



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGIA ONCOLÓGICA
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR LUIS RAZETTI

**CARCINOMA DE MAMA ESTADIO I Y II: INVASIÓN LINFOVASCULAR COMO
FACTOR PRONÓSTICO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Cirugía
Oncológica

Daniela Alessandra Cialoni Pinto

Henry Tenía Noriega

Caracas, agosto 2022



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGIA ONCOLÓGICA
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR LUIS RAZETTI

**CARCINOMA DE MAMA ESTADIO I Y II: INVASIÓN LINFOVASCULAR
COMO FACTOR PRONÓSTICO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Cirugía Oncológica

Daniela Alessandra Cialoni Pinto

Henry Tenía Noriega

Tutor: Gabriel Romero

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	11
MÉTODOS	21
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	25
AGRADECIMIENTOS	28
REFERENCIAS	29
ANEXOS	32



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **HENRY TENIA NORIEGA**, Cédula de identidad N° 10802879, bajo el título "**CARCINOMA DE MAMA ESTADIO I Y II: INVASIÓN LINFOVASCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA-IOLR**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 17 de agosto de 2022 a las 9:00 AM, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que este hizo en el Auditorium del Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 17 días del mes de agosto del año 2022, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Gabriel Romero.

Joanne Salas / C.I. 14427546
Hospital Universitario de Caracas

Lorena Lion Castellaz / C.I. 6910656
Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti

Gabriel Romero / C.I. 3175806
Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti
Tutor

GR/17/08/2022



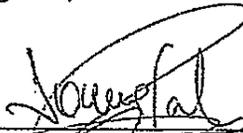
VEREDICTO

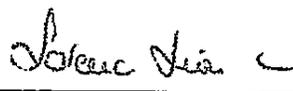
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: DANIELA ALESSANDRA CIALONI PINTO, Cédula de identidad N° 14535799, bajo el título "CARCINOMA DE MAMA ESTADIO I Y II: INVASIÓN LINFOVASCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA-IOLR, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 17 de agosto de 2022 a las 9:00 AM, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Auditorium del Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió aprobarlo, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 17 días del mes de agosto del año 2022, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Gabriel Romero.


Joanne Salas / C.I. 14427546
Hospital Universitario de Caracas


Lorena Lion Castellaz / C.I. 6910656
Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti


Gabriel Romero / C.I. 3175806
Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti
Tutor

GR/17/08/2022

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Gabriel Romero portador de la Cédula de identidad N° 3.175.806, tutor del trabajo: Carcinoma de mama estadio I y II: Invasión linfovascular como factor pronóstico, realizado por el (los) estudiante (es): Daniela Alessandra Cialoni Pinto y Henry Tenia Noriega.

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'G. Romero', is centered on a white background. The signature is fluid and cursive, with a large loop at the bottom.

Firma del Profesor

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL
DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE
MEDICINA.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Nosotros, Daniela Alessandra Cialoni Pinto y Henry Tenia Noriega autores del trabajo especial de grado, Carcinoma de mama estadio I y II: Invasión linfovascular como factor pronóstico.
Presentado para optar: al título de Especialista en Cirugía Oncológica.

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la institución, solo con fines académicos y de investigación, de acuerdo con lo previsto en la Ley sobre derecho de autor, artículos 18,23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 extraordinaria, 01-10-1993).

X	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
	Indique:

Firmas autores



C.I. N° 10.802.879
e-mail: henrytenia40@gmail.com

C.I. N° 15.535.709
e-mail: danicialoni@yahoo.com

En Caracas, a los 17 días del mes de agosto de 2022.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento al texto completo. La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Gabriel Romero, CI. 3.175.806, geromero@gmail.com

Tutor



Gabriel Romero, CI. 3.175.806, geromero@gmail.com

Director del Programa de Especialización



Gustavo Gotera, CI. 9.114.779, gusgot@hotmail.com

Coordinador del Programa de Especialización

CARCINOMA DE MAMA ESTADIO I Y II: INVASIÓN LINFOVASCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO

Daniela Alessandra Cialoni Pinto, CI. V-15.535.709, sexo: femenino, E-mail: danicialoni@yahoo.com, Telf: 0414-2355484. Dirección: Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti, Caracas. Curso de Especialización en Cirugía Oncológica.

Henry Tenia Noriega, CI. V-10802879, sexo: masculino, E-mail: henrytenia40@gmail.com, Telf: 0426-1147393. Dirección: Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti, Caracas. Curso de especialización en Cirugía Oncológica.

Tutor: **Gabriel Romero**, CI. V-3.175.806, sexo: masculino, E-mail: geromero@gmail.com, Telf: 0414-1966644. Dirección: Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti, Caracas. Curso de Especialista en Cirugía Oncológica.

RESUMEN

La invasión linfovascular (ILV) se define como el compromiso de los vasos sanguíneos y/o linfáticos por émbolos tumorales, específicamente en el área peritumoral y su determinación es importante ya que se considera un elemento crítico para la existencia de metástasis. **OBJETIVO:** Determinar el valor pronóstico de la Invasión Linfovascular en carcinoma de mama estadio I y II, en el Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti, enero de 2004 a diciembre del 2006. **MÉTODOS:** Estudio descriptivo y retrospectivo, la población estuvo conformada por las pacientes que acudieron a la consulta de patología mamaria del Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti de Caracas en el período de enero de 2004 a diciembre de 2006. Se determinó el valor pronóstico de la invasión linfovascular en carcinoma de mama estadio I y II. **RESULTADOS:** la supervivencia global para pacientes con ILV fue de 90,9% y sin ILV fue de 83,5%, sin diferencia estadística, la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ILV fue de 90,4% y en pacientes sin ILV fue de 83,8%, sin diferencia estadística. No se demostró que la ILV se relacione con una disminución de la supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II, tratados en el Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti entre enero del 2004 y diciembre del 2006. Se sugiere realizar un estudio multicéntrico que incluyan centros oncológicos de Venezuela.

Palabras clave: invasión linfovascular, supervivencia global, supervivencia libre enfermedad, carcinoma de mama.

STAGE I AND II BREAST CARCINOMA: LYMPHOVASCULAR INVASION AS A PROGNOSTIC FACTOR

Daniela Alessandra Cialoni Pinto, CI. V-15.535.709, gender: female, E-mail: danicialoni@yahoo.com, Tel: 0414-2355484. Address: Dr. Luis Razetti Oncology Institute, Caracas. Specialization Course in Oncological Surgery.

Henry Tenia Noriega, CI. V-10802879, gender: male, E-mail: henrytenia40@gmail.com, Tel: 0426-1147393. Address: Dr. Luis Razetti Oncology Institute, Caracas. Specialization course in Oncological Surgery.

Tutor: **Gabriel Romero**, CI. V-3.175.806, gender: male, E-mail: geromero@gmail.com, Tel: 0414-1966644. Address: Dr. Luis Razetti Oncology Institute, Caracas. Specialist Course in Oncological Surgery.

ABSTRACT

Lymphovascular invasion (LVI) is defined as the compromise of blood and/or lymphatic vessels by tumor emboli, specifically in the peritumoral area, and its determination is important since it is considered a critical element for the existence of metastasis. **OBJECTIVE:** To determine the prognostic value of Lymphovascular Invasion in stage I and II breast carcinoma, at the Dr. Luis Razetti Oncology Institute, from January 2004 to December 2006. **METHODS:** Descriptive and retrospective study, the population consisted of the patients who attended the breast pathology clinic of the Dr. Luis Razetti Institute of Oncology in Caracas from January 2004 to December 2006. The prognostic value of lymphovascular invasion in stage I and II breast carcinoma were determined. **RESULTS:** the overall survival for patients with ILV was 90.9% and without ILV was 83.5%, without statistical difference, disease-free survival in patients with ILV was 90.4% and in patients without ILV it was of 83.8%, without statistical difference. LVSI was not shown to be associated with decreased overall survival or disease-free survival in patients with stage I and II breast cancer treated at the Dr. Luis Razetti Institute of Oncology between January 2004 and December 2006. It is suggested to carry out a multicenter study that includes oncology centers in Venezuela.

Keywords: lymphovascular invasion, overall survival, disease-free survival, breast carcinoma.

INTRODUCCIÓN

La invasión linfovascular (ILV) se define como el compromiso de los vasos sanguíneos y/o linfáticos por émbolos tumorales, específicamente en el área peritumoral y su determinación es importante ya que se considera un elemento crítico para la existencia de metástasis. ⁽¹⁾ En pacientes con cáncer de mama, varios estudios han propuesto una relación entre la ILV y la evolución de las pacientes con cáncer de mama ganglios negativos. ^(2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12) En pacientes con metástasis ganglionares continúa siendo una situación controversial. ^(2,5,13,14) En cáncer de mama, y aún más en estadios tempranos, estadios I y II, se ha considerado la presencia de ILV como un factor que puede contribuir a identificar un grupo de pacientes con mayor riesgo de metástasis ganglionares y a distancia, en consecuencia, es un factor del tumor primario que podría contribuir a identificar el conjunto de pacientes que se beneficia del tratamiento adyuvante, facilitando la toma de decisiones terapéuticas. ⁽²⁾

No obstante, persiste la controversia con respecto a su uso, a pesar de estos estudios de investigación, la ILV no ha sido incorporada en los sistemas de estadificación internacionales (AJCC/UICC, TNM) ⁽²⁰⁾, o en algoritmos e índices pronósticos, como el PREDICT, Índice Pronóstico de Nottingham (NPI), dirigidos a determinar el uso de tratamientos adyuvantes. ^(15,16)

Planteamiento y delimitación del problema

Múltiples estudios han analizado los factores pronósticos en cáncer de mama. El compromiso de los ganglios linfáticos, alto grado histológico, pacientes jóvenes, tamaño tumoral y receptores hormonales negativos han sido asociados con un peor pronóstico ⁽²⁾.

La ILV, es un factor dependiente del tumor primario, cuya presencia o ausencia se ha asociado tradicionalmente con un peor o mejor pronóstico en pacientes en estadios tempranos, respectivamente, y en tal sentido, puede contribuir a la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, su uso en la práctica clínica sigue siendo controversial.

Cabe preguntarse: ¿Cuál es el valor pronóstico de la ILV en pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama estadio I y II quienes fueron tratados en el Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti en el periodo comprendido entre enero 2004 y diciembre del 2006?

Justificación e importancia de la investigación

Es importante establecer el valor pronóstico de la ILV en las pacientes con cáncer de mama, no solo como predictor de la evolución, sino con el fin de utilizarlo como una herramienta adicional para tomar decisiones terapéuticas, muy particularmente en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad.

Aun cuando el valor pronóstico de la ILV en cáncer de mama fue descrito por primera vez hace décadas, asociándola con peor pronóstico, actualmente no está incluida en los sistemas de estadificación reconocidos internacionalmente ni en los índices pronóstico. Probablemente, esto se explique porque existen pocos estudios con series numerosas en donde, no se establece la relevancia de la ILV en subgrupos específicos. ⁽⁷⁾ En tal sentido, es relevante, estudiar, la ILV como factor pronóstico en cáncer de mama estadios I y II, beneficiando al subconjunto de pacientes que, por su alto riesgo de metástasis axilares, requieran de tratamiento adyuvante.

La ILV, como factor del tumor primario determinado mediante el estudio anatomopatológico, puede aportar información adicional a la cual se puede acceder en Venezuela. Por tanto, un trabajo de investigación destinado a determinar el valor pronóstico de la ILV en pacientes con carcinoma de mama en estadios tempranos, tratados en el Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti, ubicado en Caracas-Venezuela, es de gran importancia, ya que sus conclusiones contribuirán a la interpretación de la presencia o ausencia de la ILV y su relación con la evolución del paciente.

Antecedentes

Estudios previos como el de Davis BW. y colaboradores en 1985; Mc Cready y colaboradores en el año 2000 y Woo CS. y colaboradores en el año 2002, proponen la ILV como un factor pronóstico independiente negativo para las pacientes con cáncer de mama. ^(17,18,19)

Es así, como en el año 2000, Rivadeneira, et al, ⁽⁶⁾ publican el artículo: Factores predictivos asociados con nódulos linfáticos axilares metastásicos en carcinomas mamarios T1a y T1b: análisis en más de 900 pacientes. En este trabajo de investigación, cuatro variables de investigación fueron significativas en el análisis univariable: tamaño tumoral, pobre grado histológico, presencia de ILV y pacientes jóvenes, asociándose con riesgo elevado de ganglios axilares metastásicos. En el análisis multivariable, la ILV, no fue significativa.

Schoppman S., et al, ⁽¹¹⁾ publican en agosto del 2004, un artículo de investigación titulado: Valor pronóstico de linfangiogénesis e ILV en cáncer de mama. El objetivo fue investigar la relevancia pronóstica de la linfangiogénesis e ILV en un largo cohorte de pacientes con cáncer de mama. En sus resultados, la ILV, fue asociada significativamente con un riesgo elevado para presentar metástasis en los ganglios linfáticos, de modo tal, que la ILV es presentada como un factor pronóstico independiente para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Así, en el año 2006, Lee A.H.S., et al, ⁽²³⁾ publican: Valor pronóstico de ILV en mujeres con cáncer de mama nódulo linfático negativo. En este trabajo, la hipótesis a contrastar era que la ILV agrega información pronóstica al grado histológico y tamaño tumoral en pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos. Concluyen, que la ILV es un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y debe ser considerado en las decisiones terapéuticas.

Por otra parte, Treserra F y Martínez M, ⁽²⁴⁾ en el año 2008, pertenecientes al Servicio de Anatomía Patológica USP-Instituto Universitario Dexeus, incluyen en el conjunto de los factores pronósticos en el cáncer de mama, específicamente como factor morfológico, la ILV, relacionándola con mayor riesgo de afectación de ganglios linfáticos axilares. Considerando la ILV de particular importancia pronóstica en estadios tempranos. Mas, expresan, que la ILV, como hallazgo morfológico es difícil de establecer, siendo de gran utilidad técnicas de inmunohistoquímica.

Bent E, et al, ⁽²⁹⁾ en mayo del 2009, publica un estudio cuyo objetivo fue determinar si la presencia de la ILV en pacientes con cáncer de mama operable, es un factor pronóstico suficiente como para considerar a un paciente que inicialmente era de bajo riesgo, como un paciente de alto riesgo. Concluye que la ILV no es un factor independiente, para alto riesgo.

Song Y., et al, ⁽¹⁴⁾ en el año 2011, en un artículo original titulado: “El rol de la ILV como factor pronóstico en pacientes con nódulos linfáticos positivos y cáncer de mama”, se propone como objetivo analizar el significado pronóstico de la ILV en un largo cohorte de pacientes con cáncer de mama, pero en este caso, con nódulos linfáticos positivos. Concluye, que la ILV es un importante factor predictor de peor pronóstico, incluso en pacientes con ganglios linfáticos positivos, planteando la posibilidad de considerar la ILV como un factor para la toma de decisiones terapéuticas.

Otro trabajo de investigación fue realizado en el año 2011, por Wasuthit, et al, ⁽²⁵⁾ titulado “Factores predictivos de metástasis en nódulos linfáticos axilares en cáncer de mama”. El objetivo de esta investigación, fue identificar factores clínicos, radiológicos y patológicos significativamente relacionados con metástasis en nódulos axilares metastásicos en mujeres con cáncer de mama operables. Los resultados determinan la combinación de factores como edad mayor de 60 años, mamografía categoría 5, tumor mayor de 1 cm. y presencia de ILV, como un predictor específico de metástasis ganglionar axilar, contribuyendo a la toma de decisiones terapéuticas.

En Venezuela, en el año 2011, Zénzola V., et al, ⁽²¹⁾ publican en la Revista Venezolana de Oncología, un artículo titulado: “Factores clínico-patológicos en cáncer de mama relación con metástasis en ganglios no centinelas axilares cuando el centinela es positivo”. Establecen como objetivo, analizar factores clínico-patológicos en pacientes con ganglio centinela positivo, para predecir metástasis en ganglios no centinelas. Dentro de las conclusiones señalan que la presencia de ILV aumenta significativamente la posibilidad de enfermedad axilar residual luego de biopsia de ganglio centinela positiva.

Rakha E., et al, ⁽¹⁾ en un estudio publicado en el año 2012, asocia la presencia de ILV con peor evolución en términos de una menor supervivencia libre de metástasis a distancia y supervivencia específica para cáncer de mama. En esta serie el valor pronóstico de la ILV es independiente de otros factores pronóstico, tales como: edad, estatus ganglionar, grado histológico, tamaño tumoral y estatus de los receptores hormonales. Incluso aporta información pronóstica de relevancia clínica en subgrupos de pacientes en los cuales es necesario determinar si deben recibir o no tratamiento sistémico (pT1N0M0 y pT2N0M0).

En el año 2014, Sánchez W., et al, ⁽²²⁾ en un artículo original: “Invasión linfovascular y p53 mutado como factores predictores de metástasis ganglionares axilares en cáncer de mama”, analizan los factores histológicos clásicos del tumor y genéticos con estudio del gen supresor p53 como probables factores predictores de metástasis ganglionar axilar por cáncer de mama. Este estudio tipo expost-facto incluyó a 100 pacientes a quienes se les realizó una cirugía mamaria con disección axilar. Según los análisis histopatológicos se correlacionó el valor predictivo de la ILV del tumor y la presencia de mutación del gen p53, así como la probabilidad de tener metástasis axilares. Concluyen que la ILV asociada al tumor primario es un factor pronostico adverso, asociado con metástasis ganglionares axilares, así como el gen p53 mutado en el tumor primario es un valor predictivo positivo para las metástasis axilares.

Por otra parte, Young Jae Ryu, et al, ⁽²⁸⁾ en el año 2018, afirman que la ILV es considerada como un factor cuya presencia predice una mala evolución clínica. El objetivo de este estudio, fue determinar la ILV como factor pronóstico en pacientes quienes reciben quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama. Concluyen que la ILV es un factor pronóstico independiente.

Así mismo, Yi-Ming Zhong, et al, ⁽³⁵⁾ publica en el año 2022, un metaanálisis titulado “Impacto de la ILV en la cirugía preservadora de mama: una revisión sistemática y metaanálisis”. En este metaanálisis, consideran la ILV, como un importante factor pronóstico en cáncer de mama. Concluye que, en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, la presencia de ILV se relaciona con peor supervivencia global, peor supervivencia libre de enfermedad, elevada recurrencia locoregional, elevada recurrencia local y pobre supervivencia específica para la enfermedad. Además, demostró, que pacientes con cáncer de mama y presencia de ILV, sometidas a cirugía preservadora, tenían mayor riesgo de recurrencia local cuando se les compara con pacientes sin ILV.

En diciembre del año 2021, Houvenaeghel G, et al, ⁽³⁶⁾ publican un estudio multicéntrico, cuyo objetivo era determinar el impacto pronóstico de la ILV en pacientes con cáncer de mama precoz. Este estudio multicéntrico, retrospectivo, recolectó la data de 17.322 pacientes tratados en centros oncológicos de Francia desde 1991 hasta 2013. Concluye que la presencia de ILV tiene un impacto pronóstico negativo independiente sobre la supervivencia

global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, excepto en tumores receptores de estrógeno (RE) positivo grado 3 y luminal A-like tratados con quimioterapia adyuvante.

Marco teórico

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con diversos fenotipos, ⁽²⁸⁾ cada uno con diferente historia natural. El carcinoma mamario es la neoplasia más frecuente en mujeres del mundo occidental, siendo de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres. Sólo en los Estados Unidos de América se diagnostican más de 200.000 casos nuevos por año, y a pesar del esfuerzo en la detección temprana mamográfica, la mejora de los resultados del tratamiento, la aparición de nuevos y más precisos métodos de diagnóstico y mejores herramientas terapéuticas se considera un problema de salud. A nivel global, en el año 2020, se presentaron aproximadamente 2,26 millones de casos y representa la quinta causa más común de muerte relacionada con el cáncer. ⁽³⁵⁾

El diagnóstico en estadio precoz está en aumento, al comparar con lo publicado por el Dr. Halsted hace más de un siglo. Se han realizado numerosos estudios para determinar factores pronósticos que tengan influencia en la evolución de la enfermedad, estos nos permiten conocer con precisión cual será la evolución de la enfermedad independientemente del tipo de terapia a implementar. En el estudio de Halsted ya se documenta la extensión a los ganglios axilares y cervicales como un factor adverso en la evolución de la enfermedad. ⁽³⁰⁾

Haagensen en su estudio publicado en 1941, determinó factores de inoperabilidad debido a los malos resultados de la cirugía en estas pacientes: ulceración de la piel, edema de extensión ilimitada, fijación del tumor mamario a la pared torácica, ganglios axilares mayores a 2,5 centímetros en su diámetro transversal o ganglios linfáticos fijos a la pared del tórax o la piel, además el tamaño tumoral, el número de ganglios linfáticos afectados, se asociaron a mayores tasas de recaídas locales y regionales y a una mayor mortalidad. ⁽³¹⁾

En la línea de tiempo del estudio del cáncer de mama, numerosos factores pronósticos han sido identificados, incluyendo tipo histológico, subtipo molecular, invasión ganglionar linfática, grado histológico e ILV. Múltiples estudios clínicos han demostrado que la ILV presente se correlaciona con metástasis a ganglios linfáticos y peor pronóstico. ⁽³⁵⁾

Los clínicos deben evaluar los factores pronósticos para diseñar estrategias terapéuticas, en el manejo de pacientes con cáncer de mama. Las características patológicas convencionales y generalmente aceptadas del carcinoma de mama permiten clasificar a las pacientes en categorías de bajo o alto riesgo para recurrencia. Estos incluyen el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor, la clasificación histológica estandarizada, la ILV, el carácter de un componente de carcinoma in situ y la tasa de proliferación tumoral, la citometría de flujo, la medición del receptor de estrógeno-progesterona, la angiogénesis tumoral y la expresión de oncoproteínas seleccionadas, como c-erb2 y p53. Sin embargo, es importante que ninguna prueba, tabla de factores pronósticos o declaración de consenso de un panel de expertos, pueda reemplazar un conocimiento profundo de las limitaciones de las pruebas clínicas en general, una evaluación realista de los beneficios de la terapia para un paciente, la consulta cuidadosa con la paciente con respecto a sus valores y buen juicio clínico en la selección de pacientes para terapia adyuvante. ⁽³²⁾

Un factor pronóstico en cáncer, es definido por González José, como cualquier factor susceptible de medición que se correlaciona con el intervalo libre de enfermedad o supervivencia global en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico, en tal sentido, es capaz de correlacionar con la historia natural de la enfermedad ⁽²⁶⁾.

Un indicador de pronóstico ideal debe cumplir las siguientes características: a) debe ser una expresión de un fenómeno biológico relacionado con el crecimiento, la invasión o la metástasis del tumor; b) su medición debe ser técnicamente factible, reproducible y sensible; c) por análisis univariado, debería tener un valor predictivo altamente significativo para el resultado en cuestión; d) por análisis multivariado, debe ser independiente de otros indicadores clinicopatológicos conocidos; e) debe identificar un subgrupo distinto de pacientes con cáncer de mama, destinadas a tener una recurrencia o morir de cáncer de mama, debe ser fácilmente interpretable; f) debe demostrarse en estudios prospectivos que mejora el resultado general

cuando se utiliza para seleccionar un subgrupo para la terapia en comparación con los métodos convencionales existentes; g) y estos hallazgos deben reproducirse en múltiples estudios realizados por diferentes centros médicos en diferentes bases de datos de pacientes. ⁽³⁴⁾ Desafortunadamente, hay pocos factores pronósticos ideales para el carcinoma de mama, que cumplan con todos estos criterios; sin embargo, el estado de los ganglios axilares probablemente satisface a la mayoría de ellos, y el tamaño del tumor, el grado histológico y la medida de la tasa de proliferación tumoral se aproximan. Además, muchos pronosticadores identificados recientemente se muestran prometedores, pero aún no se ha determinado si cumplen con todos los criterios.

La invasión linfocelular (ILV) se define como el compromiso de los vasos sanguíneos y/o linfáticos por émbolos tumorales, específicamente en el área peritumoral y su presencia se relaciona tradicionalmente con un mayor riesgo de metástasis en ganglios linfáticos axilares en cáncer de mama. ⁽¹⁾ Aunque el mecanismo de la ILV aún es controversial, y se desconoce su fisiopatología, ha sido considerado tradicionalmente como un factor pronóstico para cáncer de mama operable. ⁽²⁸⁾ Es así, como la ILV, es un factor morfológico del tumor primario en cáncer de mama, el cual podría ser utilizado como factor pronóstico, en pacientes con cáncer de mama estadios I y II, contribuyendo a seleccionar el subconjunto de pacientes con mayor riesgo de metástasis regionales, los cuales ameriten tratamiento adyuvante. Sin embargo, como señala Zhong, et al, ⁽³⁵⁾ en su trabajo publicado en el año 2022, la ILV no es considerada de forma sistemática en la toma de decisiones sobre el tratamiento del cáncer de mama, no es considerada sistemáticamente en la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), guías Saint Gallen o de la European Society for Medical Oncology (ESMO).

En la decimosexta Conferencia Internacional de Cáncer de Mama Saint Gallen, ⁽³⁷⁾ el panel de expertos resaltó el impacto potencial del uso de la terapia adyuvante en la disminución del riesgo de recaída y aumento de la supervivencia global, al mismo tiempo que expusieron la importancia de los factores pronósticos en la prescripción individualizada del tratamiento. La ILV es considerada como un factor pronóstico negativo, sin embargo, su uso para tomar decisiones en relación con terapia adyuvante es limitado y no es considerado en la mayoría de las guías. Esta falta de consenso sobre la importancia de la ILV, en la toma de decisiones terapéuticas, se acentúa actualmente, por el incremento del uso de la determinación de

expresiones genómicas. Mas, la ILV aún debe ser considerada como un factor pronostico independiente de alto riesgo en estadios tempranos, RE positivos/Her2- negativo o ganglios linfáticos negativos, ampliando el escenario pronostico en la era del uso de la genómica. Este argumento, está fundamentado, en estudios recientes cuyos hallazgos sugieren que la detección de la ILV agrega información pronostica al score de recurrencia 21-gen. ⁽³⁶⁾

Por otra parte, la clasificación por estadio para pacientes con cáncer de mama, provee un resumen conciso de la enfermedad en un corte transversal de tiempo: momento del diagnóstico y/o cirugía. Esta también, permite una comunicación eficiente entre los clínicos y provee un probable plan de trabajo, sumando, información pronóstica sobre la evolución e historia natural de la enfermedad. Esta información pronóstica, permite elaborar un plan terapéutico adaptado a cada grupo de pacientes. La filosofía de la clasificación por estadio, consistía en la capacidad de predecir la progresión usual de los eventos que tendrían lugar. Actualmente, muchas conductas terapéuticas para pacientes con cáncer de mama, no están basadas solamente en la clasificación por estadios. Otros factores disponibles, los cuales puedan aportar información pronostica podrían influir en el algoritmo de la toma de decisiones. ⁽³³⁾

Los estadios I y II, corresponden al sistema TNM de codificación de tumor por estadios de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), de acuerdo con el AJCC Cancer Staging Manual (8 edición). ⁽²⁷⁾

Objetivo general

Determinar el valor pronóstico de la invasión linfovascular en carcinoma de mama estadio I y II en mujeres tratadas en el Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti entre enero del 2004 y diciembre del 2006.

Objetivos específicos

1. Caracterizar la muestra de pacientes con carcinoma de mama estadio I y II de acuerdo a variables clínicas, epidemiológicas y patológicas.
2. Determinar el valor de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de mama estadio I y II.

3. Relacionar la invasión linfovascular con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Aspectos éticos

El estudio se mantiene bajo la normativa planeada en la declaración de Helsinki, y cumple con las premisas básicas de los principios éticos como: el respeto a las personas (principio de autonomía), la búsqueda del bien (principios de beneficencia y no-maleficencia) y la justicia.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo y corte transversal.

Población y muestra

La población estuvo dada por las pacientes que acudieron a la consulta de patología mamaria del Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti de Caracas en el período de enero de 2004 a diciembre de 2006. La muestra fue seleccionada de manera intencional y no probabilística, formada por 37 pacientes.

Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier edad con diagnóstico comprobado de carcinoma de mama estadio I y II sin afectación ganglionar, esta última, comprobada mediante técnica de biopsia de ganglio centinela o disección axilar. Reporte en la biopsia definitiva del tumor primario de la presencia o ausencia de ILV, evaluado por médico especialista en anatomía patológica del Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos todos aquellos pacientes: masculinos, pacientes con carcinoma de mama estadio III y IV, con afectación ganglionar.

Procedimientos

Se procedió a revisar las historias de las pacientes que acudieron a la consulta de patología mamaria del Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti de Caracas en el período de enero de 2004

a diciembre de 2006, las cuales fueron facilitadas por el Departamento de Historias médicas. Los resultados fueron registrados en el instrumento de recolección de datos. Ver anexos.

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Las comparaciones de respuesta de la ILV con las variables analizadas se realizaron con la prueba T de Student y la prueba chi-cuadrado de Pearson. Las curvas de supervivencia, tanto para la global como libre de enfermedad, se realizaron usando el modelo de Kaplan-Meier. La comparación de las funciones de supervivencia en ILV se realizó con la prueba de log-rank. Se consideró un valor significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados y tabulados con SPSS 26.

Recursos humanos

Se dispuso del personal médico y paramédico del servicio de patología mamaria.

Recursos materiales

Todos los recursos materiales fueron aportados por el Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti.

RESULTADOS

Se revisaron 97 historias médicas, de las cuales fueron elegibles 37, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión planteados.

La edad media en esta muestra fue 51 ± 11 años. El 100%, 37 tumores, fueron del tipo histológico carcinoma ductal infiltrante. La mayoría de los tumores primarios presentaron un grado histológico G2, 20 (54%). El tamaño tumoral promedio fue $1,81 \pm 0,82$ cm. En cuanto al fenotipo: 23 (62%) fueron RH(+)Her2neu(-), 6 (16%) fueron RH(+)Her2neu(+), 4 (11%) fueron RH(-) Her2neu(+) y triple negativo 4 (11%). La invasión linfocelular estuvo presente en 11 (30%) de los casos. Ver Tabla 1.

En la tabla 2, se observa la distribución de pacientes según tratamiento recibido y evolución clínica. De modo tal que, 34 (92%) pacientes fueron objeto de tratamiento quirúrgico más radioterapia, y 3 (8%) fueron solo cirugías. 31 (84%) pacientes recibieron tratamiento sistémico. Solo 4 (11%) pacientes, experimentaron una recaída, y de éstas, 3 (75%) presentaron recaída local y 1 (25%) recaída regional. Para el momento del corte de tiempo de seguimiento, 28 (76%) pacientes están vivas, 4 (11%) fallecidas y 5 (14%) con condición desconocidas.

En la tabla 3 se muestra la relación entre la presencia de la ILV con las variables clínicas y epidemiológicas. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad de las pacientes y la presencia o ausencia de ILV ($p = 0,605$), aunque se observó que las pacientes con ILV eran menores en comparación con el grupo sin ILV; en cuanto al tamaño tumoral, la media fue de $1,69 \pm 1,13$ cms. en pacientes con ILV, sin ILV la media fue $1,87 \pm 0,66$ cms., sin diferencia estadística ($p = 0,560$). El porcentaje de recaída fue mayor en pacientes con ILV presente, 18% versus 8% en pacientes sin ILV, sin diferencia estadística ($p = 0,719$). En cuanto al evento muerte de pacientes al final del seguimiento (156 semanas/3,25 años), 1 (9%) exhibió ILV versus 3 (12%) sin ILV, sin diferencia estadística significativa ($p = 1,000$). El grado histológico no presentó una diferencia estadística ($p = 0,333$), y la mayoría de las pacientes que presentaban ILV fueron G2, 8 (73%), mientras que en el grupo de las pacientes sin ILV, 12 (46%) fueron G2. Respecto al fenotipo, 8 (73%) pacientes con ILV, correspondían al fenotipo RH(+)Her2neu(-), y 3 (27%) correspondían al fenotipo RH(-)Her2neu(+). Del grupo sin ILV 15 (58%) correspondían al fenotipo RH(+)Her2neu(-) ($p = 0,038$).

En el gráfico 1 sobre supervivencia global, la media fue de 183 semanas (IC-95%: 167 – 199 semanas). La supervivencia global a 156 semanas de seguimiento fue de 85,2%. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, la media fue 179 semanas (IC-95%: 160 – 199 semanas). La supervivencia libre de enfermedad fue de 85,9% a las 156 semanas de seguimiento. Ver gráfico 2.

En cuanto a la supervivencia global según ILV, las pacientes con ILV exhiben 90,9% versus 83,5% sin ILV, a 156 semanas de seguimiento no hubo diferencia estadística entre las curvas de supervivencia ($p = 0,826$). Ver gráfico 3. La supervivencia libre de enfermedad según ILV, fue de 90,4% para el conjunto con ILV versus 83,8% sin ILV, a 156 semanas, no hubo diferencia estadística entre las curvas de supervivencia ($p = 0,758$). Ver gráfico 4.

DISCUSIÓN

La ILV se define como el compromiso de los vasos sanguíneos y/o linfáticos por émbolos tumorales, específicamente en el área peritumoral y su presencia se relaciona tradicionalmente con un mayor riesgo de metástasis en ganglios linfáticos axilares en cáncer de mama. ⁽¹⁾

En el presente estudio, de un total de 37 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano, el 100% correspondía al tipo histológico carcinoma ductal infiltrante, con una edad promedio de 51 ± 11 años. De la muestra estudiada, el 30% exhibía ILV presente, en el estudio de anatomía patológica del tumor primario, y el 70% tenía ausencia de ILV. Por su parte, Bent E., et al, ⁽²⁹⁾ en un trabajo de investigación publicado en el año 2009, de una muestra de 16.172 pacientes con cáncer de mama operable quienes fueron ingresados a la Danish Breast Cancer Cooperative Group Registry, desde enero de 1996 a diciembre de 2002, la ILV estuvo presente en 15% de las pacientes y se demostró la ausencia de ILV en el 82% de las pacientes. Ambos estudios coinciden en que el mayor porcentaje de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama operable exhiben ausencia de ILV.

En el presente trabajo de investigación, la edad promedio de las pacientes con tumores con ILV presente, fue 50 ± 9 , menor en comparación con las pacientes cuyos tumores no presentaron ILV, cuya edad promedio fue de 52 ± 12 , sin una diferencia estadísticamente significativa ($p 0,605$). En un estudio multicéntrico, realizado en Francia y publicado en diciembre del 2021, de un total de 17.322 pacientes con ILV presente, 42% tenían una edad menor o igual a 40 años. ⁽³⁶⁾ Estos resultados sugieren una relación entre ILV presente y pacientes jóvenes. El tamaño tumoral en pacientes con ILV presente, fue en promedio de $1,69 \pm 1,13$, y este resultado se corresponde con los obtenidos en otros trabajos de investigación, en donde demuestran que los tumores que exhiben ILV miden en promedio 20-50 mm. ⁽³⁶⁾

Por otra parte, el 73% de los tumores con ILV presente, se corresponden con un grado histológico G2, en el grupo de pacientes sin ILV el mayor porcentaje fueron G2 (46%). En otras series, en los pacientes con ILV predomina el grado histológico G3 (43%), ⁽³⁶⁾ no existiendo correspondencia con los resultados obtenidos.

De la muestra estudiada, 92% de las pacientes fueron tratadas mediante cirugía más radioterapia y 8% de las pacientes fueron tratadas con cirugía solamente, como tratamiento locoregional. Por otra parte, 84% recibió tratamiento sistémico. Se demostró, que 4 pacientes (11%) experimentaron recaída, de las cuales 3 (75%), experimentaron recaída local y 1(25%), recaída regional. Cuando relacionamos ILV con otras variables, se evidencia que de las 11 pacientes con ILV presente, el 18% experimento recaída, en tanto que de las 26 pacientes con ausencia de ILV, solo recayó el 8%. Se observa, un mayor porcentaje de recaída en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano con ILV presente, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,719$). En el año 2022, Zhong, et al, en un metaanálisis que incluyo estudios en donde los pacientes fueron tratados con cirugía preservadora de la mama y que contenían data sobre ILV, demostró de forma significativa que las pacientes con ILV exhibían mayor número de recaídas locales y recaídas locoregionales cuando se comparaban con pacientes sin ILV.

En cuanto al fenotipo, en el grupo con ILV presente, se observó que el 73% se corresponde con RH positivos y Her2neu negativo, en tanto que en el grupo sin ILV, solo el 58% eran RH positivos Her2neu negativos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,038$). Por su parte, Houvenaeghel G., et al, ⁽³⁶⁾ en un estudio realizado en múltiples centros oncológicos de Francia, con una muestra de 17.322 pacientes, determinado el estatus de RE y Her2 según las guías de Francia, observa que la ILV predomina en pacientes que presentan el subtipo luminal B like/Her2 negativo (RE+/Her2-/G3). Los resultados obtenidos en el presente estudio concuerdan con los estudios realizados en otros centros, demostrando que la ILV predomina en pacientes RH positivo Her2neu negativo.

Cuando se estudió el impacto pronóstico de la ILV sobre la supervivencia global, mediante gráficas de Kaplan-Meier (grafico 3), se observó que pacientes con ILV presente tenían una supervivencia de 90,9% en tanto que pacientes sin ILV tenían una probabilidad de supervivencia de 83,5%, con un seguimiento de 3,25 años (156 semanas), sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,826$). En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (grafico 4), para pacientes con ILV fue de 90,4% y para pacientes sin ILV fue de 83,8 %, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,758$). De acuerdo con los resultados obtenidos, la presencia de ILV en pacientes con cáncer de mama en estadio I y II, tratados en el Instituto de Oncología

Dr. Luis Razetti entre enero del 2004 y diciembre del 2006, no se relacionó con una disminución de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Estos resultados contrastan con los obtenidos en otros estudios, de tipo multicéntrico, según los cuales la ILV fue significativamente asociada con disminución de la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de metástasis. El tamaño de la muestra fue una limitante en el presente estudio, cuando se compara con estudios de tipo multicéntrico.

En el presente trabajo de investigación no se demostró que la ILV en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II, tratados en el Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti, entre enero del 2004 y diciembre del 2006, se relacione con una disminución en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, contrastando con resultados obtenidos en otros centros. Se sugiere realizar un estudio de tipo multicéntrico en Venezuela, para obtener mayor data sobre este grupo de pacientes. Se demostró que la presencia de ILV predomina en el subtipo RH positivos Her2neu negativo, considerándose necesario diseñar un trabajo de investigación en donde se establezca una relación entre ambas variables y su impacto pronóstico.

Es importante mencionar que, durante la realización del presente trabajo conseguimos limitaciones las cuales pudieron influir en el número de total de la muestra. Una limitación fue la información incompleta en los reportes de las biopsias, así como la ausencia de reporte de estudio inmunohistoquímico en algunos pacientes.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Gabriel Romero, jefe del servicio de patología mamaria del Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti, Dr. Alí Godoy, cirujano oncólogo y mastólogo y Sr. Douglas Angulo, asesor estadístico, por sus invaluables aportes.

REFERENCIAS

1. Rakha E, Martin E, Lee A, Morgan D, Pharoat P, Hodi Z, et al. The Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Carcinoma. *Cancer*. 2012; 1:3670-3680.
2. Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD. Prognostic Value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *European Journal Cancer*. 2006; 42: 357-362.
3. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, ORourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. Vascular Invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994; 24: 41-47.
4. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer*. 1995; 76: 1772-1778.
5. Veronesi U, Marubani E, Del Vecchio M. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 19-27.
6. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg*. 2000; 191: 1-6.
7. Rossen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol*. 1989; 7: 1239-1251.
8. De Mascarel I, Bonichon F, Durand M. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 58-65.
9. Lee AK, De Lellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol*. 1990; 8: 1457- 1465.
10. Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer*. 1992; 69: 1396-1403.
11. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg*. 2004; 240: 306-312.
12. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, Weathers E, De Palo A. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg*. 1981; 193: 15-25.

13. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F. Population- based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 729-735.
14. Young Ju Song, Sun Hyoung Shiu, Jim Seong Cho, Min Ho Park, Jung Han Yoon, Young Jong Jegal. The rol Lymphovascular invasión as a prognostic factor in patients with lymphnode positive operable invasive breast cáncer. *J Breast Cancer* .2011; 14: 198-203.
15. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer res Treat.* 1992; 22: 207- 219.
16. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cáncer. *Breast Cáncer Res.* 2010; 12:R1.
17. Davis BW, Gelber R, Goldhirsh A. significance of peritumoral vessel invasión in clinical trials of adjuvant therapy for breast cáncer with axillary lymph node metástasis. *Hum Pathol.* 1985; 16: 1212-1218.
18. Woo CS, Silberman H, Nakamura SK, Ye W, Sposto R, Colburn W, et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasión creates a more powerfull too for predicting outcome in patients with invasive breast cáncer. *Am J Surg.* 2002; 184: 337-340.
19. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, Ders A, Soens J, Van Ongeval C, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *The Breast.* 2013; 22: 357- 361.
20. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7 th ed. New York: Springer; 2010.
21. Zénzola V, Bolivar E, Betancourt L, Salas J, Jiménez R, Guerra M, et al. Factores clínico-patológicos en cáncer de mama: Relación con metástasis en ganglios no centinelas Axilares cuando el centinela es positivo. *Rev Venez Oncol.* 2011; 23:134-144.
22. Sánchez W, Vanegas D, Mercedes M. Invasión linfovascular y p53 mutado como factores predictores de metástasis ganglionares axilares en cáncer de mama. *Revista Latinoamericana de Cirugía.* 2014; 4(1): 10-15.
23. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, Ellis CW, Elston CW, Blamey RW. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2006; 42: 357-362.
24. Tresserra F, Martínez M. Factores pronósticos en el cáncer de mama: parte I. Factores morfológicos. *Rev Senología Patol Mam.* 2008; 21(4): 170-174.

25. Wasuthit Y, Kongdan Y, Suvikapakornkul R, Lertsithichai P, Chirappapha P. Predictive factors of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *J Med Assoc Thai*. 2011; 94(1): 65-70.
26. González J, Morales M, López Z, Díaz M. Factores pronósticos del cáncer de mama. *Revista cubana de cirugía*. 2011; 50 (1): 130-138.
27. Hortobagyi G, Connolly J, D'Orsi C, Edge S, Mittendorf E, Rugo H, et al. En: *The American College of Surgeons. AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago: 2017. 589-636.
28. Young J, Shin J, Jin S, Jung H, Min H. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicine*. 2018; 97 (30): 1-7.
29. Bent E, Maj-Britt J, Fritz R, Birgitte B, Peer C, Niels K, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101 (10): 729-35.
30. Halsted W. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Annals of Surgery*. 1907; 46 (1):1-19.
31. Haagensen CD, Stout AP. The treatment and results in cancer of the breast at the Presbyterian Hospital, New York. *American J Roentgenol Radium Ther*. 1949; 62(3):328-34.
32. Batsakis JG, El-Naggar AK. P53: fifteen years after Discovery. *Advances in Anatomic Pathology*. 1995; 2: 71-88.
33. Jennifer K, Brittany M, Elizabeth A, E Shelley H. Anatomy and breast cancer staging: is it still relevant? *Surg Oncol Clin N Am*. 2018: 51-67.
34. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85:1206-1219.
35. Yi-Ming Z, Fei T, Jun S. Lympho-vascular invasion impacts the prognosis in breast-conserving surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022; 22: 1-9.
36. Houvenaeghel G, Cohen M, Classe J.M, Reyal F, Mazouni C, Chopin N, et al. Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study. *ESMO*. 2021; 6(6): 3-10.
37. Morigi C. Highlights of the 16th St Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 20-23 March 2019: personalised treatments for patients with early breast cancer. *Ecancer*. 2019; 13:924.

ANEXOS

Instrumento para la recolección de datos

Numero de Historia	
Edad	
Tamaño tumoral	
Anatomía patológica	
Grado histológico	
Invasión linfovascular	
Tratamiento locoregional	Quirúrgico Radioterapia
Tratamiento sistémico	Neoadyuvancia Adyuvancia

Tabla 1.
Distribución de pacientes de acuerdo características clínicas de la muestra.

Variables		
n	37	
Edad (años)(*)	51 ± 11	
Grado histológico		
G1	6	16%
G2	20	54%
G3	11	30%
Tamaño tumoral (cm)	1,81 ± 0,82	
Fenotipo		
RH(+) Her2neu (+)	6	16%
RH(+) Her2neu (-)	23	62%
RH(-) Her2neu (+)	4	11%
Triple negativo	4	11%
Anatomía patológica		
Ductal infiltrante	37	100%
Infiltración linfovascular		
Positiva	11	30%
Negativa	26	70%

(*) media ± desviación estándar

Tabla 2.
Distribución de pacientes según aspectos terapéuticos y clínicos.

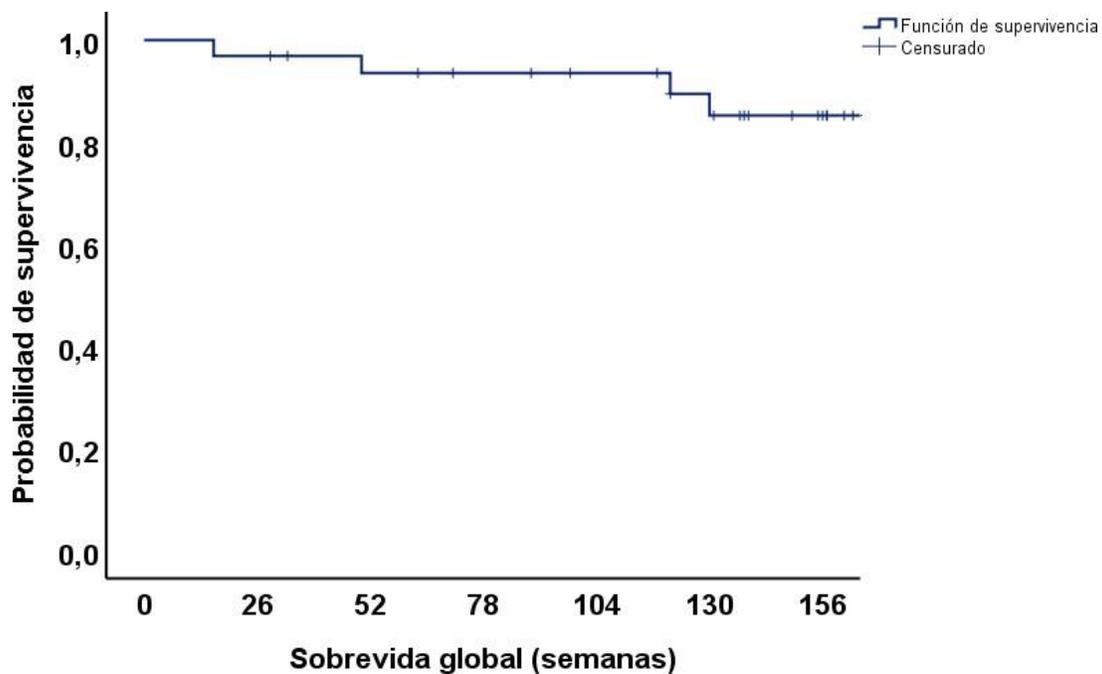
Variables		
Tratamiento locoregional		
Cirugía + RT	34	92%
Cirugía	3	8%
Tratamiento sistémico		
Sí	31	84%
No	6	16%
Recaída		
Sí	4	11%
No	33	89%
Tipo de recaída		
Local	3	75%
Regional	1	25%
Condición de la paciente		
Viva	28	76%
Desconocida	5	14%
Muerta	4	11%

Tabla 3.
Relación de la invasión linfocelular con las variables del estudio.

Variables	Invasión linfocelular				p
	Positiva		Negativa		
	n	%	n	%	
Edad (años)(*)	50 ± 9		52 ± 12		0,605
Tamaño tumoral (cm)(*)	1,69 ± 1,13		1,87 ± 0,66		0,560
Recaída					0,719
Sí	2	18%	2	8%	
No	9	82%	24	92%	
Condición					1,000
Muerta	1	9%	3	12%	
Viva	10	91%	18	69%	
Grado histológico					0,333
G1	1	9%	5	19%	
G2	8	73%	12	46%	
G3	2	18%	9	35%	
Fenotipo					0,038
RH (+) Her2neu (+)	0	0%	6	23%	
RH (+) Her2neu (-)	8	73%	15	58%	
RH (-) Her2neu (+)	3	27%	1	4%	
Triple negativo	0	0%	4	15%	

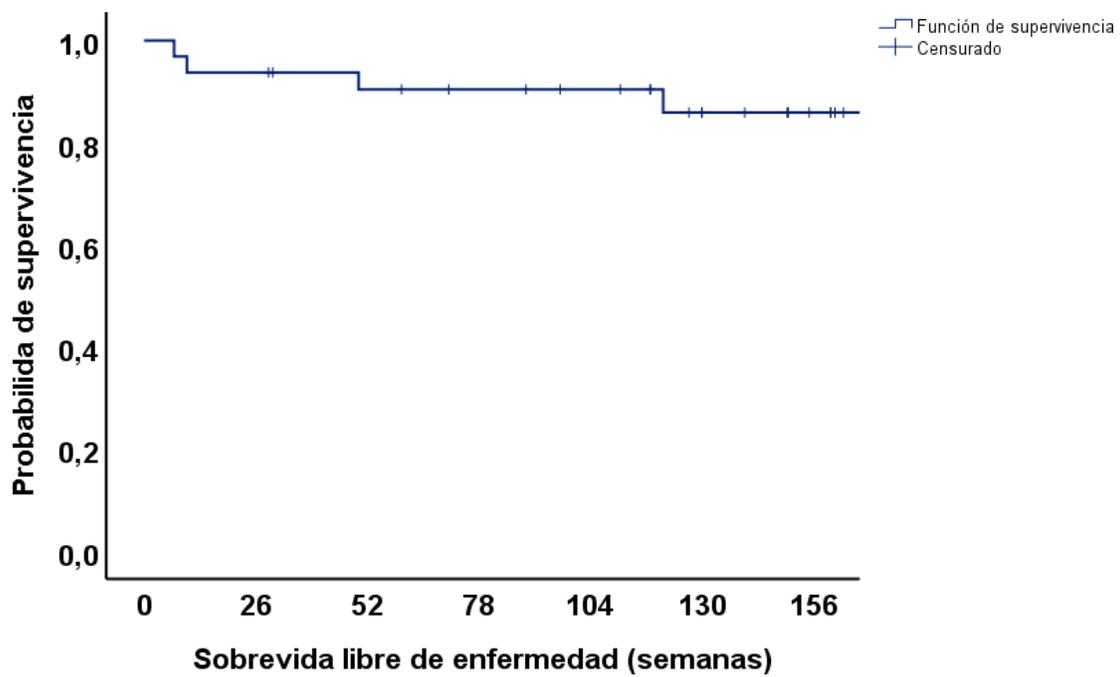
(*) media ± desviación estándar

Gráfico 1.
Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia global en pacientes con carcinoma de mama estadio I y II.



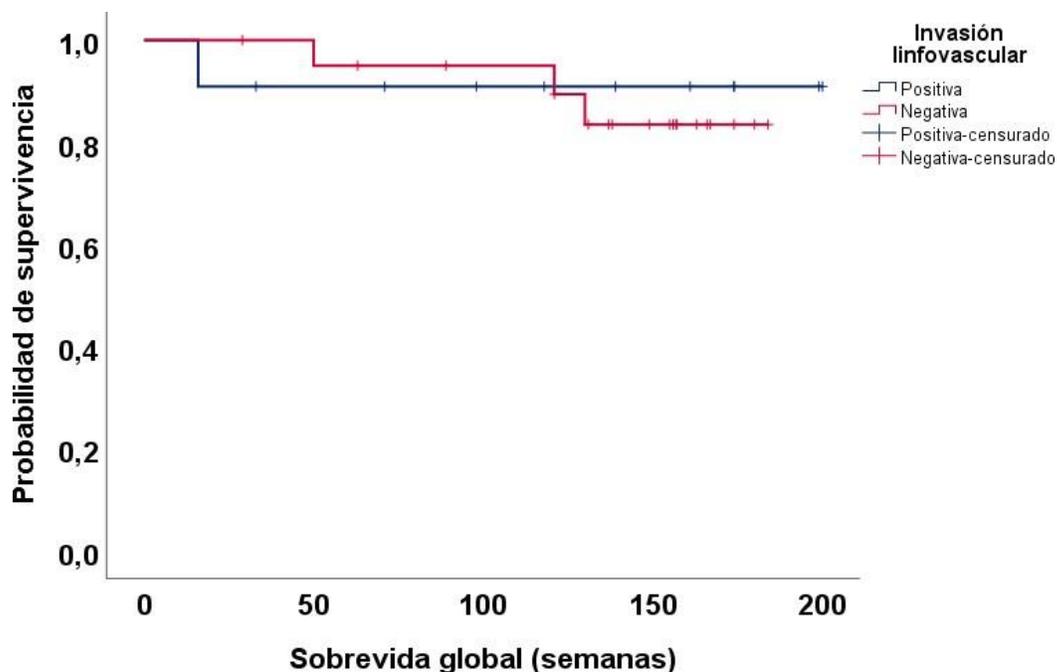
Tiempo (semanas)	Probabilidad de supervivencia	Pacientes en riesgo
26	0,969	30
52	0,935	28
78	0,895	28
104	0,895	28
130	0,852	20
156	0,852	20

Gráfico 2.
Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en
pacientes con carcinoma de mama estadio I y II.



Tiempo (semanas)	Probabilidad de supervivencia	Pacientes en riesgo
26	0,938	30
52	0,904	28
78	0,904	28
104	0,904	28
130	0,859	20
156	0,859	20

Gráfico 3.
Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia global en pacientes con carcinoma de mama estadio I y II según invasión linfovascular.

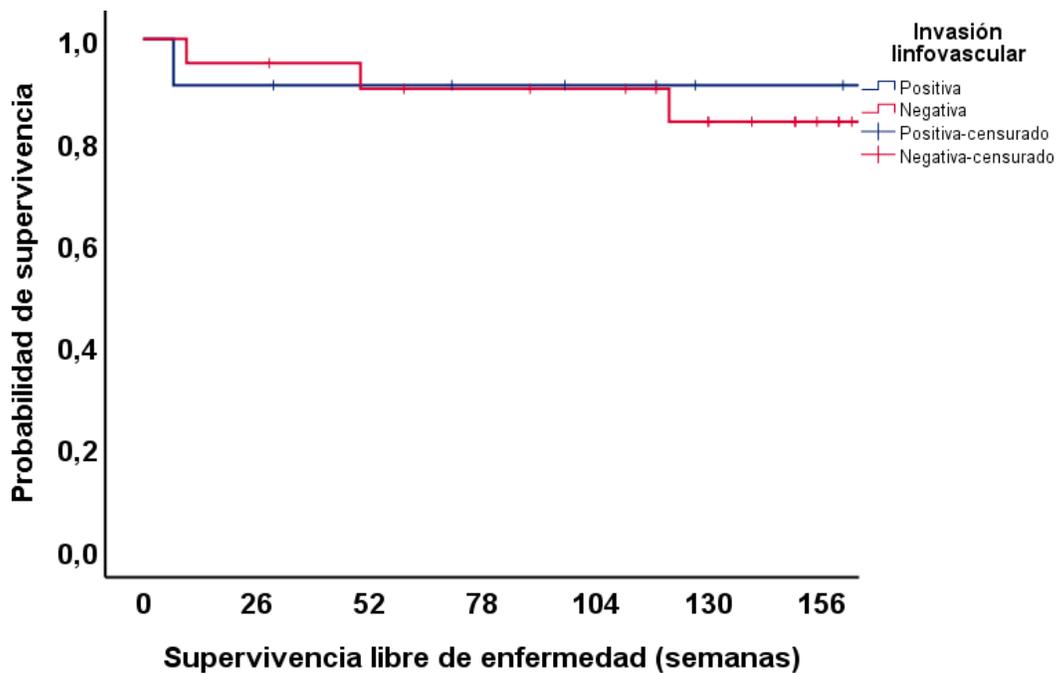


Log-rank: $p = 0,826$

Tiempo (semanas)	ILV positiva		ILV negativa	
	Probabilidad de supervivencia	Paciente en riesgo	Probabilidad de supervivencia	Paciente en riesgo
26	0,909	10	1,000	20
52	0,909	9	0,950	19
78	0,909	9	0,950	19
104	0,909	9	0,950	16
130	0,909	9	0,894	14
156	0,909	9	0,835	14

Gráfico 4.

Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de mama estadio I y II según invasión linfovascular.



Log-rank: $p = 0,758$

Tiempo (semanas)	ILV positiva		ILV negativa	
	Probabilidad de supervivencia	Paciente en riesgo	Probabilidad de supervivencia	Paciente en riesgo
26	0,905	10	1,000	20
52	0,904	9	0,952	19
78	0,904	9	0,952	19
104	0,904	9	0,952	16
130	0,904	9	0,902	14
156	0,904	9	0,838	14