstico de Nottingham (IPN) que combina las variables o factores pronósticos: tamaño tumoral, grado histológico y estado ganglionar a las variables con marcadores inmunohistoquímicos presentes en las funciones o índices del 1 a la 4. El propósito fue comparar los resultados de la evaluación de la eficiencia de ambos.

En las **Figuras 2, 3 y 4** se muestran los resultados de la evaluación de la eficiencia de las funciones pronósticas por Curvas ROC. En la **Figura 2** el índice pronóstico 9 tiene mayor área bajo la curva, mejor capacidad predictora y 4.6% más pacientes bien clasificadas que el índice de Nottingham, pero los valores del área bajo la curva de ambos índices se mantienen entre 0.70-0.80, que significa "capacidad predictiva aceptable".

La evaluación del área bajo la curva fue similar en el grupo de índices pronósticos 5 a 8 (**Figura 3**) y aunque el IP5 tuvo la mayor área, mejor capacidad predictora y 1.6% más pacientes bien clasificadas que el IP7, todas las áreas bajo la curva se encontraron entre 0.60-0.70, por lo que estos índices se comportan con "deficiente capacidad predictiva".

En la **Figura 4** se muestra el grupo de índices pronósticos del 1 al 4, de los que el IP1 tuvo la mayor área bajo la curva, 2.2% más pacientes

bien clasificadas y mejor capacidad predictora que el IP2, que representa el otro índice con mejor área, pero se mantuvo entre 0.70 y 0.80, lo que sugiere "capacidad predictiva aceptable", mientras que en el IP1 el área bajo la curva se ubicó entre 0.80-0.90, lo que demuestra "buena o muy buena capacidad predictiva" y se designa: **índice pronóstico cubano (IPC)**. Además, éste supera al índice pronóstico 9 (IP9) o índice pronóstico de Nottingham modificado, y al índice pronóstico de Nottingham en 5.2 y 9.8% de pacientes bien clasificadas, respectivamente, y con mejor capacidad predictora. **Figura 2**

De las 129 pacientes a quienes se determinaron las concentraciones de marcadores por inmunohistoquímica, 5 no pudieron evaluarse por artefactos técnicos. La estratificación del índice pronóstico cubano (IPC) se realizó a partir de la distribución de frecuencias de las 124 pacientes sobre las que este se calculó, con puntos de corte del recorrido de los valores del índice para estimar la variación de riesgo de mortalidad.

El recorrido de esta variable o puntaje del índice pronóstico cubano (IPC) fue de 0.14 a 2.12 y su distribución en los respectivos histogramas de vivas y fallecidas se muestra en la **Figura 5**, donde se aprecia la capacidad discriminadora de la función pronóstica. Este recorrido o puntaje se estratificó en puntos de corte equidistantes en todo su trayecto y tiene la capacidad de mostrar la variación del riesgo de mortalidad en los diferentes estratos o intervalos del IPC.

En el **Cuadro 8** se observa que entre el valor mínimo (0.14) y 0.50 se registraron 52 pacientes (50 vivas y 2 fallecidas); entre 0.51 a 1 se ubicaron 39 (30 vivas y 9 fallecidas); en el estrato > 1 a 1.50 se encontraron 20 (14 vivas y 6 fallecidas) y de 1.51 a 2.12 hubo 13 (4 vivas y 9 fallecidas). Esta estratificación o intervalos del índice pronóstico cubano (IPC) evidencia un incremento de la pro-

porción de muertes en la medida que crece el valor del IPC; pero es estrictamente demostrable a través de la prueba de c^2 tend (Ji cuadrada para tendencia), también conocida como la extensión de la prueba de Mantel y Haenszel.

Para ello, el nivel mínimo de la variable ordinal (estratos del índice pronóstico cubano o IPC) se considera el básico y el resto de los niveles, en orden creciente, supone un mayor riesgo (RR). Si esta premisa se cumple, se obtiene para cada estrato un valor de RR a partir del nivel básico (donde se asume $RR = 1$ o independencia), que se consideró de “excelente pronóstico”. Se observa que las pacientes del estrato dos o “buen pronóstico” septuplican el riesgo de mortalidad respecto al nivel base ($RR = 7.50$); en el estrato tres o “pronóstico intermedio” incrementan 10 veces el riesgo ($RR = 10.7$) y en el estrato cuatro o de “mal pronóstico”, el riesgo de mortalidad es 56 veces mayor ($RR = 56.2$).

El estadígrafo c^2 tend, que resume este comportamiento, es 26.17 con $p = 0.000$ para una alta significación de la prueba.

La **Figura 6** relaciona los valores del índice pronóstico cubano (IPC) con el tiempo y se observa que la mayor cantidad de pacientes fallecidas se registró antes de los 6 años de evolución, en el estrato > 1.50 o de “mal pronóstico”, y la mayoría de las mujeres vivas se encontró en la misma etapa en los estratos de ≤ 0.50 y > 0.50 a 1, con “excelente y buen pronóstico”, respectivamente, lo que demuestra la estrecha relación de la estratificación del índice pronóstico cubano respecto al tiempo, pues para igual periodo, el pronóstico empeora en los estratos más altos.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos con el índice pronóstico 9 (IP9) o índice de Nottingham modificado demuestran la importancia que otros autores

atribuyen a la asociación de marcadores inmunohistoquímicos^{4,5,47,48} para mejorar la eficiencia del índice pronóstico de Nottingham (IPN); sin embargo, en nuestro estudio, aunque la asociación de marcadores combinados (RE, RP, HER2 y Ki 67 en los subtipos intrínsecos del cáncer de mama de la clasificación molecular subrogada) y aislados (p53 y Bcl2) superó en el IP9 la eficiencia del índice pronóstico de Nottingham, ambos índices mantuvieron “capacidad predictiva aceptable” mediante las curvas ROC.

Esto indica que la asociación con marcadores no resultó suficiente para construir un índice de mayor repercusión en la supervivencia o con mayor capacidad predictora a partir del índice pronóstico de Nottingham y esto debe relacionarse porque ambos contienen las variables: tamaño tumoral, grado histológico y estado ganglionar, que asociadas con la ausencia de marcadores son, en nuestra opinión, las causas de sus limitaciones para revelar completamente las consecuencias clínicas y de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama que otros autores señalaron.⁴

La ausencia de asociación con marcadores inmunohistoquímicos fue la causa de “deficiente capacidad predictiva” de los índices pronósticos, del 5 al 8, lo que corroboró la necesidad de dicha asociación.

La mejor capacidad predictora del índice pronóstico cubano (IPC/IP1) no solo estuvo en las variables inmunohistoquímicas dentro de la función pronóstica, lo que quedó demostrado al compararlo con el índice pronóstico 2 (IP2) (**Figura 4**) e índice pronóstico 9 (IP9) o índice pronóstico de Nottingham modificado (**Figura 2**), pues los tres contienen las mismas variables relacionadas con marcadores inmunohistoquímicos (CM, p53, Bcl2); por lo tanto, la diferencia se encuentra en las variables clínico-patológicas que emplean, pues fue la combinación de volu-

men tumoral, N del TNMp y posición del tumor en la mama y posición del tumor en la mama las que determinaron la mejor eficiencia del **índice pronóstico cubano**.

Reportamos por vez primera, en Cuba, un estudio anatomopatológico que compara el volumen y tamaño tumoral en pacientes con cáncer de mama, y las ventajas del volumen tumoral respecto a la T del TNMp, esta última presente en los índices pronósticos de Nottingham y de Nottingham modificado (IP9). Diversos investigadores han reportado el valor del volumen tumoral en la evaluación de diferentes neoplasias y se ha calculado por diversos métodos de diagnóstico,^{39, 49-53} en busca de aproximaciones más exactas del tamaño del tumor, debido a su repercusión en la cirugía,^{39,50} radioterapia,^{39,51} quimioterapia⁵² y supervivencia.^{51,53}

En cuanto a las variables clínico-patológicas de la función pronóstica, la posición o localización del tumor en la mama es significativa después del análisis de supervivencia global y bivalente, que anatómicamente guarda relación con el valor de N del TNMp,²¹ pues la posición influye directamente a través del drenaje linfático^{29,54,55} y determina el estadio tumoral.^{21,22}

Además, la posición del tumor en la mama tiene relación con la metástasis a distancia, porque los tumores del cuadrante inferior interno pueden diseminarse a través de las vías de drenaje a los ganglios subdiafragmáticos y al hígado,²⁹ y de esta forma generar metástasis (pM₁), para así determinar el estadio patológico más avanzado de la enfermedad (IV),^{21,22} independiente del volumen tumoral y estado de la N del TNMp.

El índice pronóstico cubano (IPC) no cuenta con el grado histológico modificado, única diferencia con el índice pronóstico 4 (IP4), que superó en la evaluación de la eficiencia por curvas ROC (**Figura 4**) y de los cuatro índices de este grupo, el

IP4 tuvo la peor eficiencia. Esto puede explicarse porque el Ki-67 (un marcador de proliferación) se utilizó en conjunto con los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y HER2, para subclasificar los subtipos luminales A y B de la clasificación molecular subrogada, presente en el índice pronóstico cubano, y se considera que Ki 67 puede disminuir la variabilidad de la clasificación de los distintos grados histológicos.⁵⁶ Además, los carcinomas luminales B (HER2 positivo), HER2 no luminales y triples negativos suelen ser de alto grado o grado histológico 3.⁵⁷

También el índice de grado genómico^{8,57} demostró que los tumores grado histológico 1 y 3 son dos enfermedades diferentes que pueden tener distinto origen molecular, patogénesis y comportamiento,⁶⁻⁹ y el grado 2 no muestra perfiles de expresión génica, comparados con los que distinguen a los tumores grado 1 y 3, y los reclasifica dentro de dos grupos con bajo y alto riesgo de recurrencia, con distintas consecuencias clínicas, similares a las del grado 1 y 3, respectivamente, lo que mejora la exactitud del grado 2 y su valor pronóstico.⁶⁻⁹

En el índice pronóstico cubano (IPC) las proteínas p53 y Bcl2 están incorporadas por su significación y valor pronóstico independiente mostrado en las dos fases del estudio y estas pudieran haber contribuido a mejorar la información que ofrece el grado histológico en la diferenciación de estos subtipos moleculares, definiendo subclases dentro de ellos.

Otros investigadores encontraron que la expresión de p53 se relaciona significativamente con los subtipos moleculares, diferenciación tumoral y proliferación.⁵⁸ La p53 muestra mutación en 26% de los tumores luminales (17% en luminal A y 41% en el luminal B), 50-70% en los HER2 positivos y 88% en los basales-like,⁵⁹ en este último el empeoramiento pronóstico se relaciona con p53, que determina dos clases: una con p53

alto y otra con bajo (basal con p53 alterado y basal con p53 normal, respectivamente).⁴

Los tumores de mama positivos para p53 muestran altos índices de apoptosis, mientras que los positivos para Bcl2 tienen bajos índices, incluso el índice de apoptosis muestra una fuerte correlación positiva para todos los indicadores directos e indirectos de proliferación celular, principalmente el índice mitótico y Ki67.⁶⁰ Los marcadores combinados de proliferación y apoptosis de células tumorales (p53, caspasa activa-3 y Ki67) definen un subtipo proliferativo apoptótico con significación para la supervivencia global y libre de enfermedad, que identifican a las pacientes con cáncer de mama grado 1 y requieren tratamiento más agresivo.⁶¹

En relación con Bcl2, algunos autores señalan que la mayoría de los casos positivos pertenece al grupo luminal, mientras que los tumores no luminales tienen reacción negativa, con una fuerte correlación estadística entre Bcl2 y grupos moleculares con diferentes características clínicas e inmunohistoquímicas, y diferentes índices de supervivencia, sobre todo en los tumores positivos para Bcl2 y peor para los negativos;^{48,62,63} en nuestra investigación, la peor supervivencia se encontró en pacientes con valores negativos de Bcl2 y positivos de p53.

En el índice pronóstico cubano se encuentran integrados elementos moleculares que pueden definir el comportamiento biológico de los subtipos subrogados del cáncer de mama y que son reflejo del grado de diferenciación de estos tumores.

CONCLUSIONES

El índice pronóstico cubano supone un aporte teórico, por lo que se propone como predictor de supervivencia global en pacientes con carcinoma mamario infiltrante, pues representa un

método novedoso, útil, económico y práctico para la clínica oncológica, con muy buena capacidad predictiva y mayor porcentaje de eficiencia predictora, que supera las limitaciones del tradicional índice pronóstico de Nottingham, actualmente usado en Cuba.

La estratificación del índice permite estimar el pronóstico o riesgo de mortalidad de forma sencilla, es reproducible y se considera un buen clasificador con cuatro grupos bien definidos: 1) excelente pronóstico, 2) buen pronóstico, 3) pronóstico moderado o intermedio y 4) mal pronóstico, que guardan estrecha relación con el tiempo de supervivencia.

Puesto que emplea menor cantidad de marcadores que el índice pronóstico de Nottingham plus (IPN+) y no requiere determinaciones genéticas costosas, es factible su aplicación práctica de forma general y en particular en Cuba u otros países con recursos económicos limitados. Permitirá seleccionar terapias complementarias más específicas e individualizadas en pacientes con cáncer de mama, evitando sobretamientos, especialmente en el grupo de excelente pronóstico, con repercusión social y económica, con el uso racional de quimioterápicos, antiestrogénicos y anticuerpos monoclonales. No obstante, entre las limitaciones del índice pronóstico cubano (IPC) se encuentran validar sus resultados en una serie independiente de mujeres con carcinomas mamarios infiltrantes, preferiblemente en un diseño multicéntrico, y evaluarse en ensayos clínicos prospectivos aleatorios.

Agradecimientos

A la Universidad de Valencia y al Instituto Valenciano de Oncología de España, por su valiosa cooperación en la realización de las técnicas de inmunohistoquímica y al profesor Dr. C. Israel Borrajero, jefe del Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos

Ameijeiras, de la Habana, Cuba, por su apoyo incondicional para llevar a cabo este proyecto.

REFERENCIAS

- Soriano-García JL, et al. Programa integral para el control del cáncer en Cuba: cáncer de mama, guía práctica clínica en diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ecimed; 2013.
- Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2017 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 5 Jun 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
- Galea MH, et al. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22(3):207-19. DOI: 10.1007/bf01840834
- Rakha EA, et al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer. *B J Cancer* 2014;110(7):1688-1697. DOI: 10.1038/bjc.2014.120
- Guerra I, et al. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *Mol Path* 2003;56(6):323-7. DOI: 10.1136/mp.56.6.323
- Desmedt C, et al. The Gene expression Grade Index: a potential predictor of relapse for endocrine-treated breast cancer patients in the BIG 1-98 trial. *BMC Medical Genomics* 2009;2(40). DOI: 10.1186/1755-8794-2-40
- Ignatiadis M, et al. Predicting risk of breast cancer recurrence using gene-expression profiling. *Pharmacogenomics* 2007;8(1):101-111. DOI: 10.2217/14622416.8.1.101
- Ignatiadis M, Sotiriou C. Understanding the molecular basis of histologic grade. *Pathobiology* 2008;75(2):104-111. DOI: 10.1159/000123848
- Sotiriou C, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(4):262-72. DOI: 10.1093/jnci/djj052
- Ma XJ, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer* 2008;14(9):20601-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5026
- Kok M, et al. Comparison of gene expression profiles predicting progression in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(2):275-83. DOI: 10.1007/s10549-008-9939-y
- Okugawa H, et al. Prognostic factors in breast cancer: the value of the Nottingham Prognostic Index for patients treated in a single institution. *Surg Today* 2005; 35(11):907-11. DOI: 10.1007/s00595-005-3056-x
- Eredita GD, et al. Factores de pronóstico en cáncer de mama: valor predictivo del Índice Pronóstico de Nottingham en pacientes con seguimiento a largo plazo, tratadas en una única institución. *Eur J Cancer* 2001;1:401-406. <https://slidex.tips/download/european-journal-of-cancer-ed-espaola-2001-1-departamento-de-cirugia-general-uni>
- Ellis IO, et al. Tumours of the breast. En: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs* [Internet]. Lyon: OMS; 2003, 10-59. <https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/BB4.pdf>
- Sarp S, et al. Tumor location of the lower-inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1031-9. DOI: 10.1245/s10434-006-9231-5
- Ellsworth DL, et al. Outer breast quadrants demonstrate increased levels of genomic instability. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):861-8. DOI: 10.1245/ASO.2004.03.024
- Colleoni M, et al. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1390-1400. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.052
- Hoda SA. Invasive ductal carcinoma: assessment of prognosis with morphologic and biologic markers. En: Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen's Breast Pathology. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 413-468.
- Mac Grogan G, et al. Bilateral breast carcinoma and non-synchronous breast carcinoma. En: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, editors. *WHO classification of tumours of the breast*. Lyon: IARC Press; 2012. p 69-70.
- Ruiz Jorge L, et al. Modificaciones al procedimiento anatómico de las mastectomías según Juan Rosai. *Acta Méd Centro* 2007;1(1). <http://www.actamedica.sld.cu/r11/modificaciones7.htm>
- Lester SG, et al. TNM classification of tumours of the breast. En: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Puay Hoon T, van de Vijver MJ, editors. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. Lyon: IARC Press; 2012.
- Sabadell-Mercadal MD, et al. Clasificación TNM AJCC 8va Edición. 2017. Anexo 1. En: Sabadell Mercadal MD, Isquierdo Sanz M, Prats de Puig M, Modolell Roig A. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. España: Fundación Española de Senología y Patología mamaria; 2017. p. 183-191. <https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2018/06/MONOGRAFIA-SESPM-2017-Ebook.pdf>
- Diccionario de geometría. Volumen 2014. http://www.ditutor.com/geometria_espacio/volumen.html#
- Portal de Arte. Términos. Volumen [Internet]. Chile: Arte; 2005-2008. Disponible en: <http://www.portaldearte.cl/terminos/volumen.htm>
- Hoda SA. Ductal Carcinoma In Situ. En: Rosen's Breast Pathology. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 331-411.
- González MA, Pinder SE. Invasive carcinoma: Other histologic prognostic factors, prognostic indices, and application of prognostic information for patient management. In: *Breast Pathology: A Volume in the series foundations in diagnostic*

- pathology. 2^{da} ed. Elsevier: Saunders; 2011. p. 272-278.
27. Meretoja TJ, et al. International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(3):817-27. DOI: 10.1007/s10549-013-2468-3
 28. Fujii T, et al. Implication of extracapsular invasion of sentinel lymph nodes in breast cancer: prediction of non-sentinel lymph node metastasis. *World J Surg* 2010;34(3):544-8. DOI: 10.1007/s00268-009-0389-4
 29. Netter FH. Glándula mamaria. En: Atlas de Anatomía Humana. 3^{ra} ed. New York: University of Rochester School of Medicine and Dentistry Rochester, 2016;177.
 30. Vinagre-Martínez LM. Anatomía quirúrgica de la mama. En: Domínguez Cunchillos F, Ballester Sapiña JB, de Castro Varga G. Guía clínica de cirugía de la mama. 2^{da} ed. Madrid: Asociación Española de Cirujanos, 2017;34.
 31. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8(2):776-8. DOI: 10.1002/1097-0142(1955)8:4<776::aid-cn-cr2820080421>3.0.co;2-b
 32. Lakhani SR, et al. WHO classification of tumours of the breast. In: WHO Classification of Tumours. 4th Edition. Lyon: IARC; 2012. p. 8-9.
 33. Sinn HP, et al. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care (Basel)* 2013;8(2):149-154. DOI: 10.1159/000350774
 34. Lakhani RS, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th Edition. Lyon: 2012. p. 19-20.
 35. Soler-Monsó MT, et al. Grado histológico. En: Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. España: Fundación Española de Senología y Patología mamaria; 2017. p. 70-75.
 36. Cazorla-Jiménez A, et al. Inmunidad y cáncer de mama. Infiltración linfocitaria peritumoral (TILs). En: Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. España: Fundación Española de Senología y Patología mamaria; 2017. p. 80-85.
 37. Cazorla-Jiménez A, et al. Invasión vascular, linfática y perineural. En: Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. España: Fundación Española de Senología y Patología mamaria; 2017. p. 86-88.
 38. Jorns JM, et al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center. *Am J ClinPathol* 2012;138(5):657-669. DOI: 10.1309/AJCP4IEMXCJ1GDTS
 39. Zhang A, et al. A comparison study between gross tumor volumes defined by preoperative magnetic resonance imaging, postoperative specimens, and tumor bed for radiotherapy after breast-conserving surgery. *Medicine* 2017;96(2):e5839. DOI: 10.1097/MD.0000000000005839
 40. Merdol I, et al. Breast cancer biomarkers: prognostic and predictive value and external quality assurance. In: *Breast Pathology a volume in the series foundations in diagnostic pathology*. 2^{da} ed. Elsevier: Saunders; 2011. p. 306-316.
 41. González AM, et al. Invasive Carcinoma: Other histologic prognostic factors, prognostic indices, and application of prognostic information for patient management. In: Frances P. O'Malley, Pinder SE, Mulligan AM. *Breast pathology a volume in the series foundations in diagnostic pathology*. 2^{da} ed. Elsevier: Saunders; 2011. p. 272-278.
 42. Fernández-Abad M, et al. Implicaciones pronósticas y terapéuticas de la clasificación molecular del cáncer de mama. En: Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. España: Fundación Española de Senología y Patología mamaria; 2017. p. 154-160.
 43. Ruiz LJ, et al. Factores pronósticos clínicos y morfológicos determinantes en la supervivencia global en los carcinomas mamarios infiltrantes. Evaluación del volumen tumoral. *Acta Méd Centro* 2014;8(3). <http://www.revactamedica-centro.sld.cu/index.php/amc/article/view/144>
 44. Ruiz JL, et al. Factores pronósticos inmunohistoquímicos, constructos clasificatorios y eventos adversos determinantes en la supervivencia global en los carcinomas mamarios infiltrantes. *Acta Méd Centro* 2014;8(3). <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/145>
 45. Ruiz JL, et al. Factores pronósticos morfológicos determinantes en las metástasis a distancia en los carcinomas mamarios infiltrantes. *Acta Méd Centro* 2018;12(3). <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/912>
 46. Ruiz JL, et al. Factores pronósticos clínicos, inmunohistoquímicos, clasificadores y eventos adversos determinantes en las metástasis a distancia en los carcinomas mamarios infiltrantes. *Acta Méd Centro* 2018;12(4). <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/913>
 47. Callagy GM, et al. Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin Cancer Res* 2006;12(8):2468-75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2719
 48. Hwang KT, et al. Prognostic influence of BCL2 expression in breast cancer. *Int J Cancer* 2012;131(7):E1109-19. DOI: 10.1002/ijc.27539
 49. Friedersdorff F, et al. Does the Prostate Health Index Depend on Tumor Volume?-A Study on 196 Patient safer Radical Prostatectomy. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):488. Doi: 10.3390/ijms18030488
 50. Legendijk M, et al. Tumor-volume to breast-volume Ratio for improving COSmetic results in breast cancer patients (TURACOS); a randomised controlled trial. *Bio Med Central Cancer* 2017;17(1):336 Doi: 10.1186/s12885-017-3280-y
 51. Myungsoo K, et al. Prognostic value of tumor volume and radiation dose in moderate-sized hepatocellular carcinoma A multicenter analysis in Korea (KROG 14-17). *Medicine* 2017;96(24):e7202. Doi: 10.1097/MD.0000000000007202

52. Sheng-Xiang R, et al. CT texture analysis in colorectal liver metastases: A better way than size and volume measurements to assess response to chemotherapy?. *United European Gastroenterol J* 2016;4(2):257-263. Doi: 10.1177/2050640615601603
53. Kim TH, et al. Value of volume-based metabolic parameters for predicting survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicine* 2016;95(41):e4605. DOI: 10.1097/MD.0000000000004605
54. Hoda SA. Anatomy and Physiologic Morphology. In: Rosen's Breast Pathology. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p.1-26
55. Hoda SA, Resetkova E. Pathologic examination of breast and Lymph Node Specimens, Including Sentinel Lymph Nodes. In: Rosen's Breast Pathology. 4th ed. 2015. p. 1263-1336.
56. Izquierdo-Sanz M, et al. Ki67. En: Factores pronósticos y predictivos en cancer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. Edita: Fundación Española de Senología y Patología mamaria. 2017. p. 112-116.
57. Soler-Monsó MT. Grado histológico. En: Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. España: Fundación Española de Senología y Patología mamaria. 2017. p. 70-75.
58. Guarneri V, et al. Predictive and prognostic role of p53 according to tumor phenotype in breast cancer patients treated with preoperative chemotherapy: a single-institution analysis. *Int J Biol Markers* 2010;25(2):104-11.
59. Faez-García L, et al. Cáncer de mama. En: Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. España: Fundación Española de Senología y Patología mamaria. 2017. p. 117-120.
60. Lipponen P. Apoptosis in breast cancer: relationship with other pathological parameters. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(1):13-6. DOI: 10.1677/erc.0.0060013
61. Engels CC, et al. The prognostic value of apoptotic and proliferative markers in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(2):323-39. DOI: 10.1007/s10549-013-2748-y
62. Zaha DC, et al. Molecular characterization of apoptosis by the immune histochemical evaluation of Bcl-2 in breast cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2012;53(1):155-60.
63. Dawson SJ, et al. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer* 2010;103(5):668-675. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605736

ANEXO I

Modelo de factores pronósticos del cáncer de mama (Guía de observación del INOR).

Paciente: _____

Edad: _____ HC: _____ Nro. de Biopsia: _____

Dirección: _____ CI: _____

Tipo de intervención quirúrgica: _____

Fecha de intervención quirúrgica: ___/___/___ Fecha de diagnóstico: ___/___/___

BAAF: _____ Biopsia transoperatoria: _____

Localización/posición: _____

Multifocalidad: _____ (≥ 2 carcinomas invasivos y/o CIExt. asociado al infiltrante, en el mismo cuadrante o ≤ 5 cm de distancia)

Multicentricidad: _____ (≥ 2 carcinomas invasivos en diferentes cuadrantes o > 5 cm de distancia entre ellos)

Tamaño tumoral (tres dm): _____ pT (dm $>$) _____ VT (cm³) _____

Márgenes de sección quirúrgica: Negativo (≥ 1 cm) _____ Estrecho (< 1 cm sin involucrarlo) _____ Positivo (el tumor involucra o infiltra el margen) _____ Indeterminado _____

Borde tumoral espiculado o estrellado: _____ Circunscrito o pujante: _____

Mixto (estrellado y circunscrito): _____

Tipo histológico (OMS): _____

Componente intraductal asociado a carcinoma infiltrante:

No _____ Mínimo ($< 25\%$) _____ Moderado (≥ 25 al 50%) _____ Severo ($> 50\%$) _____ CIExt $\geq 25\%$ _____

Necrosis extensa o geográfica: _____ Apoptosis en el componente infiltrante: _____ Comedonecrosis _____ Calcificaciones: Presente _____ Ausente _____

Elastosis: Presente _____ Ausente _____ Invasión vascular, linfática y/o perineural: Presente _____ Ausente _____

Respuesta inflamatoria peritumoral: (linfocitos y células plasmáticas)

No _____ Mínima ($< 25\%$) _____ Moderada (≥ 25 al 50%) _____ Extensa ($> 50\%$) _____

Afectación de piel y/o pezón: Presente _____ Ausente _____

Grado histológico modificado o de Nottingham (GH) (resultado de la suma de los puntos que se obtienen por cada componente del grado; formación de tubos, pleomorfismo y conteo mitótico):

1. Formación de tubos: (cuando luces centrales y claras pueden evaluarse)

_____ La mayor parte (mayor del 75% del tumor) ----- 1 punto

_____ Moderada proporción (10-75% del tumor) ----- 2 puntos

_____ Escasa proporción (menos del 10% del tumor) ----- 3 puntos

2. Pleomorfismo nuclear: (se compara con una célula epitelial normal)

_____ Pequeños, regulares y uniformes ----- 1 punto

_____ Moderado incremento en talla y variabilidad ----- 2 puntos

_____ Marcada variabilidad ----- 3 puntos

ANEXO I (continuación)

3. Conteo mitótico*: (mitosis atípicas en metafase, anafase o telofase, en un mínimo de 10 HPF en la periferia del tumor, donde el crecimiento es más activo)

_____ De 0 a 11 mitosis/10 HPF ----- 1 punto

_____ De 12 a 22 mitosis/10 HPF ----- 2 puntos

_____ Más de 22 mitosis/10 HPF ----- 3 puntos

* Leitz o Diaplan 40x objetivo o comparable con diámetro de campo de 0.63 mm o 0.312mm²

Grado histológico: GH 1 (Bien diferenciado) De 3-5 puntos

GH 2 (Moderadamente diferenciado) De 6-7 puntos

GH 3 (Pobrementemente diferenciado) De 8-9 puntos

Grado nuclear de Fisher: 1 _____ 2 _____ 3 _____

Patologías asociadas en el resto de la mama:

No vaciamiento axilar: _____

Ganglios axilares (Nº. de afectados /total de ganglios disecados): _____pN_____

Estado ganglionar (EG) del IPN: 1(0 ganglios afectados) _____

2 (1-3 ganglios afectados) _____

3 (más de 3 ganglios afectados) _____

Niveles de Berg Número de ganglios Afectados

I

II

III

No marcados: _____

Micrometástasis: _____ Nivel ganglionar: _____

Ruptura capsular y/o Infiltración periganglionar: _____

Índice pronóstico de Nottingham (IPN): _____ Resultados:

[0.2 x tamaño tumoral (>dm en cm) + GH (1-3) + EG (1-3)] <3,4 bueno

3,41-5,4 intermedio

>5,4 mal pronóstico

Clasificación patológica: Estadio _____ (p T N M)

Marcadores inmunohistoquímicos: RE _____ RP _____ HER2 _____ Ki67 _____ p53 _____

