

Cáncer de mama T1a y T1b: factores pronósticos de compromiso axilar

Noelia Hobaica,* Melisa
Vivacqua,* Milagros Cerda,*
Micaela Chiaramondia,**
Valeria Méndez,** Valeria
Moliner,** Diego Valenzuela,**
Aldo Creton,** Francisco
Terrier,** Luis Barbera,**
Alicia Fernández***

RESUMEN

Objetivos

Se analizaron 331 pacientes con tumores de mama de entre 0,1 y 1 cm tratados en la Unidad de Mastología Clínica Breast, Hospital Italiano de La Plata, en el período de tiempo comprendido entre 2012 y 2017.

Se estudiaron factores pronósticos (tamaño tumoral, edad, IVL, grado histológico, tipo y subtipo tumoral y Ki67) y su relación con el compromiso ganglionar, el cual se encontró presente en 42 casos (12,98%).

Resultados

El subtipo tumoral con mayor afectación axilar fue el TN seguido por los Luminal B.

La edad y tamaño tumoral no arrojaron datos relevantes.

La IVL y el Ki67 fueron las variables más significativas en relación con el compromiso axilar.

Conclusiones

Pudimos concluir que nos hallamos dentro de los valores estándares publicados tanto nacional como internacionalmente.

* Fellow Breast Clínica de la Mama, Hospital Italiano de La Plata, Ciudad de La Plata, Provincia de Buenos Aires

** Médico Mastólogo Breast Clínica de la Mama, Hospital Italiano de La Plata, Ciudad de La Plata, Provincia de Buenos Aires

*** Médica Patóloga Breast Clínica de la Mama, Hospital Italiano de La Plata, Ciudad de La Plata, Provincia de Buenos Aires

Correo electrónico de contacto:
noelia_hobaica@hotmail.com

Palabras clave

Cáncer de mama. Factores pronósticos. Tamaño tumoral. Metástasis ganglionar.

SUMMARY

Objective

We analyzed 331 patients with breast tumors between 0.1 and 1 cm treated in the Breast-Italian Hospital La Plata Clinical Mastology Unit, in the period between 2012 and 2017.

We studied prognostic factors (tumor size, age, ivl, histological grade, tumor type and subtype and Ki67) and its relationship with lymph node involvement, which was present in 42 cases (12.98%).

Results

The tumor subtype with the most axillary involvement was TN followed by Luminal B.

Age and tumor size did not yield relevant data.

The ivl and the Ki67 were the most significant variables in relation to the axillary commitment.

Conclusions

We were able to conclude that we are within the standard values published both nationally and internationally.

Key words

Breast cancer. Prognostic factors. Tumor size. Lymph node metastasis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) representa un grupo de tumores que muestra un comportamiento biológico muy diverso y de gran variabilidad clínica.

Según los datos obtenidos del Instituto Nacional del Cáncer y Globocan, el CM presenta una mortalidad mundial del 14% y su incidencia en nuestro país va en aumento siendo de 71,2 cada 100.000 habitantes; la mor-

talidad es de 19,9 cada 100.000 muertes anuales, lo que equivale a 5,530 pacientes por año.^{1, 2}

Gracias a los programas de tamizaje, en la actualidad se identifican pacientes con cánceres de mama en estadios subclínicos, interrumpiendo la historia natural de la enfermedad y disminuyendo la su mortalidad.

La Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) creó el sistema TNM para estadificación de los tumores; lo diseñó y aplicó por primera vez sobre un cáncer de mama en 1959. Por tal razón, la Mastología es una de las especialidades que más beneficios obtiene de esta clasificación.³ En 1977 la UICC unificó criterios con el American Joint Committee of Cáncer (AJCC) y, desde entonces, la clasificación se ha actualizado en diferentes ocasiones; la última actualización es la octava edición, publicada en 2017. Este sistema es una estrategia para agrupar a las pacientes respecto de su pronóstico. Del mismo se desprende que, según su tamaño (T), los tumores se dividen en Tx (indeterminado) TIS, T1 (hasta 2 cm), T2 (entre 2 y 5 cm), T3 (mayor de 5 cm) y T4 (cualquier T con afectación de piel y/o parrilla costal o cáncer inflamatorio).⁴

Los T1 se subdividen en T1c (hasta 0,1 cm), T1a (mayor de 0,1 a 0,5 cm), T1b (0,6 a 1 cm) y T1c (mayor de 1 a 2 cm).

Aunque la asociación entre el compromiso axilar y el tamaño tumoral ha sido estudiada en varias series, la capacidad del subtipo inmunohistoquímico para predecir compromiso axilar no es muy conocida.⁵ Por tanto, se plantea la duda en cuanto a si el subtipo tumoral puede ser considerado factor pronóstico independiente en el compromiso ganglionar, lo mismo que los factores clásicamente descriptos –como la edad, el tipo, el grado histológico, la invasión vásculo-linfática (IVL) y el tamaño del tumor.⁶

El objetivo de este trabajo es analizar de forma independiente los factores estudiados y su relación con la metástasis axilar.

OBJETIVOS

Primario

Analizar en nuestro universo la relación entre el tamaño tumoral, la edad de presentación, el tipo histológico, el tipo tumoral, el subtipo inmunohistoquímico, la IVL, el grado histológico y el Ki67 y los tumores T1a y T1b con compromiso axilar.

Secundario

Comparar datos propios con bibliografía nacional o internacional.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con CM T1a y T1b. De un total de 2.550 pacientes operadas con diagnóstico de CM, se obtuvieron datos de 331 historias clínicas en el período comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2017. Las pacientes analizadas fueron tratadas en la Unidad de Mastología de la Clínica Breast y el Hospital Italiano de la Ciudad de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Se efectuó biopsia de ganglio centinela (BGC), marcado con radioisótopo Tc 99, inyectado en plexo subareolar y localizado mediante sonda detectora de radioactividad. Se realizó estudio intraoperatorio de los mismos, ya sea por impronta citológica (tinción con Hematoxilina-Eosina; Diff-Quick u otra técnica), cortes por congelación o combinación de ambos.

La información anatomopatológica del tumor analizada fue: tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, IVL y estudio de receptores hormonales (RH), receptor transmembrana HER2 y factor de proliferación tumoral Ki67, todos ellos mediante técnica de inmunohistoquímica (IHO), considerando las siguiente escalas: el estudio de RH (Estrógeno y Progesterona) en escala del 1-100%, considerando positivos a los tumores con captación de al menos 1% del total de las células; el estudio de HER2 en escala de 0 a 3+, siendo 2+ indeterminado debiendo ser evaluado adicionalmente con inmunofluorescencia *in situ* (FISH); y el estudio de Ki67 en escala del 1 al 100%, subdividiéndolo en bajo (menor o igual a 14%) y alto (mayor o igual al 15%).

Se definió subtipo tumoral según los siguientes criterios:

- Luminal A (LA): RE+, RP+ con tinción de más del 20% de las células, HER2 negativo (0 y 1+) y Ki67 bajo.
- Luminal B (LB): RE+, RP menor del 20% o Ki67 mayor o igual de 15% y/o HER2 positivo.
- Triple Negativo (TN): RE-, RP-, HER2-, independientemente del Ki67.
- HER2+: RE y RP-, HER2+, independientemente del Ki67.

Se consideraron ganglios positivos aquellos que presentaron micrometástasis (menores de 2 mm, incluidas las células tumorales aisladas) y macrometástasis (mayores de 2 mm).

Se realizó análisis estadístico mediante test de hipótesis para evaluar si la diferencia de las proporciones en relación con la afectación axilar según diferentes variables es estadísticamente significativa a un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$).

Los *criterios de inclusión* fueron: cáncer de mama T1a y T1b con diagnóstico confirmado por anatomía patológica de cualquiera extirpe, paciente sin tratamiento previo (quirúrgico o neoadyuvancia) y pacientes pasibles de someterse a biopsia de ganglio centinela. Se excluyeron pacientes con recidivas o 2° tumor o historias clínicas incompletas.

Las variables a analizar fueron: tamaño tumoral, edad de presentación, tipo histológico, tipo tumorales, subtipo tumoral, IVL, grado histológico y Ki67.

RESULTADOS

En este estudio se analizaron 331 pacientes que presentaron tumores entre 0,1 y 1 cm (12,98%). Los tumores correspondientes a la clasificación según TNM en T1a fueron 66 y los 265 restantes se incluyen en los T1b (0,6 a 1 cm).

La afectación ganglionar se vio en 8 tumores de hasta 0,5 cm (12,12%) y en 34 tumores T1b (12,8%) ($p=0,440$). (Tabla I)

Las pacientes se distribuyeron en dos grupos etarios, menores o mayores de 50 años, siendo este último el más numeroso en cuanto al número total de mujeres con CM (83 vs 248). El 18% de las pacientes menores de 50 años presentó compromiso axilar mientras que el 10,8% de las mayores tuvieron esta condición ($p=0,045$). (Tabla II)

El tipo tumoral predominante fue el Carcinoma ductal infiltrante (71,9%), seguido en frecuencia por el lobulillar, que corresponde al 13,5%.

Se comprobó compromiso axilar en 42 pacientes mediante BGC, lo cual corresponde al 12,68% de nuestro universo. En este caso, el tipo histológico predominante siguió siendo el Carcinoma ductal invasor (69%) seguido por el tipo lobulillar y papilar en igual número y porcentaje (11,9%) (Tabla III)

Según la presencia o ausencia de RH (estrógeno y progesterona), se agrupó a las pacientes en 2 grupos: Luminales (LA y LB) y No Luminales (HER2 y TN). De las 305 pacientes luminales, el 12,45% presentó compromiso axilar. El grupo No Luminal incluyó 26 pacientes; de las mismas, 4 (15,38%) presentaron metástasis en la axila ($p=0,042$). (Tabla IV)

Tabla I. Distribución según TNM y CA

TNM	n total 331	% total	n CA (42)	% CA
T1a	66	19,9%	8	12,1%
T1b	265	80,1%	34	12,8%

CA: Compromiso Axilar

Tabla II. Distribución de CA según grupo etáreo

Edad	n total (331)	% total	n CA (42)	% CA
>50	83	25%	15	18%
<50	248	75%	27	10,8%

CA: Compromiso Axilar

Tabla III. Tipos histológicos. Relación con el CA

Tipo tumoral	Total (331)	% total	Total con CA (42)	% CA
Ductal	238	71,9	29	69
Lobulillar	45	13,5	5	11,9
Mixto	16	4,8	2	5
Papilar	8	2,41	5	11,9
Mucinoso	8	2,45	1	2,5
Otros	16	4,8	0	0

CA: Compromiso Axilar

Tabla IV. Subtipo tumoral y CA

Subtipo	Total (331)	% total	Total CA	% CA
Luminal	305	92,1%	38	12,45%
No Luminal	26	7,9%	4	15,38%

CA: Compromiso Axilar

Gráfico 1. Subtipo histológico y CA

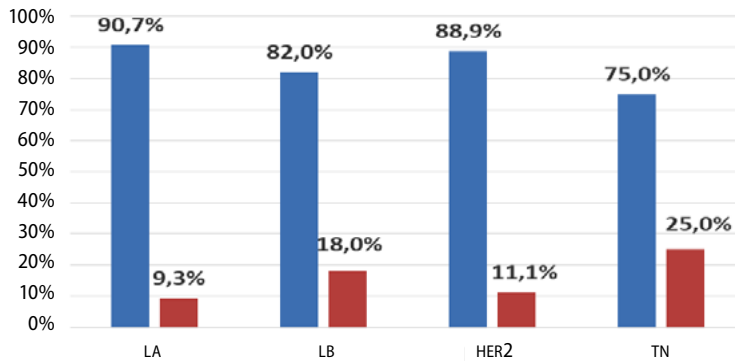


Gráfico 2. Relación IVL+ y CA

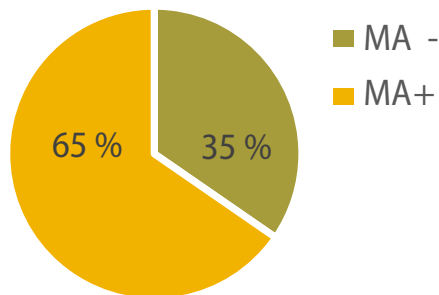


Gráfico 3. Relación IVL- y CA

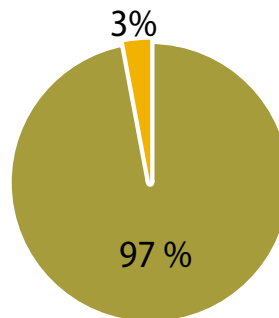


Tabla V. Relación grado histológico (GH) y CA

GH	Total	% total	Total CA	% CA
1	138	41,7	12	8,6%
2	147	44,4	22	14,9%
3	33	9,9	8	24,2%

Tabla VI. Relación Ki67 y CA

Ki67	Total	% total	CA	% CA
Bajo	213	64,3	17	7,98%
Alto	118	35,6	25	21,18%

La clasificación de los tumores por IHQ dio los siguientes resultados: 192 fueron subtipo LA y 111 LB (58,3% y 32,9% respectivamente); se identificaron 18 TN y 8 HER2+ (5,47% y 2,45%).

La distribución según subtipo con afectación axilar fue: 17 LA (9,3%), 21 LB (18,5%), 2 subtipos HER2 (11,1%) y 2 TN (25%). (Gráfico 1)

La invasión vascular y linfática (IVL) es considerada en conjunto por nuestro grupo de patólogos. De nuestras 331 pacientes, 26 presentaron esta condición en el tumor resecado, entre las cuales en 17 (65%) se evidenció afectación ganglionar, viéndose el compromiso de la axila en solo el 3% de las pacientes con IVL negativa ($p=0,00$). (Gráficos 2 y 3)

La frecuencia más alta de ganglios afectados se encuentra ubicada en el grado histológico 3 o alto, correspondiendo al 24,2% del total ($p=0,030$). (Tabla V)

Se analizó la relación existente entre el valor del Ki67 y la afectación ganglionar. Evaluando las 331 pacientes estudiadas, se halló que el 64,3% presentó este marcador con valores menores del 14%, mientras que en el 35,6% (118 pacientes) el mismo fue elevado. Al relacionar este hecho con el compromiso axilar, se constató que el 21,18% del total de las pacientes con Ki67 elevado presentó compromiso nodal, mientras que en el 7,8% de los tumores con Ki67 bajo se asoció con la metástasis axilar ($p=0,0003$). (Tabla VI)

DISCUSIÓN

Múltiples estudios han analizado las características anatomopatológicas y el compromiso axilar en tumores T1a y T1b. Entre los trabajos estudiados, resultó de interés el publicado en el año 2003 por Alleman y Núñez de Pierro;⁷ allí se estudiaron 311 pacientes operadas con tumores de hasta 1 cm en Hospital Fernández de Buenos Aires entre los años 1986 y 2001. Los

autores encontraron que 55 (17,7%) presentaron axila positiva. Con respecto al tipo histológico, coinciden con valores semejantes a nuestra estadística: el más frecuente fue el Carcinoma ductal invasor (91%), seguido por el lobulillar infiltrante (6%). Este trabajo no incluyó IHC, y se analizaron 8 variables para predecir el compromiso axilar, encontrando que dicho compromiso estaba presente en un 14% en tumores de hasta 0,5 cm y en un 19,2% en tumores entre 0,5 y 1 cm.

Con respecto al tamaño tumoral, Allgood y otros, en su trabajo publicado en 2006, encontraron que a mayor tamaño tumoral más frecuencia de invasión ganglionar axilar. La frecuencia de metástasis ganglionar en ausencia de otros factores pronósticos fue del 11% si el tamaño era de 5 a 10 mm y del 17% si el tamaño variaba entre 11 y 20 mm.⁸ En nuestro trabajo el tamaño no tuvo un valor estadísticamente significativo; la mayoría de los tumores fue T1b, de los cuales el 12,8% comprometió la axila, hallándose el mismo porcentaje en los tumores T1a, por lo que no podemos distinguirlo como un factor pronóstico independiente. Estos datos son congruentes con los publicados en el Programa Nacional de Consensos Intersociedades, publicado en el año 2016, donde se cita que la frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores menores de 1 cm es del 10 al 20%.⁹

Si nos centramos en el tipo histológico, nuestros datos se corresponden con los publicados en múltiples series. El grupo predominante fue el ductal invasor, seguido por el lobulillar. Asimismo, ese grupo fue el que presentó mayor relación con el compromiso axilar.

El LA es el subtipo tumoral más frecuente y representa el 50-60% del total de los CM. Los LB corresponden al 15-20% de los tumores luminales mamarios. Tienen grado histológico mayor y, por lo tanto, peor pronóstico, lo que se manifiesta, entre otros factores, en la mayor expresión del Ki67, transformando un LA en un LB y otorgándole mayor agresividad al tumor. Vale aclarar que en nuestra serie, de los 111 LB, 61 se incluyeron en este subtipo por el alto valor de este antígeno.^{10,11} Entre el 15-20% de las neoplasias mamarias son HER2+, mientras que el 8-10% incluye los TN.

Analizando la distribución según los subtipos de nuestro estudio, encontramos que el 12,45% de los tumores luminales se relacionó con la infiltración linfática, mientras que el 15,38% de los no luminales presentó también esta relación. Considerando estos datos estadísticamente, podemos afirmar que las pacientes con subtipos de peor pronóstico tienen mayor compromiso ganglionar ($p=0,042$). Comparando con los datos bibliográficos nuestra serie presenta porcentajes coincidentes con valores estándares. Puede atribuirse el valor total –bajo con respecto a la media de tumores TN y HER2+ – a que en este trabajo se incluyen tumores subclínicos y los CM de peor pronóstico se asocian a tamaños mayores; pero, si bien

el número de pacientes es bajo, se evidencia que los tumores TN tienen mayor compromiso axilar que los tumores luminales.¹²

Cuando se analiza la IHQ, los TN y los LB son los que mayor compromiso ganglionar presentan (25 y 18,5% respectivamente), seguidos por los HER2 (11,5%).

La IVL constituye un factor de mal pronóstico, altamente relacionada con la metástasis axilar, mayor recurrencia y mortalidad. Ha sido estudiada como factor predictivo de compromiso ganglionar. En el año 1982, Rosen y colaboradores encontraron una incidencia del 32 % de metástasis ganglionares ocultas en pacientes previamente catalogadas como negativos y que tenían IVL positiva.¹³ En las series de Barth, Fein y Chadha, se estudiaron pacientes con tumores T1 y T2 y la relación con la IVL; el porcentaje tumoral con ganglios positivos osciló entre 46 y 64%.^{14, 15} En nuestra población solo 26 tumores presentaron IVL positiva, de los cuales 17 se acompañaron de compromiso axilar (65%). En nuestro universo, de las 42 pacientes con axilas afectadas, 17 tenían IVL positiva (40,5%), valor similar a los publicados en la literatura.

El Ki67 es un indicador de baja diferenciación tumoral, rápido crecimiento y mayor ocurrencia de compromiso axilar. Bader¹⁶ en su estudio alemán encontró que el 40,9% de las pacientes con expresión alta de este índice presentó metástasis ganglionares axilares. El 35,6% de los tumores de nuestro universo presentó el Ki67 alto: de estos, el 21,18% ($p=0,00$) presentó afectación ganglionar. Si bien las guías actuales no consideran al Ki67 como un factor pronóstico aislado, resultó llamativo el hallazgo de la relación entre este biomarcador elevado y el compromiso ganglionar, siendo estadísticamente significativo, contrariamente a lo publicado en múltiples series en las que se analizó esta asociación.¹⁷ En nuestro análisis, el 59,2% de las pacientes con axila positiva expresó este marcador elevado. Al aplicar el test de hipótesis, podemos afirmar que este dato es el de mayor significancia estadística en este trabajo junto con la IVL ($p=0,00$).

Algunos autores no consideran la edad como un factor pronóstico independiente; sin embargo, coinciden en que las pacientes menores de 50 años presentan peor evolución y mayor compromiso locorregional y a distancia.^{18, 19} En nuestro trabajo, se concluyó que, en las pacientes menores de 50 años, el compromiso axilar fue más frecuente. Basándonos en esta relación, podemos afirmar que, en nuestro estudio, la edad es un dato estadísticamente significativo ($p=0,04$).

El grado histológico es uno de los factores pronóstico más importantes para determinar el comportamiento biológico y una herramienta de utilidad para determinar la necesidad de tratamientos adyuvantes. En el presente trabajo, el grado III fue el que más compromiso axilar presentó

($p=0,03$). Este dato concuerda con la literatura internacional. Por ejemplo, información del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, a través de su base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), demostró que las pacientes con grado histológico III tuvieron un riesgo de más del doble de enfermedad ganglionar y a distancia.^{20, 21}

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, el tamaño tumoral no brindó datos significativos para considerarlo de importancia en el compromiso axilar.

La edad resultó un dato predictivo de compromiso axilar.

Con respecto a los subtipos, si bien nuestra serie es pequeña, se puede correlacionar de forma directa la mayor frecuencia de diseminación fuera del estroma mamario con los subtipos tumorales TN y LB, seguidos por los HER2+.

Analizando nuestros resultados, de las variables estudiadas, las que mayor significancia presentaron fueron la IVL y el Ki67.

Los datos de nuestro universo son comparables con los descriptos tanto nacional como internacionalmente.

REFERENCIAS

1. Globocan 2012. OMS: International Agency of Research Cancer. Estimated cancer incidence, Mortality and Prevalence in Worldwide, 2012.
2. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas.
3. Gorostidy S, Pulero C. Anatomía Patológica. En: González E, Noblía C. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Ciudad Autónoma de Bs. As. (Argentina), Ediciones Journal, 2016, pp. 1-13.
4. AJCC Cancer Staging Manual 8ª Edición. Capítulo 48: Cáncer de mama. Octubre de 2016, pp. 616-624. (Mama, Cap. 48. Última actualización: nov. de 2017).
5. Alleman C, Corrao F, Orti R, Zamora L, Ilzarbe F, Riggi C, Piccolini J, Wernicke A, Gogorza S, Lorusso C. Impacto de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama en la predicción de metástasis en los ganglios axilares. *Revista Argentina de Mastología* 2014; 33 (121): 438-447.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406:747-752.
7. Alleman D, Núñez De Pierro A. Análisis del compromiso axilar en 311 carcinomas invasores de la mama menores a un centímetro. *Revista Argentina de Mastología* 2004; 23 (78): 45-52.

8. Allgood PC, Duffy SW, Warren R. Audit of negative assessment in a breast screening program in woman who later developed breast cancer implications for survival. *Breast* 2006; 15 (4): 503-9.
9. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano Consenso Nacional Inter-sociedades Mayo de 2016.
10. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* 2013; 8:149-154.
11. Méndez V, Chiaramondia M, Vivacqua M *et al.* ¿Tiene valor pedir más de un perfil inmunohistoquímico en tumores multicéntricos o multifocales de mama? *Revista Argentina de Mastología* 2018; 33 (133): 78.
12. Orban Frontini MS, Ulloa Bevacqua AL, Arias CP, Gon C, Sanchotena V, Carrasco Maldonado M, Horton G, Garbovesky C, Flaks D. Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. *Revista Argentina de Mastología* 2017; 36(139): 73-86.
13. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW *et al.* Occult axillary lymph node metastases from Breast cancer with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 636-641.
14. Sánchez MW, Vanegas SD, Mercedes MM. Invasión linfovascular y p53 mutado como factores predictores de metástasis ganglionares axilares en cáncer de mama. *Rev Latinoam Cir* 2014; 4 (1).
15. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79 (10):1918-22.
16. Bader AA, Tio J, Petru E, Bühner M, Pfahlberg A, Volkholz H *et al.* T1 breast cancer: Identification of patients at low risk of axillaries lymph node metastases. *Breast Cancer Res and Treat* 2002; 76: 11-17.
17. Sturla O, Frascaroli C, Santiso N, Crosbie ML, Ursino A, Amato A, Calissano M. Luminal B. Factor pronóstico y predictivo del Ki67. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 36 (133): 101-115.
18. Hartley MC, McKinley BP, Rogers EA. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in Young(≤ 40) breast cancer patients a case control study. *Am Surg* 2006; 72 (12): 118-194.
19. Chia KS, Du WB, Sankaranayanan R. Do younger female Breast cancer patients have poor prognosis? Results from a population-based survival analysis. *Int J Cancer* 2014; 108 (5): 761-766.
20. Rosenberg JL, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the US SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89: 47-54.
21. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: A study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:1048-1052.

DEBATE

Dr. González: Muchas gracias, doctora. Está a consideración el trabajo por si hay alguna pregunta o comentario. El trabajo es muy bueno, muy completo. Se trata, realmente, de una estadística interesante, sobre todo teniendo en cuenta que son tumores tan pequeños y que hay que juntarlos y analizarlos. Creo que lo interesante

acá es evaluar a futuro qué relación van a tener también algunos factores pronósticos, en especial el tema de la asociación del Ki67 con la invasión del sistema vascular o linfático. La felicitamos, doctora.

Dra. Hobaica: Muchas gracias.