

MASTECTOMIAS POR CARCINOMAS EN EL INSTITUTO ANATOMOPATOLOGICO ESTUDIO DE PARAMETROS MORFOLOGICOS

DR. GINO I BIANCHI DI PIETRO*

RESUMEN: Se estudiaron retrospectivamente 102 casos de mastectomias por carcinomas mamarios en pacientes venezolanas. En cada uno de los casos, se analizaron las siguientes características: edad, lado afectado, dimensiones y diámetro del tumor, número de ganglios linfáticos identificados en el vaciamiento axilar y número de ganglios metastásicos, tipo histológico de carcinoma (OMS), grado tumoral (según el sistema de gradación de Scarff-Bloom-Richardson). Los resultados fueron los siguientes: Grupos etarios más afectados el de 41 a 51 años y de 51 a 60 años con 30,79% del total por cada grupo. Tipo de carcinoma más frecuente: ductal infiltrante (63,72%), seguido por el lobulillar infiltrante (10,78%). La mayor cantidad de carcinomas fue de Grado II (44,1%). La mayor parte de los tumores tuvieron un diámetro entre 2 y 5 cm (50,98%). En solo el 40,24% de los casos se conocieron los datos relacionados a los ganglios linfáticos axilares, y de este grupo, el 59,74% tuvieron metástasis en ganglios axilares.

Palabras Clave: Mama, Carcinoma, Gradación Histológica, Tipos Histológicos.

INTRODUCCION

El carcinoma de la glándula mamaria humana, representa una de las malignidades más importantes de la población femenina mundial. Esta enfermedad constituye la tercera neoplasia más frecuente en los países desarrollados, y la quinta en los países en vías de desarrollo. En Venezuela, la tasa de incidencia para el año de 1993 fue de 25 por 100.000 mujeres, observándose un aumento lento y sostenido de la tasa de mortalidad en los últimos 35 años⁽¹⁾. En la población venezolana, el carcinoma mamario constituyó para el año de 1992 la segunda causa de muerte más frecuente en mujeres, con un 12,70% del total

de decesos, superado sólo por el cáncer de cuello uterino, con un porcentaje del 19,84%⁽²⁾. Debido a su frecuencia, se han venido desarrollando y mejorando métodos para el diagnóstico precoz y tratamiento. Entre las características importantes en la investigación sobre esta enfermedad, se han venido evaluando métodos para el pronóstico sobre el comportamiento de estos cánceres, tales como la ploidía del tumor, marcadores de la proliferación celular, productos de amplificación de oncogenes, así como también se ha tratado de unificar la evaluación morfológica de los mismos, tanto de los tipos histológicos como del grado de diferenciación del tumor, características éstas últimas de importancia pronóstica comprobada.

* Sección de Citopatología, Instituto Anatomopatológico U.C.V.

Tanto el grado tumoral como los tipos histológicos de carcinomas mamarios son características evaluadas "rutinariamente" por el médico anatomopatólogo y consignadas en los informes que este elabora. Sin embargo, la reproducibilidad de estas cualidades tumorales no siempre se mantiene constante entre patólogos e inclusive por el mismo patólogo.

Entre los objetivos de este trabajo, se encuentran el estudio clínico-morfológico de las características de un grupo de carcinomas mamarios colectados a lo largo de los años en el Instituto Anatomopatológico de La Universidad Central de Venezuela, así como también contribuir al estudio sistemático de la histopatología de estos tumores en lo que se refiere al grado de diferenciación de los mismos.

Gradación Tumoral

Un aspecto de particular importancia en la Histopatología de los tumores, es la relación existente entre la morfología con el grado de malignidad de los mismos. De aquí surge el concepto de grado de diferenciación tumoral. Este fenómeno fue observado por primera vez en el siglo XIX y se apoya sobre un grupo de importantes estudios, el primero de los cuales data del año 1928. El primer trabajo de esta naturaleza en los carcinomas mamarios fue realizado por Greenhough en 1925⁽³⁾. Este autor estudió ocho características histológicas de los carcinomas en piezas de mastectomías, y los dividió en tres grados de malignidad, observando un mejor comportamiento clínico para los de grado I, y un peor comportamiento para los tumores clasificados como grado III. En 1928, Patey y Scarff⁽⁴⁾ adoptaron el método de Greenhough para la clasificación de los carcinomas mamarios, pero le dieron mayor importancia a la formación de túbulos, la variación en la conformación de los núcleos y las imágenes hiperromáticas. Posteriormente en 1938 Scarff y Handley⁽⁵⁾, demostraron una correlación significativa entre el grado histológico y la sobrevida de los pacientes con carcinoma mamario. En 1950 Bloom^(6, 7), estudió 470

carcinomas y modificó la clasificación de Greenhough, asignándole importancia a tres características tumorales: la cantidad en la formación de túbulos, la regularidad en el tamaño, forma y coloración de los núcleos, y la actividad mitótica con hiperromatismo.

Cada una de estas características fue valorada como presente o ausente en leve, moderada o acentuada cantidad; de consecuencia a los tumores estudiados se las caracterizó como de baja, moderada o alta malignidad encontrando una buena correlación entre el grado de malignidad y la sobrevida a los 5 años. Posteriormente, y extendiendo el seguimiento de la misma serie de pacientes por 20 años, Bloom y Richardson⁽⁸⁾ mejoraron el sistema de gradación de Bloom por medio de un método de puntuación numérica: A cada una de las características histológicas examinadas, se le asignó un valor numérico (en puntos) entre 1 y 3, siendo 1 el correspondiente al grado leve y 3 el grado marcado. La sumatoria de todos estos valores dio un número ubicado entre 1 y 9; los grados fueron asignados arbitrariamente de la manera siguiente: Grado I: 3, 4 ó 5 puntos; Grado II: 6 ó 7 puntos y Grado III: 8 ó 9 puntos. Mediante este nuevo sistema de gradación, estos autores confirmaron la capacidad de pronosticación del mismo con respecto al curso clínico de las pacientes portadoras de carcinomas mamarios. Dicho sistema, ha recibido confirmación por parte de otros estudios realizados en años más recientes^(9, 10, 11, 12, 13).

Además de los métodos señalados anteriormente, han sido propuestos otros métodos para la gradación histológica del carcinoma mamario; entre ellos se encuentran el de Black⁽¹⁴⁾, el método de Harveit⁽¹⁵⁾, y el de Fisher^(16, 17, 18). En el método de Black, se toman en cuenta las características de los núcleos de las células tumorales y al contrario del método de Bloom y Richardson, a los tumores pocos diferenciados se les asigna el Grado 0 ó I, mientras que el Grado IV corresponde a los tumores bien diferenciados. Este método ha demostrado tener una buena correlación con la sobrevi-

da^(19,20,21,22). El método de Harveit toma en cuenta los criterios citológicos del tumor tales como la relación núcleo-citoplasma y la definición de los bordes celulares, pero no toma en cuenta la actividad mitótica. En este sistema, en forma análoga a lo que sucede con el sistema de Black, los tumores de mejor pronóstico son los de Grado III. En el método de Fisher se toman en cuenta la cantidad y el tipo de formación de túbulos, además del grado nuclear.

Más recientemente, Le Doussal et al⁽²³⁾ propusieron una modificación del sistema de Scarff-Bloom-Richardson en donde los tumores fueron divididos en cinco grupos de acuerdo al pleomorfismo nuclear y a su índice mitótico. En la experiencia de éstos autores, su sistema modificado fue más preciso que el método de Bloom y Richardson, en cuanto a la predictibilidad en la serie de pacientes en la cual fue aplicado.

Tipo Histológico

La tipificación histológica de los carcinomas mamarios es una actividad que forma parte de la evaluación "rutinaria" en la histopatología de la mama. La razón para tipificar estos tumores reside en su mejor o peor comportamiento de acuerdo a su tipo histológico. De aquí se deriva el reconocimiento de un subgrupo de carcinomas mamarios llamado de "tipo especial", los cuales, cuando constituyen el 90% o más de la masa tumoral, se comportan de una manera mejor que aquellos llamados carcinomas ductales infiltrantes o de tipo no especificado. Este grupo comprende del 10 al 30% del total de los carcinomas mamarios, generalmente son de curso clínico benigno y presentan un grado histológico bajo. Entre éstos carcinomas de tipo especial se encuentran el carcinoma coloidal o mucinoso, el carcinoma tubular, el carcinoma medular, el carcinoma adenoideoquístico, y el carcinoma papilar entre otros^(24,25,26). Algunos autores incluyen en éste grupo también al carcinoma lobulillar invasor de tipo clásico^(27, 28).

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 102 casos de mastectomías por carcinomas mamarios provenientes de los Archivos del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela, seleccionados entre los años de 1975 hasta 1994. En todos los casos estudiados, se recolectaron los siguientes datos a partir de las solicitudes de biopsias y del informe Anatomopatológico: nombre del paciente, número de Historia Clínica, edad de la paciente, mama afectada (izquierda o derecha), dimensiones y diámetro máximo del tumor en centímetros, número de ganglios axilares identificados en el vaciamiento axilar, y número de ganglios metastásicos. Fueron excluidos del estudio aquellos casos que carecieran de los datos anteriormente mencionados en forma completa, independientemente del estado de los ganglios linfáticos axilares. En todos los casos el autor revisó las secciones histológicas disponibles teñidas con hematoxilina y eosina, correspondientes al tumor, anotándose las siguientes características: tipo histológico según la Clasificación de la OMS⁽²⁹⁾, grado nuclear, formación de túbulos, conteo de mitosis, y gradación del tumor según una modificación del método de Scarff-Bloom-Richardson⁽³⁰⁾. La gradación es el resultado final de la apreciación de 3 características del tumor las cuales son: 1) formación de túbulos, 2) pleomorfismo nuclear, y 3) conteo mitótico. A cada una de estas características se les asigna el puntaje de 1, 2 ó 3 puntos. Para valorar la formación de túbulos, se observan todos los cortes histológicos correspondientes al tumor, y se hace un estimado del área que ocupa el tumor con túbulos de luces bien definidas. Cuando ésta es del 75% o más de todo el tumor se le asigna 1 punto; 2 puntos cuando dicha característica se aprecia en un área entre el 10 y 75% del tumor, y 3 puntos cuando los túbulos constituyen el 10% o menos del tumor. Con respecto al pleomorfismo nuclear: cuando los núcleos son pequeños, con leve incremento de su tamaño respecto a las células epiteliales mamarias normales, el contorno nuclear y la

cromatina son regulares, y hay poca variación entre ellos, se le asigna 1 punto. En los casos en los cuales los núcleos son vesiculosos, con nucleolos visibles, y variación moderada en tamaño y forma, se les asignan 2 puntos. En los casos en los que se aprecian núcleos con variación acentuada de tamaño y forma, con nucleolos evidentes ó múltiples, se les asigna 3 puntos. En cuanto al conteo mitótico: se recorren los cortes histológicos a menor aumento en la periferia del tumor, buscando las zonas mitóticamente más activas; una vez identifica-

das, se examinan diez campos de gran aumento (CGA) y se cuentan las mitosis. Hasta 5 mitosis por 10 CGA se asigna 1 punto; de 6 a 10 mitosis por 10 CGA se asignan 2 puntos y 11 ó más mitosis por 10 CGA se asignan 3 puntos. Luego se hace la sumatoria de los puntos en estas tres categorías para asignarle la gradación al tumor de acuerdo con el siguiente esquema: de 3 a 5 puntos: Bien diferenciado (Grado I); de 6 a 7 puntos: Moderadamente diferenciado (Grado II); de 8 a 9 puntos: Poco diferenciado (Grado III) (Tabla I y figuras 1, 2, 3, 4).

Tabla I
Referencia para la Gradación de los Tumores

Característica	Puntos
A) Formación de túbulos	
Mayor parte del tumor (> 75%)	1
Moderada (10-75%)	2
Escasa o ninguna (< 10%)	3
B) Pleomorfismo nuclear	
Núcleos uniformes, regulares, pequeños	1
Moderada variabilidad en el tamaño	2
Variación acentuada	3
C) Conteo de mitosis (10 cpos de gran aumento)	
0 - 5 x 10 cpos	1
6 - 10 x 10 cpos	2
> 11 x 10 cpos	3

Grado Tumoral	Total de Puntos (A+B+C)
I (Bien Diferenciado)	3, 4, 5
II (Moderadamente Diferenciado)	6, 7
III (Poco Diferenciado)	8, 9

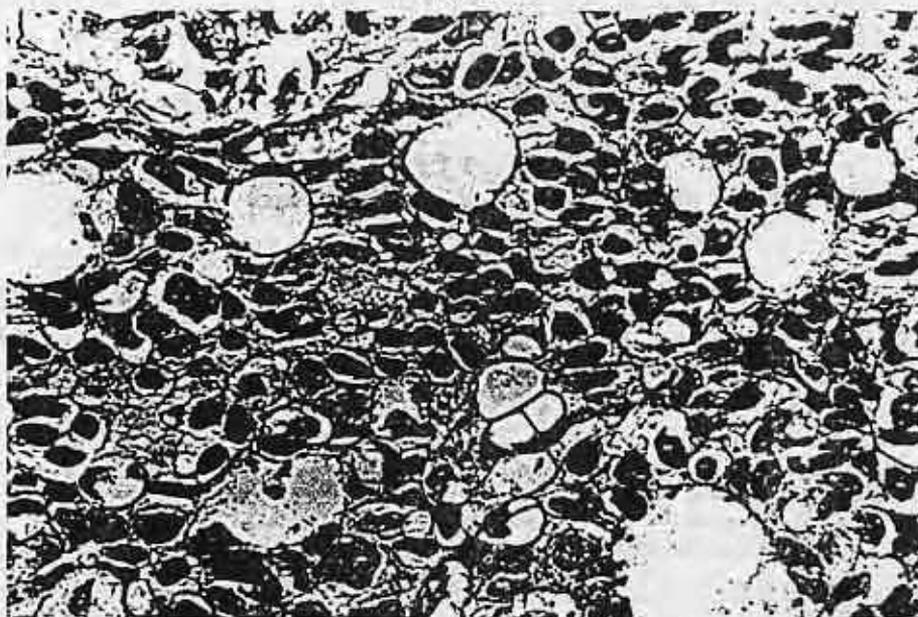
Elston CW: Grading of invasive carcinoma of the breast. En : Page DL, Anderson TJ. Eds. Diagnostic Histopathology of the Breast. New York. Churchill-Livingstone, 1987: 300-311

Figura 1



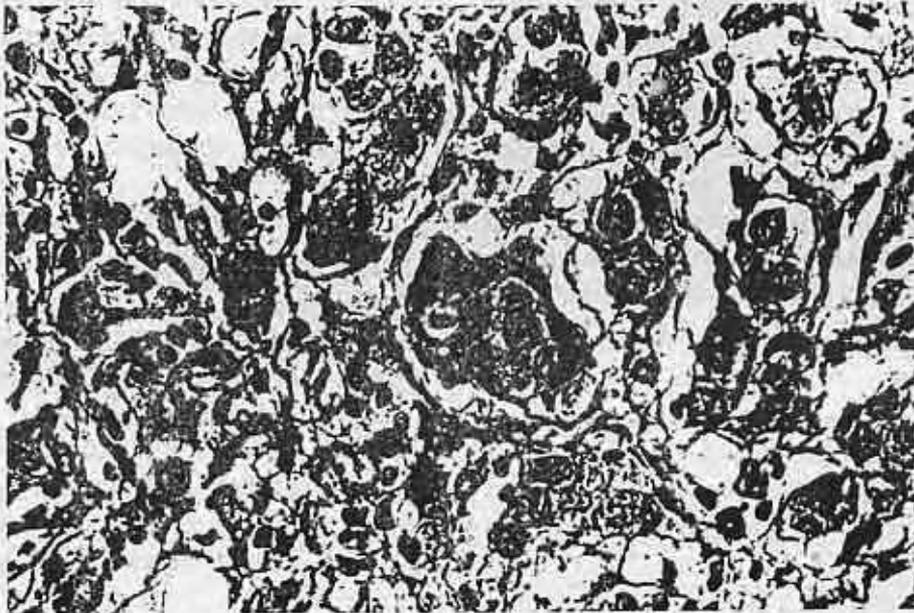
Carcinoma ductal infiltrante Grado I. (Bien Diferenciado). HE. 160 x.

Figura 2



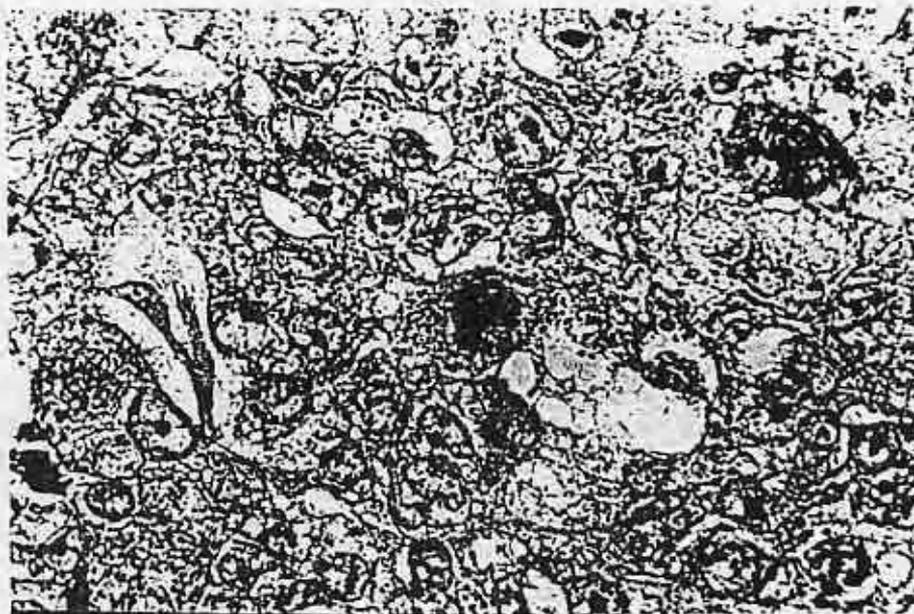
Carcinoma ductal infiltrante Grado II (moderadamente diferenciado). HE. 160 x

Figura 3



Carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado. (Grado II). HE. 400 x.

Figura 4



Carcinoma ductal infiltrante poco diferenciado. (Grado III). Nótese una mitosis tripolar en el centro de la figura. HE. 400 x

El estudio de las muestras en esta serie fue realizado con un microscopio Zeiss Standard Lab 16, equipado con oculares de campo ancho mod. KPL de 10 x y objetivos plano-acromáticos de 3,2 x, 10 x, y 40 x. El diámetro de campo del objetivo de 40x fue de 0,159 mi-

límetros cuadrados.⁽³¹⁾ Para la clasificación de la variedad llamada carcinoma medular, se usaron los criterios propuestos por Ridolfi: crecimiento tumoral predominantemente de tipo sincitial (más del 75% del tumor), circunscripción microscópica completa, ausencia de com-

ponente intraductal, acentuada ó moderada infiltración estromal por células mononucleares, grado nuclear alto, y ausencia de características microglandulares⁽³²⁾. En la mayor parte de los casos se revisaron además, las láminas histológicas correspondientes a los ganglios linfáticos axilares, y otras provenientes del tejido mamario a distancia del tumor, así como las muestras del pezón y areola. Todas las características anteriormente mencionadas se introdujeron en una base de datos (DBASE III+).

Además se estudiaron asociaciones entre algunas de las características de este grupo de casos, usándose para el cálculo de dichas asociaciones el test del ji-cuadrado por medio de

un programa apropiado (STATGRAPHICS 6.1). Para los cálculos anteriormente mencionados, los datos se reagruparon para en lo posible asegurar que las frecuencias esperadas fueran por lo menos iguales a 5, con el fin de darle validez a dicha prueba.

RESULTADOS

La muestra consistió en 102 casos de mastectomías por carcinomas parciales o radicales, con o sin disección del contenido axilar ipsilateral. De estos casos, 21 correspondieron al año 1994, 22 casos al año de 1993, 10 casos al año de 1992, 20 casos al año de 1991, 21 casos correspondieron al trienio 1979- 1981 y 8 casos se recabaron en el periodo comprendido entre los años 1975 hasta el 1978. (Tabla II).

Tabla II
Distribución de los Casos de Acuerdo a los Años Estudiados
n= 102

Año	Nº Casos	%
1975 al 1978	8	7,84
1979 al 1981	21	20,58
1991	20	19,04
1992	10	9,08
1993	22	21,56
1994	21	20,58

Todas las pacientes fueron del sexo femenino. Los carcinomas de la mama izquierda fueron los mas frecuentes, con 54 casos (53,00%),

mientras que en la mama derecha se observaron 48 casos (47,00%). (Tabla III).

Tabla III
Distribución según la Mama Afectada
N= 102

Mama	Nº Casos	%
Izquierda	54	53,00
Derecha	48	47,00

Los tumores fueron clasificados según su tipo histológico de la siguiente manera: 65 car-

cinomas ductales infiltrantes, 11 carcinomas lobulillares infiltrantes, 2 carcinomas mucino-

1 carcinoma tubular, 2 carcinomas papilares, 2 carcinomas medulares, 1 carcinoma apocrino, 4 casos de carcinoma ductal infiltrante con un componente de ductal in situ, 7 carci-

nomas ductales in situ puros y 7 casos de carcinoma ductal in situ con un componente de carcinoma ductal infiltrante (Tabla IV).

Tabla IV
Distribución según el Tipo Histológico.
N=102

Tipo Histológico	Nº Casos	%
Carcinoma Ductal infiltrante	65	63,72
Carcinoma Lobulillar infiltrante	11	10,78
Carcinoma Tubular	1	0,98
Carcinoma Apocrino	1	0,98
Carcinoma Medular	2	1,96
Carcinoma Mucinoso	2	1,96
Carcinoma Papilar	2	1,96
Carcinoma Ductal in Situ	7	6,86
Carcinoma Ductal in Situ con componente focal de C. ductal infiltrante	7	6,86
Carcinoma ductal infiltrante con un componente de C. Ductal in situ	4	3,92

Los carcinomas ductales infiltrantes estuvieron constituidos por células dispuestas en túbulos, cordones o masas que infiltraban el estroma adyacente. La mayor parte de este grupo de tumores formaban pocos túbulos, tuvieron un grado nuclear II y tenían un conteo mitótico

bajo. Según la clasificación de SBR, la mayor parte de éste tipo de tumores fueron Grado II con 43 casos (50,76%), en segundo lugar estuvieron los Grado I con 17 casos (26,15%), y en último lugar estuvieron los Grado III con 15 casos (23,07%). (Tabla V). (Fig. 3).

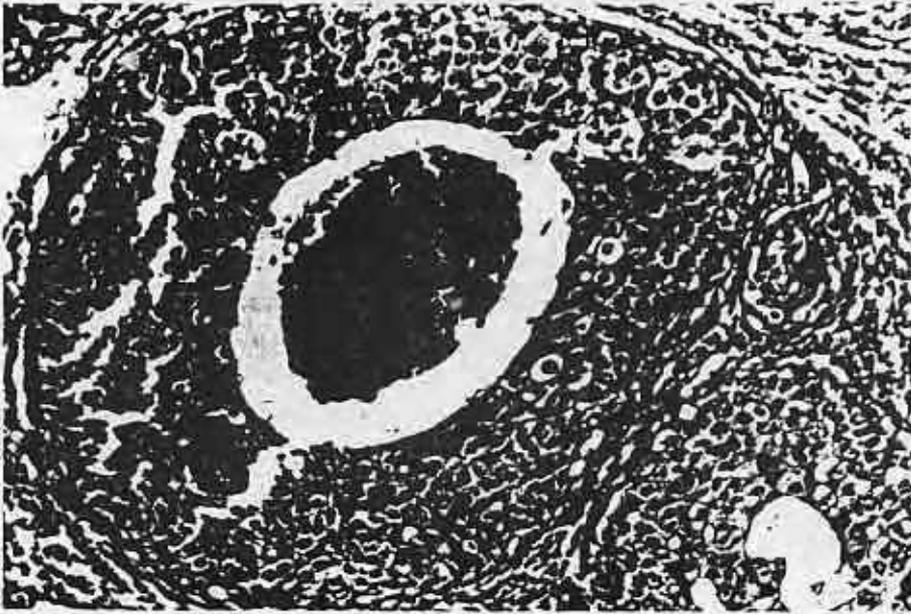
Tabla V
Carcinomas Ductales Infiltrantes
Distribución por Grados de Diferenciación (SBR)
N= 65

Grado de Diferenciación	Nº Casos	%
Grado I	17	26,15
Grado II	43	50,76
Grado III	15	23,07

En 4 casos de este grupo, se encontró un componente focal de carcinoma in situ ductal; 3 de tipo poco diferenciado (comedo) y 1 bien

diferenciado (cribiforme). (Fig. 5,6 y Tabla VI).

Figura 5



Carcinoma ductal in situ poco diferenciado. (Comedocarcinoma). HE. 100 x

Figura 6



Carcinoma ductal in situ bien diferenciado. (Cribriforme). HE. 100 x.

Tabla VI
Carcinomas In Situ Ductales (CISD)

N= 18

Categoría	Tipo Histológico	
	Bien Diferenciados	Poco Diferenciados
Carcinomas Ductales In Situ Puros ⁽⁷⁾	7	
Carcinoma Ductal In Situ con Componente Focal de Carcinoma Ductal Infiltrante ⁽⁷⁾	4	3
Carcinoma Ductal Infiltrante con Componente de Carcinoma Ductal In Situ ⁽⁴⁾	3	1
Totales	14	4

Los carcinomas lobulillares infiltrantes fueron todos de la variante clásica⁽²⁸⁾, tuvieron un grado de SBR de I, y estuvieron constituidos por células que infiltraban el estroma dispues-

tas en cordones ó trabéculas de 2 células de espesor, con grado nuclear bajo y conteo mitótico bajo (Fig. 7).

Figura 7



Carcinoma lobulillar infiltrante variedad clásica. HE. 160 x.

Los carcinomas mucinosos fueron de grado de SBR bajo (I). Estuvieron constituidos por grupos de células epiteliales de grado nuclear

bajo, y conteo mitótico bajo, dispuestas en "lagos" de mucina (Fig. 8).

Figura 8

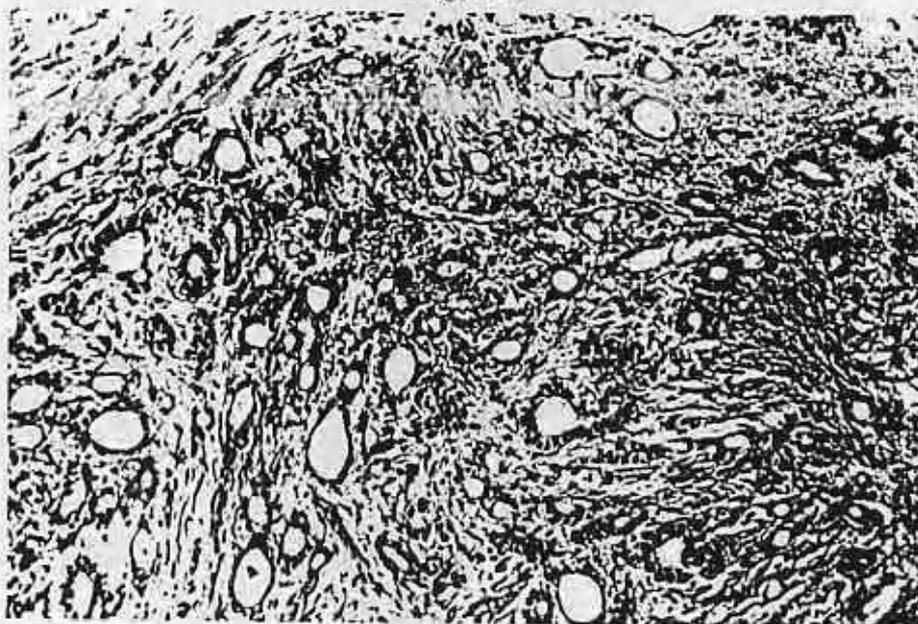


Carcinoma mucinoso (coloide). HE. 100x

El único caso de carcinoma tubular fue de grado SBR bajo (I). Estuvo constituido por células tumorales dispuestas en túbulos con

lucos abiertas e infiltrando el estroma mamario (fig. 9).

Figura 9

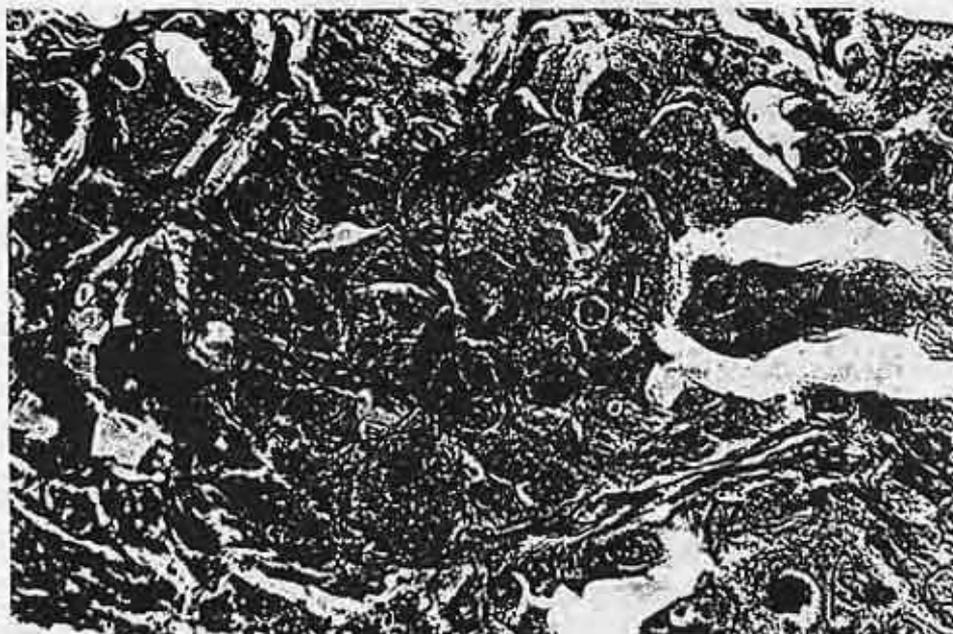


Carcinoma tubular. 100 x

El carcinoma apocrino estuvo constituido por grupos de células epiteliales con citoplasma

eosinófilo, de núcleo vesiculoso (Grado II), y escaso conteo mitótico. (Fig. 10).

Figura 10



Carcinoma apocrino. HE. 160 x

Los carcinomas papilares estuvieron constituidos por estructuras papilo-glandulares revestidas por células tumorales cuboidales ó

cilíndricas de grado nuclear y conteo mitótico bajos, generalmente ubicadas dentro de una cavidad de aspecto quístico. (Fig. 11).

Figura 11

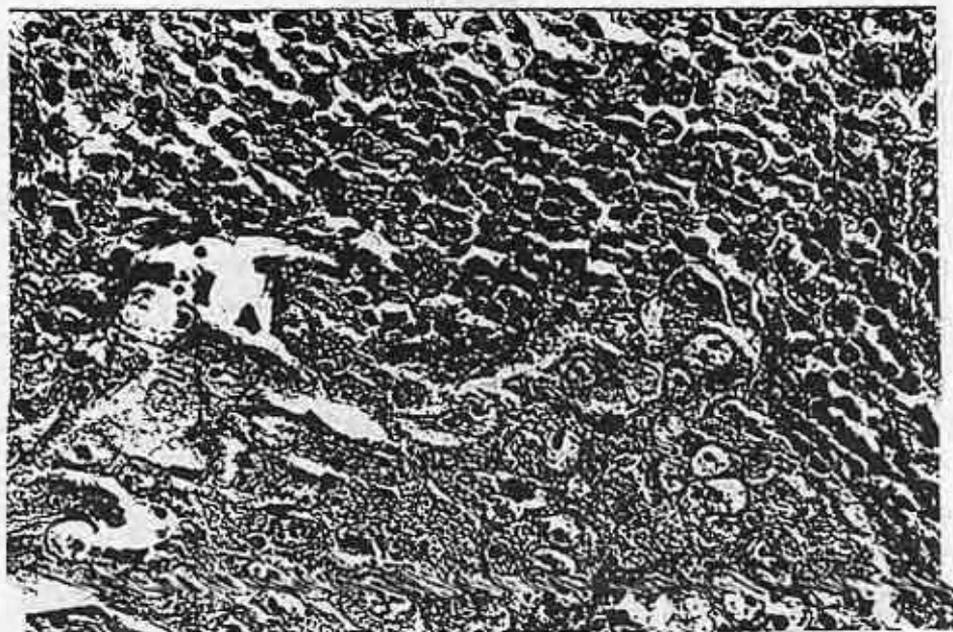


Carcinoma papilar. HE. 160 x.

Los carcinomas medulares estuvieron conformados por grupos de células epiteliales de aspecto sincitial, con grado nuclear alto (III), conteo de mitosis alto⁽³⁾, y acompañado de lin-

focitos. En el estroma el borde de avance del tumor típicamente era de tipo expansivo (Fig. 12).

Figura 12



Carcinoma medular. HE. 160 x

Todos los carcinomas ductales in situ puros fueron del tipo poco diferenciado (comedocarcinoma): se observaron grupos de células revistiendo un conducto dilatado con grado nuclear alto, figuras mitóticas abundantes, algunas de ellas atípicas y con necrosis central. (Fig. 5). (Tabla VI) Uno de estos pacientes presentó además enfermedad de Paget del pezón, asociada al carcinoma in situ.

Los carcinomas ductales in situ que presentaron infiltración focal del estroma fueron 4 comedocarcinomas (poco diferenciados); 2 de tipo sólido y 1 de tipo micropapilar (bien diferenciados) (tabla VI). Los de tipo sólido estuvieron conformados por conductos dilatados revestidos por células epiteliales con núcleos

atípicos, sin necrosis central. El de tipo micropapilar estuvo constituido por células atípicas dispuestas en micropapilas, que revestían estructuras ductales dilatadas (Fig. 13). No se observaron casos de carcinoma lobulillar in situ.

En cuanto a la distribución por grados de diferenciación según SBR de todos los tumores en estudio, la mayor proporción estuvo representada por los del tipo moderadamente diferenciado (Grado II) con 45 casos (44,1%), en segundo lugar, estuvieron los bien diferenciados (Grado I) con 35 casos (33,3%) y por último los poco diferenciados con 22 casos (21,6%) (Tabla VII).

Tabla VII
Distribución según Grados de Diferenciación de todos los Tumores
(Scarff-Bloom-Richardson)

N=102

Grado de Diferenciación	Nº Casos	%
Grado I	35	34,3
Grado II	45	44,1
Grado III	22	21,6

Figura 13



Carcinoma ductal in situ de tipo Micropapilar. HE. 160 x.

Con relación a las edades de las pacientes, el rango estuvo comprendido entre 31 y 89 años; con una edad promedio de 54 años y una distribución por grupos etarios de la siguiente forma: de 31 a 40 años: 12 pacientes (11,76%);

de 41 a 50 años: 31 pacientes (30,39%); de 51 a 60 años: 31 pacientes (30,39%); de 61 a 70 años: 15 pacientes (14,70%); de 71 a 80 años: 12 pacientes (11,76%); de 81 a 90 años: 1 paciente (0,98%) (Tabla VIII).

Tabla VIII
Distribución según Grupos Etarios
N=102

Rango: 31-81 años. Promedio = 54 años

Grupo Etario (años)	Nº Casos	%
31-40	12	11,76
41-50	31	30,79
51-60	31	30,79
61-70	15	14,70
71-80	12	11,76
81-90	1	0,98

Los diámetros máximos de los tumores estuvieron entre los 0,8 y los 22 cm. con un diámetro promedio de 4,7 cm. Los tumores menores de 2 cm de diámetro fueron 19 casos

(18,62%); entre 2 y 5 cm se observaron 52 casos (50,98%), y 31 (30,39%) de ellos fueron tumores mayores de 5 cm de diámetro. (Tabla IX).

Tabla IX
Distribución según el Diámetro mayor del Tumor
N= 102

Rango: 0,8-22 cm. Promedio = 4,7 cm.

Diámetro (cm)	Nº. Casos	%
Menores de 2 cm.	10	9,80
Entre 2 y 5 cm.	61	59,80
Mayores de 5 cm.	31	30,39

En 20 de los 102 casos estudiados, no fue posible obtener los datos ni las láminas histológicas correspondientes a los ganglios linfáticos axilares. De las 82 pacientes restantes, en los cuales fue posible obtener dicha información, las metástasis ganglionares axilares estuvieron distribuidas de la siguiente forma: 33

pacientes (40,2%) no tuvieron metástasis ganglionares axilares (MGA); 17 pacientes (20,73%) tuvieron de 1 a 3 MGA; 14 pacientes (17,07%) estuvieron en el grupo de 4 a 6 MGA; otras 14 pacientes (17,07%) tuvieron de 7 a 12 MGA; y solamente 4 pacientes (4,87%) tuvieron 13 ó más MGA. (Tabla X).

Tabla X
Muestras con Estudio de los Ganglios Linfáticos Axilares
Distribución según el Numero de Ganglios Metastásicos
N = 82

Numero de Ganglios Linfáticos Axilares Metastásicos	Nº de Casos	%
0	33	40,24
1 a 3	17	20,73
4 a 6	14	17,07
7 a 12	14	17,07
13 ó más	4	4,87

Por medio de la aplicación de la prueba del ji-cuadrado, se estudiaron las asociaciones entre las siguientes características: diámetro del tumor y grado tumoral, diámetro del tumor y grupos etarios, grupos etarios y grado tumoral, grado nuclear y ganglios metastásicos axilares,

grado tumoral y ganglios metastásicos axilares, diámetro del tumor y ganglios metastásicos axilares, sin observarse una correlación estadísticamente significativa para cada una de las características anteriormente señaladas (tabla XI).

Tabla XI
Asociaciones entre Características Estudiadas

Características Correlacionadas	Ji-cuadrado	Significancia
Diámetro del tumor y Grado Tumoral	3,26	0,5152
Diámetro del tumor y Grupos Etarios	1,80	0,7725

Características Correlacionadas	Ji-cuadrado	Significáncia
Grupos etarios y Grado Tumoral	3,36	0,4987
Grado nuclear y ganglios metastásicos axilares	6,28	0,17918
Grado tumoral y ganglios metastásicos axilares	6,0	0,19886
Diámetro del tumor y ganglios metastásicos axilares (82 casos)	2,24	0,3255

DISCUSION

La edad promedio de las pacientes de esta serie fue de 54 años, siendo los grupos etarios más afectados el de 41 a 50 años y el de 51 a 60 años. Esto está en concordancia con los datos de las tasas de incidencia del cáncer mamario en Venezuela suministrados por la Dirección de Oncología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social para el trienio 1990-1992, en donde la edad promedio de las pacientes fue de 53 años y el 97% de los casos fue observado en mujeres de edades comprendidas entre los 27 y los 79 años^(1, 2).

En cuanto a los tipos histológicos, el más frecuentemente observado fue el carcinoma ductal infiltrante (63,72%) seguido por el carcinoma lobulillar invasor (10,78%) y en último lugar por los carcinomas de histología especial favorable (tubular, medular, mucinoso, papilar) con un 6,86% en conjunto. Las cifras de frecuencia de la presente serie, están en general, en concordancia con otras series reportadas en la literatura mundial^(16,33,34). Las diferencias observadas en los porcentajes relativos de los diferentes tipos histológicos entre las diversas series de carcinomas invasores pudieran ser atribuibles a las diferencias de criterios diagnósticos, o también a verdaderas diferencias geográficas, étnicas y ambientales en las diferentes poblaciones estudiadas.

La frecuencia de presentación de los carcinomas ductales in situ (CDIS) ha cambiado con la introducción y el uso de la mamografía como método de screening y el mejor conocimiento de ésta entidad por parte de los patólogos, los clínicos y los radiólogos. En las décadas de los años 60 y 70 el CDIS representó el 5% de to-

dos los carcinomas, mientras que en las series reportadas en los años 80 y 90 la frecuencia de esta enfermedad fue del 20% de todos los cánceres mamarios detectados^(35,36,37,38,39,40,41). Tradicionalmente, los CDIS han sido clasificados según su morfología en varios subtipos: comedocarcinoma, cribiforme, micropapilar, sólido y de tipo clinging^(42,43). El incrementado interés en el estudio de ésta entidad ha revelado su heterogeneidad no sólo en el aspecto morfológico, sino también en cuanto a su presentación clínica y radiológica, la expresión de biomarcadores y su comportamiento biológico. Todo lo anteriormente expuesto ha obligado a formular una nueva clasificación morfológica que integre los diferentes aspectos de la entidad. Entre los criterios para la clasificación del CDIS han sido considerados: la morfología nuclear, la presencia de necrosis y la arquitectura de la lesión.^(41,42,43,44,45) El grupo de Holland⁽⁴⁵⁾ propuso una clasificación en tres grados de diferenciación (poco, moderadamente y bien diferenciados) sobre la base de las características morfológicas centradas en el aspecto del núcleo (Tabla XII). Con relación a los biomarcadores, el grupo de los CDIS poco diferenciados expresan C-erbB-2 y proteína P53 en una proporción mayor que los CDIS bien diferenciados; además tienen una mayor expresión de antígenos de proliferación celular^(46,47,48). En cuanto a la correlación radiológico-patológica, los CDIS poco diferenciados crecen en forma continua a lo largo de los conductos, mientras que los bien diferenciados presentan una distribución multifocal⁽⁴⁹⁾. Los CDIS poco diferenciados tienden a comportarse en forma más agresiva que los bien diferenciados; el comedocarcinoma (CDIS poco diferenciado) presenta microinvasión estromal y recidiva tumo-

ral más frecuentemente que los bien diferenciados^(42,50). En esta serie, la mayor parte de los CDIS (11 de 18) estuvo representada por los del tipo poco diferenciado (comedocarcinoma), predominando éste tipo también en los CDIS puros (7 de 8). Tal vez este tipo de distribución se puede atribuir a que esta lesión se presenta

frecuentemente como una masa palpable y posee calcificaciones gruesas detectables por mamografía⁽⁴²⁾, lo cual la hace más fácil de diagnosticar y biopsiar que el resto de los CDIS. Esto concuerda con otros estudios reportados en la literatura^(33,43,51).

Tabla XII
Clasificación Histológica del Carcinoma Ductal In Situ

Características Primarias	Tipo de Carcinoma		
	Poco Diferenciado	Moderadamente Diferenciado	Bien Diferenciado
Núcleos	Pleomorfismo +++ Variación en tamaño, Irregularidad en el contorno y espaciamiento	Pleomorfismo + Alguna variación en tamaño, contorno y espaciamiento	Monomorfismo Tamaño uniforme, contorno y espaciamiento regular
Cromatina	En grumos gruesos	De fina a gruesa	Fina y uniforme
Nucleolos	Frecuentemente presentes	Presentes ocasionalmente	Raros
Mitosis	Frecuentes	Ocasionales	Raras
Características Secundarias			
Diferenciación Arquitectural (Polarización Celular)	Ausente o mínima	Presente	Marcada
Características Frecuentemente Asociadas			
Necrosis Central	Usualmente presente, frecuentemente prominente	Variable	Ausente o mínima
Necrosis de Células Individuales y Autofagocitosis	Usualmente presente	Puede estar presente focalmente	Ausente
Patrón de Crecimiento	Sólido, pseudo-micro-papilar, cribiforme	Todos los patrones	Clinging / Micro-papilar / Cribiforme o raro sólido
Calcificación	Amorfa	Amorfa o laminada	Laminada, simipsumatosa, rara amorfa

Fuente: Holland R. et al. Semin Diagn Path. 1994; 11: 67 - 180

En la presente serie, la mayor parte de los carcinomas ductales infiltrantes (44,1%) fueron clasificados como de Grado II (moderadamente diferenciados). Esto está en discordancia con otras series, en donde los tumores poco diferenciados constituyeron la mayor proporción^(18,29,52,55), pero concuerda con otras series publicadas^(53, 54). Estas diferencias pudieran ser imputables a las variabilidades intra e interobservador, las cuales se manifiestan también o incluso con la metodología utilizada en éste trabajo⁽⁵²⁻⁵⁶⁾. Sin embargo, la opinión moderna sobre la gradación histológica, considera a ésta como un método el cual, utilizado por patólogos experimentados en esta área, tiene una buena reproducibilidad y un alto valor pronóstico en cuanto al curso clínico de los pacientes^(18,29,52,55,57,58,59,60,61).

El sistema de gradación empleado en este estudio⁽³⁰⁾ le confiere igual importancia a la evaluación de los tres parámetros que lo conforman: grado nuclear, formación de túbulos y conteo mitótico. Frierson et al⁽⁵⁵⁾ encontró en su estudio, que la formación de túbulos fue el parámetro con menor variación entre diferentes observadores. Parl y Dupont⁽⁶²⁾ encontraron que la presencia de túbulos bien formados fue el mejor indicador de buen pronóstico en sus pacientes. Otros autores como Fisher⁽¹⁸⁾ consideran al grado nuclear el parámetro pronóstico de mayor importancia; sin embargo, el mismo Frierson⁽⁵⁵⁾ encontró que el grado nuclear fue el parámetro que ofreció las mayores dificultades para llegar a un consenso entre los diferentes observadores. El conteo mitótico, o mejor aún, la rata mitótica en los carcinomas mamarios es un buen indicador de recaídas a corto plazo. El índice mitótico (número de mitosis por 10 campos de gran aumento) ha sido ampliamente estudiado como factor pronóstico en forma aislada, tanto en relación con la sobrevida como a la recurrencia en las pacientes con carcinoma de la mama. En general, la sobrevida disminuye en forma abrupta en aquellas pacientes con conteos de más de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento^(63,64,65,66). Al con-

teo mitótico se le considera como un método de medición de la actividad proliferativa de los tumores. Otras metodologías utilizadas para medir proliferación en los tumores son: el marcaje celular con timidina o uridina tritiada, el porcentaje de células en fase S en la citometría de flujo, la morfología nuclear, el porcentaje de regiones organizadoras del nucleolo (NOR), y antígenos como el Ki67 y el PCNA. De todos éstos el más accesible, más antiguo, más simple y económico sigue siendo el conteo de mitosis realizado en los cortes histológicos⁽⁶³⁾. Entre los factores que pueden influenciar el conteo mitótico en los tumores se cuentan: el sitio topográfico de la lesión, la temperatura, el aporte sanguíneo, las hormonas y el biorritmo circadiano⁽⁶³⁾, y como factores importantes desde el punto de vista del patólogo se encuentran el retraso de la fijación del tejido⁽⁶⁷⁾, la escasa calidad de los cortes histológicos en estudio⁽⁶⁸⁾, el seguimiento de criterios definidos y estrictos para el diagnóstico de mitosis⁽⁶⁶⁾. Inclusive el diámetro de campo del objetivo en el microscopio utilizado en el estudio puede influenciar el conteo mitótico⁽³¹⁾. Algunos autores han propuesto reportar la actividad mitótica expresada en número de mitosis por cada 1000 células tumorales; o la cantidad de mitosis por unidad de volumen, de tal manera tener una referencia más objetiva entre diferentes especímenes e Instituciones^(69,70).

La relación existente entre el tamaño del tumor, la recurrencia de la enfermedad y la sobrevida de las pacientes con carcinoma de la mama, es un tema que ha recibido mucha atención en la literatura pertinente^(71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80). El tamaño del tumor, medido como el diámetro máximo del mismo, constituye uno de los parámetros del sistema de estadiación TNM del cáncer mamario⁽⁸²⁾, el cual tiene un valor tanto para el tratamiento como en el pronóstico de éstas pacientes. Generalmente, se acepta que a mayor diámetro del tumor primario, mayor es la probabilidad de encontrar metástasis en los ganglios linfáticos axilares^(72,76,78,79,80). En el presente estudio, no se cumplió esta relación de

las metástasis axilares con respecto al tamaño del tumor como se puede observar en la tabla XI. La explicación de este comportamiento tal vez pueda ser atribuible al número de casos relativamente pequeño de esta serie, y al hecho de que algunos de los datos utilizados en el presente estudio fueron consignados por diferentes observadores. La mayor proporción de los casos en estudio (90,19%) correspondió a los tumores de 2 cm de diámetro o más, lo cual pudiera deberse a que las pacientes en nuestro medio acuden tardíamente a la consulta médica.

La presencia de cáncer metastásico en los ganglios linfáticos axilares es el indicador de pronóstico más importante en el cáncer mamario. En general, los estudios de grandes series de pacientes coinciden en afirmar que a mayor cantidad de ganglios linfáticos axilares metastásicos, mayores son las posibilidades de recurrencia, y peor es la sobrevida de las pacientes^(18,76,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93). En uno de los estudios se encontró que la sobrevida libre de enfermedad a los 10 años fue del 72% en aquellas pacientes sin metástasis axilares, cuando hubo de 1 a 3 ganglios linfáticos afectados, la sobrevida bajó a 33%, mientras que en los casos en los cuales se encontraron 4 o más ganglios afectados, la sobrevida para el mismo periodo fue tan solo de un 16%⁽⁷⁵⁾. El nivel de compromiso ganglionar en la axila ha sido considerado como otra de las características pronósticas importantes, sin embargo, no se ha demostrado que exista una relación directa entre el número de ganglios afectados y el nivel axilar comprometido⁽⁹⁴⁾. La extensión de la disección axilar necesaria para evaluar el compromiso ganglionar, constituye un tema de controversia entre los cirujanos. Se considera que para el carcinoma ductal in situ es suficiente practicar la disección del Nivel I; para los carcinomas con estadios I al III, se considera adecuada una disección hasta el Nivel 2 para detectar metástasis cuando éstas están presentes, pero en las ocasiones en las cuales la axila está invadida, puede no ser adecuada para la

determinación del número de ganglios comprometidos en forma precisa y deja ganglios metastásicos altos en hasta el 16% de los casos así tratados^(89, 95). Se recomienda la disección hasta el Nivel 3 cuando se sospechan metástasis axilares. No se recomienda la biopsia axilar por los motivos anteriormente señalados y por el inadecuado control local del tumor⁽⁹⁶⁾. Se recomienda examinar histológicamente todos los ganglios axilares disecados, cortándolos perpendicularmente a su eje mayor e incluyendo cada ganglio en un solo bloque⁽⁹²⁾. La técnica de aclaramiento del tejido axilar incrementa el número de ganglios linfáticos identificados en el mismo, sin embargo, éste método no ofrece una mayor información pronóstica, consume mayor cantidad de tiempo y dinero, y por lo mismo, no se recomienda como método de rutina^(97,98,99). Se han ensayado otros métodos para la detección de las metástasis en ganglios axilares; éstos incluyen: el examen de secciones histológicas seriadas de los ganglios, los métodos inmunohistoquímicos con anticuerpos anti-citoqueratinas, y técnicas de amplificación de DNA con la polimerasa (PCR), sin embargo dichas técnicas no se emplean de manera habitual en el estudio de este tipo de especímenes^(92,100,101,102). La mayor parte de las pacientes en esta serie (59,74%) se presentaron con tumor metastásico en los ganglios linfáticos axilares. Esta observación estaría relacionada también con la demora con la cual consultan las pacientes en nuestro medio.

Las otras asociaciones estudiadas tampoco tuvieron una significancia estadística en esta serie. Aunque Fisher⁽¹⁶⁾ encontró una asociación significativa entre tumores de 4,1 cm o mayores y grupo etario de 20 a 44 años, y entre grado nuclear alto y el mismo grupo etario, estas mismas asociaciones no tuvieron significancia en el presente estudio. (Tabla XI).

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio, la mayor cantidad de casos (61,58%) se observó en los grupos etarios de 41 a 50 años y de 51 a 60 años.

- con un promedio de 54 años. Estas cifras son similares a las observadas para la incidencia de ésta enfermedad en Venezuela. La paciente más joven fue de 31 años y la de mayor edad con 89 años.
2. Se observó una muy leve predominancia de afectación de la mama izquierda sobre la derecha, sin ser estadísticamente significativa (Izquierda: 53%, Derecha: 47%).
 3. El tipo de Carcinoma más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, con un 63,72% de los casos; seguido en segundo lugar por el carcinoma lobulillar infiltrante, con un 10,78% del total.
 4. Los carcinomas de tipo histológico favorable: tubular, medular, mucinoso, y papilar, representaron en conjunto el 6,86% de esta serie.
 5. Según el Sistema de Gradación Tumoral de Scarff- Bloom-Richardson, la mayor cantidad de casos fueron moderadamente diferenciados (Grado II) con el 44,1% del total; en segundo lugar de frecuencia estuvieron los carcinomas bien diferenciados (Grado I), con un 34,3%, por último el 21,6% de esta serie estuvieron representados por los carcinomas poco diferenciados (Grado III).
 6. La mayor parte de los tumores tuvieron su diámetro máximo comprendido entre 2 y 5 cm con el 50,98% del total; en segundo lugar estuvieron los tumores cuyos diámetros máximos estuvieron por encima de los 5 cm (30,39% del total); por último, el grupo de los tumores con menos de 2 cm de diámetro representó el 18,62% de esta serie.
 7. La mayor parte de los tumores (81,37%) midieron 2 o más centímetros en su diámetro mayor.
 8. En sólo 82 pacientes estaban consignados los datos concernientes a los ganglios linfáticos axilares, o estaban disponibles las láminas histológicas correspondiente a los mismos. 33 de éstas pacientes no tuvieron metástasis ganglionares axilares (MGA). 17 pacientes estuvieron en el grupo de 1 a 3 MGA; 14 pacientes en el grupo de 4 a 6 MGA; y 14 pacientes en el grupo de 7 a 12 MGA. Sólo 4 pacientes tuvieron 13 ó más MGA.
 9. El 59,74% de las pacientes de esta serie tuvieron metástasis ganglionares axilares.
 10. Las asociaciones entre diámetro tumoral y grado tumoral, diámetro del tumor y grupos etarios, grupos etarios y grado tumoral, grado nuclear y ganglios metastásicos axilares, grado tumoral y ganglios metastásicos axilares, diámetro tumoral y ganglios metastásicos axilares no fueron significativas según la prueba del de ji-cuadrado.
 11. Para poder realizar un estudio estadístico adecuado, así como estudios de pronóstico en el carcinoma mamario, es de primordial importancia el hecho de que los patólogos consignemos de forma clara y sistemática en nuestros informes, los datos correspondientes a las piezas de mastectomía analizadas; tales como las dimensiones del tumor en cm, el tipo histológico y el grado de diferenciación del mismo, la presencia o no del vaciamiento axilar correspondiente, el número de ganglios linfáticos presentes y cuantos de estos tienen metástasis.

BIBLIOGRAFIA

1. Capote Negrin LG: Epidemiología del Cáncer de la Glándula Mamaria. En: Avances en Mastología, 2ª. Ed. Hernández Muñoz GA (ed.). Caracas 1996: 170-181
2. Capote Negrin LG. (Comunicación personal). Dirección de Oncología. M.S.A.S. Caracas.
3. Greenhough RB: Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. J Cancer Res 1925;9:452-463
4. Patey RW, Scarff RW: The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. Lancet 1928, 1:801-804

5. Scarff RW, Handley RS: Prognosis in carcinoma of the breast. *Lancet* 1938; 2:582-583
6. Bloom HJG: Prognosis in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1950; 4:259-288
7. Bloom HJG: Further studies on prognosis of breast carcinoma. *Br J Cancer* 1950;4:347-367.
8. Bloom HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11:359-377
9. Wolff B: Histological grading in carcinoma of breast. *Br J Cancer* 1966; 20:36-40
10. Toug ICK, Carter DC, Fraser J, Bruce J: Histological grading in breast cancer. *Br J Cancer* 1969;23:294-301.
11. Champion HR, Wallace IWJ, Prescott RJ: Histology in breast cancer prognosis. *Br J Cancer* 1972;26:129-138.
12. Andersen JA, Fishermann K, Hou-Jensen K et al: Selection of high-risk groups among prognostically favorable patients with breast cancer. *Ann Surg* 1981; 194:1-3.
13. Parl FF, Dupont WD: A retrospective cohort study of histologic risk factors in breast cancer patients. *Cancer* 1982;50:2410-2416.
14. Black MM, Opler SR, Speer FD: Survival in breast cancer cases in relation to structure of the primary tumor and regional lymph nodes. *Surg Gynecol Obstet* 1955;100:543-551.
15. Harveit F: Prognostic typing in breast cancer. *Br Med J* 1971; 4:253-257.
16. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B: The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No 4). *Cancer* 1975;36:1-85.
17. Fisher ER, Redmont C, Fisher B: Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu* 1980 15(1):239-251.
18. Fisher ER, Sass R, Fisher B et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancer (Protocol No 4). Discriminants for tenth years treatment failure. *Cancer* 1984; 53:712-723.
19. Black MM, Speer FD: Nuclear structures in cancer tissues. *Surg Gynecol Obstet* 1957;105:97-102.
20. Cutler SJ, Black MM, Goldenberg IS: Prognostic factors in cancer of the female breast. *Cancer* 1963;16:1589-1597.
21. Cutler SJ, Black MM, Friedell GH et al: Prognostic factors in cancer of the female breast. II. Reproducibility of histopathologic classification. *Cancer* 1966;19:75-82.
22. Black MM, Barclay THC, Hankey BF: Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1975;36:2048-2055.
23. Le Doussal V, Tubiana-Hublin M, Friedman S et al: Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR): An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-1921.
24. Elston CW, Ellis IO: Pathology and breast screening. *Histopathology* 1990;16:109-118.
25. Simpson JF, Page DL: Prognostic value of histopathology in the breast. *Sem Oncol* 1992;19:254-262.
26. Simpson JF, Page DL: Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data: *Am J Clin Pathol* 1994;102(Suppl 1):S3-S8.
27. Ellis IO, Galea M, Broughton N et al: Pathologic prognostic factors in breast cancer. II. Histologic type relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20:479-489.
28. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL et al: Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1982;6:149-161.
29. Azzopardi JG, Chepick OF, Hartmann WH et al: Histologic typing of breast tumors. 2nd ed. World Health Organization. *Am J Clin Pathol* 1981;78:806-816.
30. Elston CW: Grading of invasive carcinoma of the breast. In: Page DL, Anderson TJ, eds. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. New York. Churchill-Livingstone, 1987:300-311.
31. Ellis PSJ, Whitehead R: Mitosis counting-A need for reappraisal. *Hum Pathol* 1981; 12:3-4
32. Ridolfi RL, Rosen PP, Post A, Kinne T, Mike V: Medullary carcinoma of the breast. A clinical pathological study with 10 years follow-up. *Cancer* 1977;40:1365-1385.
33. Berg JW, Hutter RVP: Breast cancer. *Cancer* 1995;75:257-269.
34. Wallgren A, Silfverwood C, Eklund G: Prognostic factors in mammary carcinoma. *Acta Radiol* 1976;15:1-16.
35. Rosner D, Bedwani RN, Vana J et al: Noninvasive breast carcinoma. Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980; 192:139-147.
36. Ashikari R, Hajdu SI, Robbins GF: Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969). *Cancer* 1971; 28:1182-1187.
37. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL et al: Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. *N Engl J Med* 1988;318:898-903.
38. Van Dongen JA, Holland R, Peterse JL, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast. Second EORTC consensus meeting. *Eur J Cancer* 1992;28:626-629.
39. Lagios MD: Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990;70:853-871.
40. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR et al: Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrences following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989;63:618-624.

41. Bellamy COC, Mc Donald C, Salter DM et al: Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993;24:16-23.
42. Rogers LW: Carcinoma in situ (CIS) In: Page DL, Anderson TJ ,Eds. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Churchill-Livingstone. New York 1987. p 157-192.
43. Azzopardi JG: Epitheliosis and In Situ Carcinoma. In: Azzopardi JG. *Problems in Breast Pathology*. WB Saunders. Philadelphia. 1979. pp. 113-149.
44. Poller DN, Silverstein MJ, Galea M et al: Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification. Association between cellular proliferation and C-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994;7:257-262.
45. Holland R , Peterse JL, Millis RR et al: Ductal carcinoma in situ: A proposal for a new classification. *Semin Diag Path* 1994;11:167-180.
46. Poller DN, Roberts EC, Bell JA, et al: P53 protein expression in mammary ductal carcinoma in situ. Relationship to immunohistochemical expression of estrogen receptor and C-erbB-2 protein. *Hum Pathol* 1993;24:463-468.
47. Wilbur DC, Barrows GH: Estrogen and progesterone receptor and C-erbB-2 oncoprotein analysis in pure in situ breast carcinoma: an immunohistochemical study. *Mod Pathol* 1993;6:114-120.
48. Zafrani B, Leroyer A, Fourguet A , et al: Mammographically detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, P53, and C-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diag Path* 1994;11:208-214.
49. Faverly DRG, Burgers L, Bult P, Holland R: Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diag Path* 1994;11:193-198.
50. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al: Intraductal carcinoma of the breast follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49:751-758.
51. Silverstein MJ, Cohan BF, Gierson DE, et al: Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992;28:630-634.
52. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.
53. Contesso G, Mouriesse H, Friedman S, et al: The importance of histologic grade in long term prognosis of breast cancer: a study of 1010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1378-1386.
54. Champion HR, Wallace IWJ, Prescott RJ: Histology in breast cancer prognosis. *Br J Cancer* 1972; 26:129-138.
55. Frierson HJ jr, Wolber RA, Berean KW, et al: Interobserver reproducibility of the Nottingham Modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994; 103:195-199.
56. Theissig F, Kunze KD, Haroske G, Meyer W: Histological grading of breast cancer. Interobserver reproducibility and diagnostic significance. *Pathol Res Pract* 1990;186:732-736.
57. Dalton LW, Page DL, Dupont WD: Histological grading of breast carcinoma: A reproducibility study. *Cancer* 1994;73:2765-2770.
58. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M: Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 22:207-219.
59. Page DL: Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991;15:334-349.
60. Simpson JF, Page DL: Prognostic value of histopathology of the breast. *Semin Oncol* 1991; 19:254-262 .
61. Simson JF, Page DL: Status of Breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994;102(Suppl 1):S3-S8.
62. Parl FF, Dupont WD: A retrospective cohort study of histologic risk factors in breast cancer patients. *Cancer* 1982;50:2410-1416.
63. Baak JPA: Mitosis counting in tumors. *Hum Pathol* 1990;21:683-685.
64. Baak JPA, Van Dop H, Kurver PHJ, et al: The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. *Cancer* 1985;56:374-382.
65. Van Diest PJ, Baak JPA: The morphometric prognostic index is the strongest prognosticator in premenopausal lymph node-negative and lymph node-positive breast cancer patients. *Hum Pathol* 1990;22:326-330.
66. Van Diest PJ, Baak JPA, Matze-Cok P, et al: Reproducibility of mitosis counting in 2,469 breast cancer specimens: results from the multicenter morphometric mammary carcinoma project. *Hum Pathol* 1992;23:603-607.
67. Graem N, Helweg-Larsen K: Mitotic activity and delay in fixation of tumor tissue. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (A)* 1979;87:375-378.
68. Norris HJ: Mitosis counting. *Hum Pathol* 1976;7:483-484.
69. Simpson JF, Dutt PL, Page DL: Expression of mitosis per thousand cells and cell density in breast carcinomas. A proposal. *Hum Pathol* 1992;23:608-611.
70. Jannink I, Van Diest PJ, Baak JPA: Comparison of the Prognostic value of four methods to assess mitotic activity in 186 invasive breast cancer patients: Classical and random mitotic activity assessments with correction for volume percentage of epithelium. *Hum Pathol* 1995; 26:1086-1092.
71. Berg JW, Robbins GF: Factors influencing short and long term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163:1311-1316.

72. Fisher B, Slack NH, Bross IDJ, et al: Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24:1071-1080.
73. Adair F, Berg J, Joubert L, et al: Long-term follow up of breast cancer patients: The 30-year report. *Cancer* 1974;33:1145-1150.
74. Duncan W, Kerr GR: The curability of breast cancer. *Br Med J* 1976; 2:781-783.
75. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978;41:1170-1178.
76. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-2924.
77. Rosen PP, Grosham S, Saigo PE, et al: A long term follow-up study of survival in Stage I (T1 N0 M0) and Stage II (T1 N1 M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:355-366.
78. Rosen PP, Grosham S, Saigo PE, et al: Pathological prognostic factors in Stage I (T1 N0 M0) and Stage II (T1 N1 M0) breast carcinoma: A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1239-1251.
79. Carter CL, Allen C, Henger DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
80. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC: Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995; 75:65-71.
81. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ: Handbook for Staging of Cancer. American Joint Committee on Cancer, 4 de. JB Lippincott, Philadelphia, 1993, p. 161-167.
82. Shek LLM, Godolphin W: Model for breast cancer survival: relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration, and tumor necrosis. *Cancer Res* 1988;48:5565-9.
83. Mc Cready DR, Hortobagay GN, Keu SN, Smith TL, et al: The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989;124:21-25.
84. Fisher B, Redwin RG, Ausmar RK, Slack NH, et al: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigations. *Ann Surg* 1968;168:337-356.
85. Fisher B, Bauer M, Wickerham L, Redmond CK, Fisher ER, et al: Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP Update. *Cancer* 1983;52:1551-1557.
86. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmont C, Fisher B: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No 4): Significance of axillary nodal micro-and macrometastases. *Cancer* 1978;42:2032-2038.
87. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW: Prognosis in Stage II (T1 N1 M0) breast cancer. *Ann Surg* 1981;194:576-584.
88. Mambo NC, Gallager HS: Carcinoma of the breast: the prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. *Cancer* 1977;39:2280-2285.
89. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, et al: Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 1987;59:682-687.
90. Donegan WL: Prognostic factors, Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 1992; 70:1755-1764.
91. Bonadonna G: Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1380-1387.
92. Pinder SE, Ellis IO, Elston CW: Prognostic factors in primary breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1995; 48:981-983.
93. Meyer JS, Province MA: S-Phase fraction and nuclear size in long-term prognosis of patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 74:2287-2289.
94. Smith JA, Gomez-Araujo JJ, Gallager HS, et al: Carcinoma of the breast. Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer* 1977; 39:527-532.
95. Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD, Lippman me, et al: Complete axillary lymph node dissection for Stage I - II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986;4:655-662.
96. Davies GC, Millis RR, Hayward JL: Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980; 192:148-151.
97. Fisher B, Slack N: Number of nodes examined in the prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131:79-88.
98. Morrow M, Evans J, Rosen PP, Kinne DW: Does clearing of axillary lymph nodes contribute to accurate staging of breast carcinoma?. *Cancer* 1984; 53:1329-1332.
99. Kingsley WB, Petersen GN, Cheek JH: What constitutes adequate study of axillary lymph nodes in breast cancer?. *Ann Surg* 1985; 201:311-314.
100. Pilken JW: Significance of occult metastases. A study of breast cancer. *Cancer* 1961; 14:1266-1271.
101. Raymond WA, Leong AS-Y: Immunoperoxidase staining in the detection of lymph node metastases in Stage I breast cancer. *Pathology* 1989;21:11-15.
102. Schoenfeld A, Luqmani Y, Smith D, O'Reilly S et al: Detection of breast cancer micrometastases in lymph nodes by using Polymerase Chain Reaction. *Cancer Res* 1994; 54:2986-2990.