

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Citología e Histología normal y
patológica**

TESIS DOCTORAL

**Valor de la Morfometría en relación a otros
factores pronósticos y como soporte
objetivo de la PAAF en el carcinoma
ductal infiltrante mamario**

**Luis Felipe Calle Cruz
Sevilla 2007**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA NORMAL Y
PATOLÓGICA**

**VALOR DE LA MORFOMETRÍA EN RELACIÓN
A OTROS FACTORES PRONÓSTICOS Y COMO
SOPORTE OBJETIVO DE LA PAAF EN EL
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
MAMARIO**

**Trabajo de Tesis que para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, presenta
el Licenciado Luis Felipe Calle Cruz**

Sevilla 2007



Citología e Histología Normal
y Patológica

Don. FRANCISCO JAVIER TORRES OLIVERA , PROFESOR ASOCIADO DE UNIVERSIDAD, ADSCRITO AL DPTO DE CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA NORMAL Y PATOLÓGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y DON FRANCISCO JAVIER TORRES GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA

INFORMAN: Que bajo su dirección y en el Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica, se ha realizado el trabajo titulado: **"VALOR DE LA MORFOMETRÍA EN RELACIÓN A OTROS FACTORES PRONÓSTICOS Y COMO SOPORTE OBJETIVO DE LA PAAF EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE MAMARIO"** por Don LUIS FELIPE CALLE CRUZ para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expiden el presente certificado en Sevilla, a once de Septiembre de dos mil siete.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.INTRODUCCIÓN.	pág.1
II.RECUERDO HISTÓRICO.	pág.2
III.CONCEPTO DE LA PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF).	pág.2
IV.CARACTERÍSTICAS DE LA PAAF APLICADA AL DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES MAMARIAS.	pág.4
V.SISTEMA DE GRADUACIÓN PRONÓSTICA EN PAAF DE CÁNCER MAMARIO.	pág.6
VI.LA MORFOMETRÍA COMO AYUDA AL DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO.	pág.7
VII.MATERIAL Y MÉTODOS.	pág.10
VIII.RESULTADOS.	
1.-Valoración del grado histológico combinado (GH)	pág.12
2.-Correlación entre GH y Grado Citológico (GC)	pág.12
3.-Correlación entre GH y estatus ganglionar (EG)	pág.12
4.-Correlación entre GH y parámetros morfométricos (área nuclear media (Am), perímetro nuclear medio (Pm), diámetro nuclear máximo medio (Dm) y factor de forma medio (Fm)	pág.13
5.-Correlación entre GC y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fischer, Robinson, y Jarayam modificado)	pág.13
6.-Correlación entre GH y los parámetros morfológicos que definen el GC en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fischer, Robinson, y Jayaram modificado)	pág.15
7.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)	pág.18
8.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)	pág.18
9.-Correlación entre GH y expresión inmunohistoquímica	pág.20

10.-Correlación entre el GC y la expresión inmunohistoquímica en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)	pág.20
11.-Correlación entre GH y Grado Citológico Histológico (GCH)	pág.21
12.-Correlación entre GC y GCH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)	pág.21
13.-Correlación entre GH e Índice Mitótico Histológico (IMH)	pág.22
14.-Correlación entre GC e IMH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fischer, Robinson y Jayaram modificado)	pág.22
15.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos y GCH	pág.23
16.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos y GCH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)	pág.24
17.-Correlación entre número de mitosis citológico e IMH en los sistemas de graduación citológica que incluyen este parámetro (Fisher y Jayaram modificado)	pág.26
18.-Correlación entre número de mitosis citológico e índice de proliferación celular histológico (Ki-67) en los sistemas de graduación citológica que incluyen este parámetro (Fisher y Jayaram modificado)	pág.26
19.-Correlación entre EG y GC en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)	pág.27
20.-Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC en cada uno de los sistemas de valoración citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)	pág.28
21.-Correlación entre EG y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)	pág.31
22.-Correlación entre EG y expresión inmunohistoquímica	pág.31
23.-Correlación entre parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) y expresión inmunohistoquímica	pág.32

24.- Sistema de graduación citológica de Fisher:

- a.-Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfológicos que definen el GC (anisocariosis, cromatina, tamaño nuclear, nucleolo y número de mitosis) **pág.33**
- b.-Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC (anisocariosis, cromatina, nucleolo, número de mitosis, y tamaño nuclear) cuando GH y GC son coincidentes) **pág.34**
- c.-Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) **pág.35**
- d.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) cuando GH y GC son coincidentes **pág.35**
- e.-Correlación entre número de mitosis en citología y Ki-67 cuando GH y GC son coincidentes **pág.36**
- f.-Correlación entre número de mitosis en citología e IMH cuando GC y GH son coincidentes **pag.36**
- g.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y GCH cuando GC y GH son coincidentes **pág.37**
- h.-Correlación entre GH y GC coincidentes y EG **pág.37**
- i.-Correlación entre GH y GC coincidentes y expresión inmunohistoquímica **pág.38**
- j.-Correlación entre parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) y expresión inmunohistoquímica cuando GH y GC son coincidentes **pág.38**

25.- Sistema de graduación citológica de Robinson:

- a.-Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfológicos que definen el GC (agrupamiento, anisocariosis, , tamaño nuclear, nucleolo, borde nuclear y cromatina) **pág.39**

b.-Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC (agrupamiento, anisocariosis, tamaño nuclear, nucleolo, borde nuclear y cromatina) cuando GH y GC son coincidentes	pág.40
c.-Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)	pág.41
d.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)	pág.42
e.-Correlación entre parámetros morfológicos nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y GCH cuando GC y GH son coincidentes	pág.43
f.-Correlación entre GH y GC coincidentes y EG	pág.44
g.-Correlación entre GH y GC coincidentes y expresión inmunohistoquímica.	pág.44
h.-Correlación entre parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) y expresión inmunohistoquímica cuando GC y GH son coincidentes	pág.45
 26.-Sistema de graduación de Jayaram modificado:	
a.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfológicos que definen el GC (agrupamiento, anisocariosis, cromatina, tamaño nuclear, borde nuclear, nucleolo y número de mitosis)	pág.46
b.- Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC (agrupamiento, anisocariosis, tamaño nuclear, nucleolo borde nuclear, y número de mitosis) cuando GH y GC son coincidentes	pág.47
c.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)	pág.48
d.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)	pág.48

e.- Correlación entre número de mitosis en citología y Ki-67 cuando GH y GC son coincidentes	pág.49
f.- Correlación entre número de mitosis en citología e IMH cuando GH y GC son coincidentes	pág.50
g. Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y GCH cuando GC y GH son coincidentes	pág.50
h.- Correlación entre GH y GC coincidentes y EG	pág.51
i.- Correlación entre GH y GC coincidentes y expresión inmunohistoquímica	pág.51
j.- Correlación entre parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) y expresión inmunohistoquímica cuando GC y GH son coincidentes	pág.52
IX.DISCUSIÓN	pág.53
X.CONCLUSIONES	pág.66
XI.BIBLIOGRAFIA	
XII.CUADROS	
XIII.GRÁFICO.	
XIV.TABLAS	
XV.FIGURAS	

INDICE DE TABLAS

Tabla I.- Correlación entre GH y Grado Citológico (GC).

Tabla II.- Correlación entre GH y estatus ganglionar (EG)

Tabla III.- Correlación entre GH y parámetros morfométricos (área nuclear media (Am), perímetro nuclear medio (Pm), diámetro nuclear máximo medio (Dm) y factor de forma medio (Fm)

Tabla IV.- Correlación entre GC y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla V.- Correlación entre GH y los parámetros morfológicos que definen el GC en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla VI.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)

Tabla VII.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla VIII.- Correlación entre GH y expresión inmunohistoquímica

Tabla IX.- Correlación entre el GC y la expresión inmunohistoquímica en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla X.- Correlación entre GH y Grado Citológico Histológico (GCH)

Tabla XI.- Correlación entre GC y GCH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla XII.- Correlación entre GH e Índice Mitótico Histológico (IMH)

Tabla XIII.- Correlación entre GC e IMH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla XIV.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos y GCH

Tabla XV.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos y GCH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla XVI.- Correlación entre número de mitosis citológico e IMH en los sistemas de graduación citológica que incluyen este parámetro (Fisher y Jayaram modificado)

Tabla XVII.- Correlación entre número de mitosis citológico e índice de proliferación celular histológico (Ki-67) en los sistemas de graduación citológica que incluyen este parámetro (Fisher y Jayaram modificado)

Tabla XVIII.- Correlación entre EG y GC en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla XIX.- Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC en cada uno de los sistemas de valoración citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)

Tabla XX.- Correlación entre EG y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)

Tabla XXI.- Correlación entre EG y expresión inmunohistoquímica

Tabla XXII.- Correlación entre parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) y expresión inmunohistoquímica

Tabla XXIII.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfológicos que definen el GC (anisocariosis, cromatina, tamaño nuclear, nucleolo y número de mitosis)

Tabla XXIV.- Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC (anisocariosis, cromatina, tamaño nuclear, nucleolo y número de mitosis) cuando GH y GC son coincidentes)

Tabla XXV.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)

Tabla XXVI.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm)

Tabla XXVII.- Correlación entre número de mitosis en citología y Ki-67 cuando GH y GC son coincidentes

Tabla XXVIII.- Correlación entre número de mitosis en citología e IMH cuando GH y GC son coincidentes

Tabla XXIX.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y GCH cuando GC y GH son coincidentes

Tabla XXX.- Correlación entre GH y GC coincidentes y EG

Tabla XXXI.- Correlación entre GH y GC coincidentes y expresión inmunohistoquímica

Tabla XXXII.- Correlación entre parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) y expresión inmunohistoquímica cuando GH y GC son coincidentes

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública en los países desarrollados. En Estados Unidos se diagnostican anualmente 180.000 nuevos casos de carcinoma de mama y 48.000 mujeres fallecen anualmente a causa de esta enfermedad (1). En nuestro país ocupa el tercer lugar en incidencia, detrás del cáncer colo-rectal y el de pulmón, con 16.000 nuevos casos diagnosticados anualmente (2). Estudios recientes detectan un incremento moderado de la incidencia (3). La tendencia de la mortalidad es ascendente desde los años cincuenta (4), y aunque las tasas de mortalidad se sitúan entre las más bajas de los países de la Unión Europea (2), si se mantuviera ocuparía una posición mucho más relevante (5). Los costes indirectos anuales (pérdida de productividad) causados por la mortalidad y morbilidad del cáncer mamario suponen al país 11,6 millones de euros (6). En Andalucía se ha constatado un incremento consistente en el riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama en las mujeres nacidas en los años cincuenta (7), casi doblándose el número de defunciones y las tasas brutas de mortalidad entre 1976 y 1995 (8). Asimismo, las tasas teóricas de mortalidad por cáncer de mama han crecido en el período referido un 40,31 %, por lo que, de mantenerse esta tendencia hasta el año 2000, el incremento total sería del 50,92 % (8). También se ha constatado un incremento de la mortalidad prematura. Sevilla es una de las provincias españolas con una tasa de mortalidad estandarizada más elevadas del país (9), observándose indicadores de mortalidad significativamente más elevados que la media andaluza, con una incidencia similar en los núcleos urbanos y en las zonas rurales (8). De lo expuesto se deduce que el cáncer de mama en Andalucía es un problema sanitario con una tendencia creciente, concentrado en áreas geográficas concretas, que necesita de una detección precoz eficiente y una valoración pronóstica segura que permitan un tratamiento adecuado. La aplicación de estas medidas han conseguido reducir la tasa de recurrencias, aumentar la supervivencia, manteniendo o disminuyendo la mortalidad (3,10).

RECUERDO HISTÓRICO

Los antecedentes más remotos de la utilización de la punción aspiración con fines diagnósticos se remontan al siglo XIX con los trabajos de LEYDEN 1883 y MENETRIER 1886 (11). Hasta los años 30 la aplicación de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) con fines diagnósticos es muy esporádica (12, 13, 14,15). Hasta los años 30 no se publican resultados sobre la aplicación de la técnica a series de pacientes con tumores palpables de forma sistemática (16,17) y a pesar de enfatizar las indudables ventajas del procedimiento, el método no es impulsado en USA y cae en el olvido, siendo los trabajos publicados escasos y esporádicos (18, 19, 20). En la década de los 50 un grupo de clínicos europeos utilizan la PAAF en el diagnóstico de los tumores mamarios con buenos resultados, si bien no lograron popularizar su uso a nivel internacional (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27). A mediados de los 60, el sueco SÖRDESTROM y su escuela (28, 29) impulsan definitivamente la utilización de la PAAF como técnica de diagnóstico y la popularizan con numerosos trabajos y monografías (30, 31). La aceptación del método y su utilización rutinaria en hospitales americanos de prestigio en los últimos quince años (32) han contribuido de forma importante a su popularidad y a su difusión internacional reflejada en el elevado número de trabajos publicados que alcanzan su mayor número entre las décadas de los 80 y 90 y que han llegado a representar el 43,6 % del total de artículos publicados (33). Los trabajos publicados sobre la aplicación de PAAF a la patología mamaria, son mayoría con respecto a los que contemplan la utilización de la PAAF en otros órganos, en los países desarrollados, en el período 1986-2002 (33).

CONCEPTO DE LA PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF)

Es un método diagnóstico mediante el estudio de células o de pequeños fragmentos tisulares obtenidos mediante una aguja fina (calibre 18/23) y la presión de vacío resultante de la aspiración con una jeringa.

La PAAF presenta claras ventajas para el paciente, para el médico y para el contribuyente: no es dolorosa, es fácil de realizar, requiere mínimo instrumental y personal, el diagnóstico es rápido y fiable y es muy barata. La Breast Health Global Initiative (BHGI) recomienda un panel básico diagnóstico para los países con recursos limitados, que incluye la valoración morfológica de la lesión mamaria previa al tratamiento, y reconoce a la PAAF como el método morfológico diagnóstico más barato con resultados fiables (34). Cuando se valora conjuntamente con las técnicas de imagen y la clínica, la PAAF tiene un valor predictivo positivo que oscila entre el 83,3 % y 98,7 % (35, 36). La escasez de complicaciones es una ventaja adicional del método que permite aplicarlo tanto en consultas externas como en diferentes departamentos hospitalarios (11). Cualquier profesional de la medicina implicado en el diagnóstico tumoral (cirujano, clínico, radiólogo o patólogo) puede realizar la PAAF con la condición de que esté bien entrenado (11, 37). Sin embargo, la tendencia actual es que sea el patólogo el ejecutor del procedimiento, debido a la facilidad para contrastar y conjuntar los aspectos clínicos, macroscópicos y microscópicos (citológicos e histológicos) de la lesión. La incidencia de complicaciones es del 0,03 % cuando se emplean agujas con calibre inferior a 20(38). Aunque se han comunicado escasos casos de extensión tumoral en el trayecto de la aguja (11), estudios experimentales y estadísticos han demostrado que tal eventualidad no incide negativamente en la supervivencia de los pacientes (39, 40, 41). La mayor tasa de complicaciones se relaciona con la ejecución de la PAAF por clínicos no entrenados (37).

Las distintas nomenclaturas para designar el procedimiento no han podido ser consensuadas en una única (42), por lo que pueden llevar a confusión. Los autores americanos y escandinavos usan los términos biopsia–aspiración con aguja fina (FNAB) o aspiración-biopsia-citología (ABC). El primero no contiene el término citología y el segundo no hace referencia al tamaño de la aguja utilizada. Otros prefieren citología por aspiración con aguja fina (11) que no hace mención a la obtención de tejido. Aceptando implícitamente que el procedimiento es capaz de obtener tanto material citológico, como histológico, a través de la punción y aspiración con aguja fina, creemos junto a otros, que el término adecuado es el de punción aspiración con aguja fina (43).

La posibilidad de aplicar al material obtenido por PAAF técnicas citoquímicas, inmunohistoquímicas, ultraestructurales, microbiológicas y de biología molecular han aumentado de una forma considerable su capacidad y seguridad diagnóstica (11, 44).

CARACTERÍSTICAS DE LA PAAF APLICADA AL DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES MAMARIAS

Las bondades de la PAAF son totalmente aplicables a la mama. Aunque se han comunicado ocasionales casos de neumotórax o mastitis (28,38), la complicación más frecuente es un pequeño hematoma en el lugar de la punción (11, 44, 45). Los datos estadísticos y experimentales descartan que la eventual diseminación tumoral tras el procedimiento sea un peligro para la supervivencia de las pacientes (39, 40, 41).

La PAAF puede aportar un diagnóstico morfológico definitivo en lesiones mamarias palpables consideradas clínicamente como quistes, tumores benignos o carcinomas, en lesiones únicas o múltiples sobre la cicatriz de mastectomía sospechosas de recidivas locales, o en lesiones a distancia (cutáneas o ganglionares) sugestivas de metástasis (45). La confirmación de una lesión benigna evita cirugía innecesaria o urgente y la de un carcinoma permite poner en marcha exploraciones complementarias sin demoras o tratamientos específicos cuando son tumores inoperables (11, 46). En el caso de los quistes, la punción aspiración cumple una doble función: diagnóstica y terapéutica (45).

La sensibilidad de la PAAF en el diagnóstico del carcinoma de mama publicada en la literatura es muy variable, y depende en gran parte de la experiencia del patólogo, tanto en la realización de la PAAF, como en su interpretación (11, 44). La sensibilidad se sitúa entre el 65% y 98 % y la especificidad entre el 34% y 100% (47, 48, 49). La sensibilidad absoluta debe ser superior al 60% y la sensibilidad completa mayor del 80 % (50). El valor predictivo positivo de la PAAF en carcinomas mamarios C3, C4 y C5 es del 55%, 95,9 % y 99,4 % respectivamente. Cuando la mamografía es sospechosa o maligna el valor predictivo positivo de la PAAF se sitúa entre el 83,3 % en tumores C3, 98,7 %

en tumores C4 y 99,4 % en tumores C5 (36). El valor predictivo positivo óptimo debe ser superior al 95 % (50). Cuando se combinan la exploración clínica, la mamografía y la PAAF se obtiene una certeza diagnóstica en el 99 % de los casos (35, 51). Un diagnóstico de carcinoma en la PAAF tiene un grado de seguridad semejante al de la biopsia intraoperatoria en el 75 % de los casos de cáncer mamario (11, 44). Los falsos positivos en la PAAF de lesiones mamarias oscilan entre el 0% y el 11 % (44) y entre el 0,1 % y 1, 7 % en las grandes series de casos (52, 53, 54) mientras que el número de falsos negativos oscila entre el 4,4 % y 28 % (11, 55, 56, 57, 58). El porcentaje óptimo de falsos negativos debe ser inferior al 5 % y el de falsos positivos menor del 1 % (50). La mejor defensa contra las discrepancias diagnósticas es la obtención de muestras cualitativa y cuantitativamente satisfactorias (11) lo que implica la obtención de la PAAF por profesionales debidamente entrenados (59). El porcentaje de muestras inadecuadas no debe superar el 25 % (50). La PAAF de la mama tiene un potencial de falsos negativos mayor que otros órganos (60). Los tumores con extensa necrosis o fibrosis, los que miden menos de 1 cm, los carcinomas ductales bien diferenciados con escasa atipia nuclear (tubular, papilar y coloide) y el carcinoma lobulillar son las causas mas habituales de falsos negativos. Asimismo, son múltiples las lesiones benignas que pueden inducir un falso positivo (44), especialmente fibroadenomas y tumor filodes (11, 44, 61). La mayoría de los carcinomas mamarios son de tipo ductal (62, 63, 64).

La aplicación de técnicas inmunohistoquímicas al material citológico obtenido por PAAF de carcinomas mamarios, ha permitido añadir de forma fiable nuevos factores pronósticos tales como la expresión de receptores estrogénicos y de progesterona (65), índice de proliferación (Ki-67), sobreexpresión de p53 (66) y de c-erb2 (67, 68) al estudio preoperatorio de los mismos. Los extendidos con Ki-67 alto y con sobreexpresión de p53 y c-erb2 se han relacionado con mal pronóstico, mientras que la alta expresión de receptores estrogénicos y progesterona han sido indicativos de buen pronóstico (67, 68). La expresión de c-erb2 en material citológico de PAAF es mas sensible que la obtenida en material histológico (69, 70).

La cuantificación del DNA en el material citológico aporta nueva información pronóstica preoperatoria que se correlaciona bien con los hallazgos inmunohistoquímicos (67, 68). Los extendidos con células aneuploides indican mal pronóstico y se correlacionan con sobreexpresión de p53 y c-erb2, alto Ki-67 y baja expresión de receptores de estrógenos y progesterona, mientras que los extendidos diploides indican mejor pronóstico y se correlacionan significativamente con alta expresión de receptores estrogénicos y de progesterona, bajo Ki-67 y rara sobreexpresión de p53 y c-erb2 (67, 68).

SISTEMAS DE GRADUACIÓN PRONÓSTICA EN PAAF DE CANCER MAMARIO

La valoración pronóstica de los frotis citológicos obtenidos por PAAF de las lesiones neoplásicas mamarias ha sido un intento mantenido a partir de la década de los 70 (71, 72) que no se ha materializado en parámetros morfológicos homogéneos, debido a la disparidad de criterios utilizados y a la subjetividad de su valoración. Por otra parte, a pesar de la utilidad probada de algunos de estos parámetros en reflejar la conducta biológica del tumor (73), no ha sido posible conseguir el reflejo de estos datos en el informe citopatológico de forma estandarizada.

Algunos sistemas de clasificación citopronóstica establecen tres grados de gravedad ascendente (74, 75, 76, 77, 78, 79). En estos sistemas se valoran la disposición celular y las características nucleares, con pequeñas variaciones. Algunos de estos sistemas valoran además el hallazgo de mitosis de forma variable (74, 75, 79). Otros sistemas establecen igualmente tres grados pronósticos, basándose exclusivamente en criterios nucleares (80, 81, 82). Otros autores establecen dos grupos predictivos, combinando criterios nucleares y número de mitosis (79, 83, 84).

El sistema de grados histológicos propuesto por ELSTON y ELLIS (85), una modificación al sistema de BLOOM y RICHARDSON (86), ha demostrado su valor pronóstico en el carcinoma ductal infiltrante de mama. El grado histológico (GH) se obtiene mediante la suma de la valoración de tres parámetros: formación tubular, atipia nuclear y número de mitosis. Parece lógico que la

correlación cito-histológica debiera fundamentarse en estos parámetros (87). Sin embargo, el reconocimiento de túbulos en material citológico es dificultoso y su presentación inequívoca, excepcional (82, 87, 88). El grado nuclear es el parámetro morfológico mejor correlacionado con la histología (82, 89, 90), independientemente del método tintorial utilizado (91). No obstante, la valoración de la atipia nuclear ha sido el resultado de la combinación heterogénea de características morfológicas nucleares, con una general ambigüedad en la catalogación del grado intermedio (74, 77, 79, 80, 82, 83, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96), lo que ha creado alguna discrepancia en cuanto a su valor pronóstico (92). El índice mitótico obtenido en material de PAAF ha demostrado un valor pronóstico similar al grado nuclear en el material histológico (91). Sin embargo, otros autores no encuentran correlación entre el índice mitótico tisular y el obtenido en muestras citológicas (82, 89, 90), debido a dificultades de identificación (82, 89), o a la escasez de material celular en la PAAF (88, 90). Este parámetro se encuentra integrado en algunos sistemas de graduación citológica, aunque de forma heterogénea (74, 77, 80, 93, 94, 96, 97) y excluido en otros (77, 95). El grado de disociación celular se correlaciona, significativamente, con la presencia o no de metástasis (95, 98, 99), y aparece integrado en algunos sistemas de graduación citológica (74, 75, 77, 95). El grado citológico (GC) obtenido con la inclusión de este parámetro se correlaciona bien con el GH (95). Otros sistemas no valoran este parámetro (93, 94). Algunos sistemas incorporan el tamaño nuclear como parámetro (77,100) y otros introducen porcentajes para valorarlos (78, 82, 100). Como puede apreciarse en lo expuesto en este apartado, la heterogeneidad de criterios y la subjetividad obligada en la apreciación de algunos parámetros, son realmente significativas.

LA MORFOMETRÍA COMO AYUDA AL DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO

El uso de criterios objetivos en los sistemas de graduación morfológica de las neoplasias es una necesidad cada vez más evidente, a fin de reducir las frecuentes discordancias interobservadores en la graduación de algunos

tumores sólidos, y obtener la reproducibilidad de los sistemas de graduación (73, 101). Un sistema de graduación tumoral es realmente correcto cuando ésta puede ser correlacionada con el pronóstico. La morfometría puede aportar parámetros distintos a los manejados clásicamente en los sistemas de graduación, en orden a obtener una adecuada correlación con el pronóstico, u objetivar aquellos que han demostrado, de forma indiscutible, su valor pronóstico. Las características nucleares han fundamentado la mayor parte de los sistemas de graduación tumoral utilizados históricamente (102). Por ello, la aplicación de métodos morfométricos se ha aplicado ,principalmente, a los núcleos de las células neoplásicas, y este proceder se ha denominado kariometría. La kariometría supone, pues, cualquier medida que pueda llevar a cuantificar objetivamente el tamaño y forma del núcleo o del nucleolo, así como las características de la cromatina (103). Estos parámetros son medidos semicuantitativamente, de forma visual y rutinaria, en la práctica diaria, por el patólogo. El interés de cuantificar objetivamente el tamaño nuclear se apoya en la correlación bien documentada entre el volumen nuclear y la cantidad de DNA (67, 68, 73 104). Los métodos morfométricos exigen una estricta estandarización de los procedimientos de obtención y preparación de las muestras a valorar. Están bien documentadas las variaciones que inducen sobre el tamaño nuclear y sobre la distribución de la cromatina los procedimientos de fijación celular (105), es la importancia que tiene el manejar una muestra representativa de una determinada lesión, o de un determinado tipo celular (104), y la selección del área del espécimen a medir (106).

Numerosos parámetros han sido estudiados en kariometría. El mas común es el área determinada por el contorno nuclear, a partir del cual pueden calcularse el diámetro nuclear, longitud de ejes mayor y menor, y perímetro (107).

La correlación establecida entre los diferentes parámetros morfométricos nucleares, y los factores con valor pronóstico consensuado en el cáncer mamario (tamaño tumoral, grado histológico, estatus ganglionar axilar y positividad para receptores estrogénicos) , presenta grandes discrepancias (67, 68, 88, 101, 104, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122). Los factores de forma (esfericidad y elipsoidicidad) también presentan discrepancias en cuanto a su valor pronóstico (103, 117,

121, 123). Se ha estudiado, morfométricamente, el porcentaje de células binucleadas y el número de nucleolos. La densidad numérica, que refleja la celularidad de una muestra, y los parámetros kariométricos referidos con anterioridad, son útiles en cuanto a su finalidad clasificatoria, en líneas generales. No contemplamos otros parámetros morfométricos de tipo estereológico (volumen nuclear, estudios texturales y teselaciones) que han demostrado su utilidad, pero que son aplicados a muestras histológicas. Los parámetros morfométricos nucleares han discriminado entre lesiones benignas y malignas (104, 124, 125), se han correlacionado significativamente con los patrones de DNA y con el grado convencional en una amplia variedad de tumores (103, 126) y, en el caso del cáncer mamario, con la supervivencia y riesgo de metástasis (101, 107, 113, 117, 119, 120). En el carcinoma ductal mamario, tanto intraductal como invasor, la valoración morfométrica de diferentes parámetros nucleares ayuda a determinar los distintos fenotipos nucleares existentes en un grado determinado tumoral, lo que supone información pronóstica adicional (127, 128).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha obtenido material citológico de 366 piezas de tumorectomías mamarias, remitidas, sin fijar, al Departamento de Anatomía Patológica, para estudio intraoperatorio. Una vez realizada la descripción macroscópica de la pieza, medido el tamaño del tumor, seccionado y obtenido un fragmento del mismo, para su estudio en congelación, hemos procedido a realizar una PAAF multidireccional del tumor. El material obtenido por este procedimiento se ha extendido sobre un porta, mediante deslizamiento, e inmediatamente pulverizado con fijador comercial en spray (MERCOFIX). Este procedimiento permite obtener extensiones de óptima calidad, con abundante celularidad, distribuída homogéneamente en monocapa y fijación inmediata y adecuada. Los extendidos citológicos se han teñido según el método de Papanicolaou y montados con cubre mediante Eukitt.

La valoración citológica para la obtención del grado citológico (GC) se ha realizado en un microscopio Olympus BX 40 mediante observación a 100 y 400 aumentos, desconociendo el resultado del estudio anatomopatológico de la pieza de tumorectomía. En cada caso se ha determinado el GC aplicando los criterios morfológicos propuestos por Fisher (129) (cuadro I), Robinson (95), (cuadro II) y una variante de los propuestos por Jayaram (100) (cuadro III) a los que se ha asignado valor de 1 a 3.

El estudio morfométrico se ha realizado mediante el análisis digital de imagen captada a 400x, de cada uno de los extendidos citológicos, utilizando los siguientes parámetros morfométricos, que cuantifican el tamaño y la forma de cada núcleo individualmente: área, perímetro, diámetro máximo y factor de forma circular, analizados automáticamente en un Morfómetro Kontron Messgeraete GMBH. Se ha analizado preferentemente las células disociadas o en placas planas con núcleos de mayor tamaño. Se han valorado 100 células por cada caso. Los valores obtenidos se han correlacionado con el GH, con el GC, con los parámetros nucleares utilizados en cada uno de los sistemas de graduación, con el estatus ganglionar (EG) y con la expresión inmunohistoquímica. Asimismo, se ha correlacionado el número de mitosis de las extensiones citológicas con el índice mitótico histológico (IMH), con el factor de proliferación celular histológico (Ki-67) y los parámetros morfológicos nucleares con el grado citológico histológico (GCH).

La valoración del grado citológico, obtenida por cada uno de los tres métodos referenciados anteriormente, se ha correlacionado con el GH, a fin de obtener el grado de sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos, con el EG y con el estudio inmunohistoquímico. Asimismo, se han correlacionado cada uno de los parámetros morfológicos citológicos utilizados con cada método con los GC y GH, a fin de determinar el valor estadístico de cada uno de ellos en cuanto a la definición de un determinado GC y GH.

Del estudio anatomopatológico de la pieza de tumorectomía mamaria hemos registrado el GH y el EG axilar. Hemos podido obtener los datos inmunohistoquímicos (receptores estrogénicos (RE), Ki 67, p53 y c-erb2) en 349 casos. Hemos desechado los casos que no fueran carcinomas ductales infiltrantes puros y aquellos en los que se desconocía el estatus ganglionar axilar. A fin de reducir, en lo posible, la variación interobservadores, se ha procedido, nuevamente, a la valoración del GH, aplicando los criterios propuestos por Elston y Ellis (85). La valoración morfométrica y morfológica se ha realizado con entrenamiento previo. La valoración morfométrica del grupo testigo se ha realizado sobre grupos celulares obtenidos de áreas alejadas del tumor en la pieza intraoperatoria.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa SPSS versión 12.0 para Windows. Se han utilizado las tablas de contingencia u homogeneidad, con el test de la Chi Cuadrado, el análisis de la varianza (ANOVA) y el test de comparaciones múltiples de Bonferroni.

RESULTADOS

1.- Valoración del grado histológico combinado (GH):

De los 366 casos evaluados, 56 casos (15,30 %) correspondieron a GH I, 181 casos (49,45 %) a GH II y 129 casos (35,24 %) a GH III (gráfico 1).

2.- Correlación entre el GH y grado citológico (GC) :

De los 366 casos evaluados se estableció adecuada correlación entre GH y GC en 311 casos (84,97%) con el sistema de graduación de Fisher, en 305 casos (83,32%) con el sistema de graduación de Robinson y en 304 casos (83,06%) con el sistema de Jayaram modificado.

Con el sistema de graduación de Fisher se obtuvo una correlación adecuada entre el GH I y GC1 en 51 casos (91,07%), entre el GH II y GC2 en 146 (80,66%) y entre GH III y GC3 en 114 (88,37%).

Con el sistema de graduación de Robinson se obtuvo una correlación adecuada entre GH I y GC1 en 50 casos (89,28%), entre GH II y GC2 en 144 (79,55%) y entre GH III y GC3 en 111 (86,05%).

Con el sistema de Jayaram modificado se obtuvo correlación adecuada entre GH I y GC1 en 55 casos (98,21%), entre GH II y GC2 en 145 (80,11%) y entre GH III y GC3 en 104 (80,62%).

Estos resultados quedan reflejados en la tabla I.

3.- Correlación entre el GH y el estatus ganglionar (EG):

De los 56 casos GH I, 40 (71,43 %) no mostraron metástasis ganglionar y 16 (28,57%) sí. De estos, 13 (23,21 %) mostraron 3 o menos ganglios afectados y 3 (5,36%) presentaron metástasis en más de 3 ganglios axilares.

De los 181 casos GH II, 82 (45,30%) no mostraron metástasis ganglionar y 99 (54,69%) sí. De estos, 45 (24,86%) presentaron 3 o menos ganglios afectados y 54 (29,83%) mostraron metástasis en más de 3 ganglios axilares.

De los 129 casos GH III, 27 (20,93%) no mostraron metástasis ganglionar y 102 (79,07%) sí. De estos 30 (23,26%) presentaron 3 o menos ganglios afectados y 72 (55,81%) mostraron metástasis en más de 3 ganglios axilares.

Estos datos quedan reflejados en la tabla II.

4.- Correlación entre el GC y parámetros morfométricos (área nuclear media (Am), perímetro nuclear medio (Pm), diámetro nuclear máximo (Dm) y factor de forma medio (Fm):

En los 30 casos que configuran el grupo testigo se obtuvo un Am de 833,89 con un rango entre 436,40 y 1094,20, un Pm de 1046 con un rango entre 733,70 y 1268,40, un Dm de 332,60 con un rango entre 230,40 y 418,80 y un Fm de 89,03 con un rango entre 54 y 95,8.

En los 56 casos GH I se obtuvo un Am de 1192,803 con un rango entre 440,80 y 2146,10, un Pm de 1241,757 con un rango entre 767,70 y 1669,70, un Dm de 393,730 con un rango entre 245 y 550,90 y un Fm de 92,387 con un rango entre 88,80 y 94,40.

En los 181 casos GH II se obtuvo un Am de 1668,911 con un rango entre 711,60 y 3447,90, un Pm de 1461,358 con un rango entre 964 y 2107,70, un Dm de 464,595 con un rango entre 305,10 y 671 y un Fm de 92,758 con un rango entre 92,20 y 94,70.

En los 129 casos GH III se obtuvo un Am de 2130,496 con un rango entre 1025 y 5079,30, un Pm de 1656,351 con un rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 520,555 con un rango medio entre 258,80 y 850,40 y un Fm de 92,511 con un rango entre 64,70 y 94,80.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla III.

5.- Correlación entre GC y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm) en cada uno de los sistemas de valoración (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

En los 75 casos evaluados como GC1 con el sistema de graduación de Fisher, se obtuvo un Am de 1206,70 con rango entre 440,80 y 2146,10, un Pm de 1246,90 con rango entre 767,70 y 1669,70, un Dm de 395,40 con rango entre 245 y 549,40 y un Fm de 92,4 con rango entre 88,80 y 94,30.

En los 166 casos evaluados como GC2 se obtuvo un Am de 1725,40 con rango entre 778,30 y 2373, un Pm de 14835,90 con rango entre 1010,40 y 1719,10,

un Dm de 470,40 con rango entre 258,80 y 550,90 y un FM de 92,80 con rango entre 90,20 y 94,80.

En los 125 casos evaluados como GC3 se obtuvo un Am de 2134,30 con rango entre 1133,60 y 5709,30, un Pm de 1660,30 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 524,50 con rango entre 343,60 y 850,40 y un Fm de 92,40 con rango entre 64,70 y 94,80.

En los 65 casos evaluados como GC1 con el sistema de graduación de Robinson, se obtuvo un Am de 1184,6 con rango entre 440,80 y 2199,60, un Pm de 1237,10 con rango entre 767,70 y 1688,30, un Dm de 390,80 con rango entre 245 y 556,50 y un Fm de 92,40 con rango entre 88,80 y 94,40.

En los 168 casos evaluados como GC2 se obtuvo un Am de 1686 con rango entre 778,30 y 3826,60, un Pm de 1468,20 con rango entre 1010,40 y 2219,70, un Dm de 465,50 con rango entre 258,80 y 694,80 y un Fm de 92,80 con rango entre 90,20 y 95.

En los 133 casos evaluados como GC3 se obtuvo un Am de 2131,20 con rango entre 1025,10 y 5709,30, un Pm de 1659 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 524 con rango entre 343,60 y 850,40 y un Fm de 92,50 con rango entre 64,70 y 94,80.

En los 80 casos evaluados como GC1 con el sistema de graduación de Jayaram modificado, se obtuvo un Am de 1231 con rango entre 440,80 y 2373, un Pm de 1260,80 con rango entre 767,70 y 1719,10, un Dm de 400,80 con rango entre 245 y 550,90 y un Fm de 92,40 con rango entre 88,80 y 94,80.

En los 171 casos evaluados como GC2 se obtuvo un Am de 1731 con rango entre 778,30 y 3826,60, un Pm de 1488,10 con rango entre 1010,40 y 2219,70, un Dm de 470,90 con rango entre 258,80 y 694,80 y un Fm de 92,80 con rango entre 89,10 y 95.

En los 115 casos evaluados como GC3 se obtuvo un Am de 2167,10 con rango entre 1025,10 y 5709,30, un Pm de 1673 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 527,80 con rango entre 343,60 y 850,40 y un Fm de 92,40 con rango entre 64,70 y 94,80.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla IV.

6.- Correlación entre GH y los parámetros morfológicos que definen el GC en cada uno de los sistemas de valoración (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

a.- Sistema de Fisher (anisocariosis, cromatina, nucleolo, mitosis y tamaño nuclear):

En los 56 casos GH I se observó anisocariosis leve en 37 casos (66,08%), moderada en 19 (33,93%) y severa en ninguno (0%). La cromatina fue fina y regular en 30 casos (53,57%), grumosa y regular en 26 (46,43%) y tosca e irregular en ninguno (0%). El nucleolo estuvo ausente o poco aparente en 48 casos (85,71%), evidente en 8 casos (14,27%) y ningún caso (0%) mostró macronucleolo o multiplicidad del mismo. 54 casos (96,43%) no mostraron mitosis, 2 (3,57%) mostraron aisladas mitosis y ningún caso (0%) mostró mitosis frecuentes. El núcleo fue pequeño en 31 casos (55,36%), mediano en 25 (44,64%) y ningún caso (0%) mostró núcleos grandes.

En los 181 casos GH II se observó anisocariosis leve en 14 (7,73%), moderada en 128 (70,72%) y severa en 39 (27,55%). La cromatina fue fina y regular en 4 casos (2,20%), grumosa y regular en 148 (81,77%) y tosca e irregular en 29 (16,02%). El nucleolo estuvo ausente o poco aparente en 77 casos (42,54%), evidente en 90 (49,72%) y 14 (7,73%) mostraron macronucleolo o multiplicidad del mismo. 139 casos (76,80%) no mostraron mitosis, 42 (23,20%) mostraron aisladas mitosis y ningún caso (0%) mostró mitosis frecuentes. 7 casos (3,87%) mostraron núcleos pequeños, 163 (90,06%) medianos y 11 (6,08%) mostraron núcleos grandes.

De los 129 casos GH III, ninguno (0%) mostró anisocariosis leve, 23 (17,83%) mostraron anisocariosis moderada y 106 (82,17%) severa. Ningún caso (0%) mostró cromatina fina y regular, en 63 (48,83%) fue grumosa y regular y en 66 (51,17%) tosca e irregular. El nucleolo estuvo ausente o poco aparente en 35 casos (27,13%), evidente en 57 (44,19%) y 37 (28,68%) mostraron macronucleolo o multiplicidad del mismo. 25 casos (19,38%) no mostraron mitosis, 72 (55,81%) mostraron aisladas mitosis y en 32 (24,81%) fueron frecuentes. El núcleo fue pequeño en 1 caso (0,78%), mediano en 62 (48,06%) y grande en 66 (57,76%).

b.- Sistema de Robinson (anisocariosis, cromatina, nucleolo, tamaño nuclear y agrupamiento):

De los 56 casos GH I, 41 (73,21%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 12 (21,43%) moderada y 3 (5,36%) baja. 31 casos (55,35%) mostraron núcleos pequeños, 25 (44,64%) medianos y ninguno (0%) grande. La anisocariosis fue leve en 46 casos (82,14%), moderada en 10 (17,86%) y severa en ninguno (0%). En 52 casos (92,95%) no se observó nucleolo, en 4(7,15%) fue evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolos múltiples. El borde nuclear fue liso en 34 casos (60,71%), algo irregular en 22 (39,29%) y en ningún caso (0%) fue irregular. La cromatina fue fina en 24 casos (42,86%), grumosa y regular en 32 (57,14%) y en ningún caso (0%) irregular.

De los 181 casos GH II, 29 (16,02%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 131 (72,38%) moderada y 21 (11,60%) escasa. 11 casos (6,08%) mostraron núcleo pequeño, 159 (87,85%) moderado y 11(6,08%) grande. La anisocariosis fue leve en 24 casos (13,26%), moderada en 130 (71,82%) y severa en 27 (14,92%). En 104 casos (57,46%) no se observó nucleolo, en 69 (38,12%) fue evidente y 8 (4,42%) mostraron macronucleolo o nucleolos múltiples. El borde nuclear fue liso en 14 casos (7,73%), algo irregular en 146 (80,66%) e irregular en 21 casos (11,60%). La cromatina fue fina en 7 casos (3,87%), grumosa y regular en 153 (84,53%) e irregular en 21 (11,60%).

De los 129 casos GH III, 1 (0,78%) mostró marcada tendencia al agrupamiento, 30 (2,33 %) moderada y 98 (75,97%) baja. No se observó núcleo pequeño (0%), en 72 casos (55,81%) fue de tamaño moderado y en 57 (44,19%) grande. No se observó anisocariosis leve (0%), En 49 casos (37,98%) fue moderada y en 80 (62,01%) severa. El nucleolo estuvo ausente en 35 casos (27,13%), evidente en 57 (44,19%) y 37 (28,68%) mostraron macronucleolo o nucleolos múltiples. No se observó borde nuclear liso (0%), fue algo irregular en 59 casos (45,74%) e irregular en 70 (54,26%). No se observó cromatina fina en ningún caso (0%), en 68 (52,77%) fue grumosa y regular y en 61 (47,29%) irregular.

c.- Sistema de Jayaram modificado (agrupamiento, tamaño nuclear, anisocariosis, nucleolo y borde nuclear):

De los 56 casos GH I, 40 (71,43%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 16 (28,58%) moderada y ninguno (0%) escasa. 31 casos (55,35%) mostraron núcleo pequeño, 25 (44,64%) moderado y ninguno (0%) grande. La anisocariosis fue leve en 45 casos (80,35%), moderada en 11 (19,64%) y ninguno (0%) severa. El nucleolo estuvo ausente en 48 casos (85,71%), fue evidente en 8 (14,29%) y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolos múltiples. La membrana nuclear fue regular en 38 casos (67,86%), algo irregular en 18 (32,14%) y en ninguno (0%) irregular. 54 casos (96,43%) no mostraron mitosis, 2 (3,57%) mostraron algunas y ninguno (0%) mostró frecuentes mitosis.

De los 181 casos GH II, 9 casos (4,97%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 132 (72,93%) moderada y 40 (22,10%) escasa. 6 casos (3,31%) mostraron núcleo pequeño, 163 (90,05%) moderado, y 12 (6,63%) grande. La anisocariosis fue leve en 18 casos (9,94%), moderada 126 (69,61%) y severa en 37 (20,44%). El nucleolo estuvo ausente en 83 casos (45,86%), fue evidente en 76 (41,99%) y 22 (12,15%) mostraron macronucleolo o nucleolos múltiples. La membrana nuclear fue regular en 9 casos (4,97%), algo irregular en 151 (83,43%) e irregular en 21 (11,60%). En 140 casos (77,35%) no se observaron mitosis, en 41 (22,65%) se observaron algunas y ningún caso (0%) mostró frecuentes mitosis.

De los 129 casos GH III, ningún caso (0%) mostró marcada tendencia al agrupamiento, 22 (17,05%) moderada y 107 (82,94%) escasa. Ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 74 (57,36%) moderado y 55 (42,64%) grande. La anisocariosis fue leve en 2 casos (1,55%), moderada en 42 (32,56%) y severa en 85 (65,89%). El nucleolo estuvo ausente en 24 casos (18,60%), fue evidente en 62 (48,06%) y 43 (33,33%) mostraron macronucleolo o nucleolos múltiples. Ningún caso (0%) mostró borde nuclear regular, 62 (48,06%) algo regular y 67 (51,94%) irregular. 31 casos (24,03%) no mostraron mitosis, 71 (55,04%) mostraron algunas y 27 (20,93%) mostraron frecuentes mitosis.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla V.

7.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos y parámetros morfométricos:

La correlación entre los parámetros nucleares citológicos y los parámetros morfométricos obtuvo los siguientes valores morfométricos:

En los casos con anisocariosis leve, se obtuvo un Am de 1219,71, un Pm de 1252,07, un Dm de 396,34 y un Fm de 92,49. En los casos con anisocariosis moderada se obtuvo un Am de 1667,31, un Pm de 1463,25, un Dm de 462,72 y un Fm de 92,69. En los casos con anisocariosis severa se obtuvo un Am de 2151,50, un Pm de 1662,08, un Dm de 526,39 y un Fm de 92,57.

En los casos con núcleo pequeño se obtuvo un Am de 1147,98, un Pm de 1215,17, un Dm de 382,84 y un Fm de 92,44. En los casos con núcleo de tamaño moderado se obtuvo un Am de 1727,78, un Pm de 1488,12, un Dm de 471,19 y un Fm de 92,53. En los casos con núcleo grande se obtuvo un Am de 2207,03, un Pm de 1682,74, un Dm de 531,75 y un Fm de 92,53.

En los casos con borde nuclear liso se obtuvo un Am de 1273,90, un Pm de 1272,11, un Dm de 402,30 y un Fm de 92,55. En los casos con borde nuclear algo irregular se obtuvo un Am de 1714,14, un Pm de 1476,37, un Dm de 468,25 y un Fm de 92,71. En los casos con borde nuclear irregular se obtuvo un Am de 2118,88, un Pm de 1661,76, un Dm de 522,99 y un Fm de 92,51.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla VI.

8.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos y parámetros morfométricos en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

En el sistema de graduación de Fisher, en los casos con anisocariosis leve se obtuvo un Am de 1183,83, un Pm de 1232,42, un Dm de 390,60, y un Fm de 92,58. En los casos con anisocariosis moderada se obtuvo un Am de 1597,69, un Pm de 1431,49, un Dm de 453,19 y un Fm de 92,64. En los casos con anisocariosis severa se obtuvo un Am de 2149,80, un Pm de 1665,56, un Dm de 526,41 y un Fm de 92,59. En los casos con núcleo pequeño se obtuvo un Am de 1137,20, un Pm de 1209,70, un Dm de 381,50 y un Fm de 92,50. En los casos con núcleo de tamaño moderado se obtuvo un

Am de 1729,60, un Pm de 1493,30, un Dm de 471,80 y un Fm de 92,70. En los casos con núcleo grande se obtuvo un Am de 2152,70, un Pm de 1644,60, un Dm de 522,50 y un Fm de 92,50.

En el sistema de graduación de Robinson. En los casos de anisocariosis leve se obtuvo un Am de 1273,93, un Pm de 1281,06, un Dm de 403,96 y un Fm de 92,50 .En los casos con anisocariosis moderada se obtuvo un Am de 1722,87 un Pm de 1489,30 un Dm de 469,45 y un Fm de 92,68

En los casos con anisocariosis severa se obtuvo un Am de 2135,45 un Pm de 1648,62, un Dm de 525,53 y un Fm de 92,58. En los casos con núcleo pequeño se obtuvo un Am de 1168,82, un Pm de 1222,76, un Dm de 385,51 y un Fm de 92,46. En los casos con núcleo de tamaño moderado se obtuvo un Am de 1719,87, un Pm de 1486,68, un Dm de 470,32 y un Fm de 92,68. En los casos con núcleo grande se obtuvo un Am de 2269,51, un Pm de 1699,99, un Dm de 539,69 y un Fm de 92,48 .En los casos de borde nuclear liso se obtuvo un Am de 1286,51, un Pm de 1277,69, un Dm de 403,67 y un Fm de 92,42 En los casos de borde nuclear algo irregular se obtuvo un Am de 1712,18 un Pm de 1474,84, un Dm de 467,73 y un Fm de 92,72. En los casos de borde nuclear irregular se obtuvo un Am de 2106,03, un Pm de 1657,53, un Dm de 522,04 y un Fm de 92,57.

En el sistema de graduación de Jayaram modificado. En los casos de anisocariosis leve se obtuvo un Am de 1201,36, un Pm de 1242,73, un Dm de 394,46 y un Fm de 92,38 En los casos con anisocariosis moderada se obtuvo un Am de 1681,38 un Pm de 1468,97 un Dm de 465,53 y un Fm de 92,75

En los casos con anisocariosis severa se obtuvo un Am de 2169,25 un Pm de 1672,05, un Dm de 527,23 y un Fm de 92,53 . En los casos con núcleo pequeño se obtuvo un Am de 1137,92, un Pm de 1213,06, un Dm de 381,52 y un Fm de 92,37. En los casos con núcleo de tamaño moderado se obtuvo un Am de 1733,87, un Pm de 1484,38, un Dm de 471,46 y un Fm de 92,22. En los casos con núcleo grande se obtuvo un Am de 2198,89, un Pm de 1703,63, un Dm de 533,07 y un Fm de 92,61 .En los casos de borde nuclear liso se obtuvo un Am de 1261,28, un Pm de 1266,52, un Dm de 400,93 y un Fm de 92,57, En los casos de borde nuclear algo irregular se obtuvo un Am de 1716,09, un Pm de 1477,89, un Dm de 468,77 y un Fm de 92,69. En los casos

de borde nuclear irregular se obtuvo un Am de 2131,72, un Pm de 1665,98, un Dm de 523,94 y un Fm de 92,45.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla VII.

9.- Correlación entre GH y la expresión inmunohistoquímica:

En 350 casos pudo correlacionarse el GH y la expresión inmunohistoquímica.

De los 57 casos GH I, 53 (92,98%) expresaron RE, mientras que 4 (7,02%) no. 22 casos (38,60%) expresaron p53 y 35 (67,40%) no. 13 casos (22,80%) expresaron c-erb2 y 44 (77,19%) no. El índice de proliferación celular medio (Ki-67) fue de 9,89%.

De los 172 casos GH II, 152 (88,37%) expresaron RE, mientras que 20 (11,63%) no. 91 casos (52,91%) expresaron p53 y 81 (41,09%) no. 41 casos (23,84%) expresaron c-erb2 y 131 (76,16%) no. El Ki-67 fue de 14,22%.

De los 121 casos GH III, 81 (66,94%) expresaron RE y 40 (33,06%) no. 52 casos (42,98%) expresaron p53 y 69 (57,02%) no. 77 casos (63,64%) expresaron c-erb2 y 44 (36,36%) no. El Ki-67 fue de 31,33%.

Estos datos quedan reflejados en la tabla VIII.

10.- Correlación entre GC y la expresión inmunohistoquímica en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

Utilizando el sistema de graduación de Fisher, de los 74 casos con GC1 8 (10,81%) no expresaron RE y 66 (89,19%) sí. 42 (56,76%) no expresaron p53 y 32 (43,24%) sí. 62 (83,78%) no expresaron c-erb2 y 12 (16,21%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue (10,43%).

De los 157 casos con GC2, 16 (10,19%) no expresaron RE y 141 (89,91%) sí. 73 (46,50%) no expresaron p53 y 84 (53,50%) sí. 75 (47,77%) no expresaron c-erb2 y 82 (52,23%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue de (14,99%).

De los 118 casos con GC3, 40 (33,89%) no expresaron RE y 78 (66,10%) sí. 51 (43,22%) no expresaron p53 y 67 (56,78%) sí. 44 (37,29%) no expresaron c-erb2 y 74 (62,71%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue de (31,05%)

Utilizando el sistema de graduación citológica de Robinson, de los 64 casos con GC1, 6 (9,38%) no expresaron RE y 58 (90,62%) sí. 41 (64,06%) no

expresaron p53 y 23 (35,94%) sí. 38 (59,38%) no expresaron c-erb2 y 26 (40,62%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue de (10,83%).

De los 159 casos con GC2, 17 (10,69%) no expresaron RE y 142 (89,31%) sí. 72 (45,28%) no expresaron p53 y 87 (54,72%) sí. 112 (70,44%) no expresaron c-erb2 y 47 (29,56%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue de (14,67%).

De los 126 casos con GC3, 41 (32,54%) no expresaron RE y 85 (67,46%) sí. 53 (42,06%) no expresaron p53 y 73 (57,94%) sí. 75 (59,52%) no expresaron c-erb2 y 51 (40,78%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue de (29,88%).

Utilizando el método de graduación de Jayaram modificado, de los 76 casos con GC1, 9 (11,84%) no expresaron RE y 67 (88,15%) sí. 47 (61,84%) no expresaron p53 y 29 (38,16%) sí. 62 (81,58%) no expresaron c-erb2 y 14 (18,42%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue de (11,04%).

De los 162 casos con GC2, 16 (9,88%) no expresaron RE y 146 (90,12%) sí. 74 (45,68%) no expresaron p53 y 88 (54,32%) sí. 111 (68,52%) no expresaron c-erb2 y 51 (31,48%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue de (15,01%).

De los 111 casos con GC3, 40 (36,04%) no expresaron RE y 71 (63,95%) sí. 45 (40,54%) no expresaron p53 y 66 (59,45%) sí. 42 (37,84%) no expresaron c-erb2 y 69 (62,16%) sí. El Ki-67 obtenido en este grupo fue de (31,71%).

Estos resultados quedan reflejados en la tabla IX.

11.- Correlación entre el GH y el Grado Citológico Histológico (GCH) :

En los 56 casos GH I, 43 casos (76,78%) mostraron GCH1, 12 (21,43%) GCH2 y 1 (1,79%) GCH3.

De los 181 casos GH II, 15 (8,29%) mostraron GCH1, 131 (72,37%) GCH2 y 35 (19,34%) GCH3.

De los 129 casos GH III, 2 (1,55%) mostraron GCH1, 32 (24,80%) GCH2 y 95 (73,64%) GCH3.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla X.

12.- Correlación entre el GC y el GCH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

En el sistema de graduación citológica de Fisher se obtuvo correlación adecuada entre GC1 y GCH1 en 53 casos (68,83%), en 130 (79,27%) entre GC2 y GCH2 y en 101 (80,80%) entre GC3 y GCH3.

En el sistema de graduación citológica de Robinson se obtuvo correlación adecuada entre GC1 y GCH1 en 53 casos (81,53%), en 151 (89,88%) entre GC2 y GCH2 y en 117 (87,31%) entre GC3 y GCH3.

En el sistema de Jayaram modificado se obtuvo correlación adecuada entre GC1 y GCH1 en 55 casos (68,75%), en 144 (84,21%) entre GC2 y GCH2 y en 104 (90,43%) entre GC3 y GCH3.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XI.

13.- Correlación entre el GH y el Índice mitótico histológico (IMH):

En los 56 casos GH I, todos (100%) mostraron IMH1.

En los 181 casos GHII, 109 (60,22%) mostraron IMH1, 61 (33,70%) IMH2 y 11 (6,08%) IMH3.

En los 129 casos GH III, 2 (1,55%) mostraron IMH1, 36 (27,91%) IMH2 y 91 (70,54%) IMH3.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XII.

14.- Correlación entre GC e IMH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

Utilizando el sistema de graduación citológica de Fisher, de los 77 casos con IMH1, 64 (83,12%) mostraron GC1, 8 (10,39%) GC2 Y 5 (6,49%) GC3.

De los 164 casos con IMH2, 89 (54,27%) mostraron GC1, 56 (34,15%) GC2 y 19 (11,58%) GC3.

De los 125 casos con IMH3, 13 (10,40%) mostraron GC1, 31 (24,80%) GC2 y 81 (64,80%) GC3.

Utilizando el sistema de graduación citológica de Robinson, de los 65 casos con IMH1, 55 (84,62%) mostraron GC1, 6 (9,23%) GC2 y 4 (6,15%) GC3.

De los 168 casos con IMH2, 92 (54,76%) mostraron GC1, 51 (30,36%) GC2 y 25 (14,88%) GC3.

De los 133 casos con IMH3, 20 (15,04%) mostraron GC1, 39 (29,32%) GC2 y 74 (55,64%) GC3.

Utilizando el sistema de graduación citológica de Jayaram modificado, de los 80 casos con IMH1, 65 (81,25%) mostraron GC1, 10 (12,50%) GC2 y 5 (6,25%) GC3.

De los 171 casos con IMH2, 91 (53,22%) mostraron GC1, 50 (29,24%) GC2 y 30 (17,54%) GC3.

De los 115 casos con IMH3, 11 (9,57%) mostraron GC1, 36 (31,30%) GC2 y 68 (59,13%) GC3.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XIII.

15.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos y GCH:

De los 59 casos con GCH1, 52 (88,14%) mostraron anisocariosis leve, 7 (11,86%) moderada y ninguno (0%) severa. 54 casos (91,53%) no mostraron nucleolo, 5 (8,47%) mostraron nucleolo evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple. 43 casos (72,88%) mostraron borde nuclear liso, 16 (27,12%) algo irregular y ninguno (0%) mostró borde nuclear irregular. 35 casos (59,32%) mostraron núcleo pequeño, 24 (40,68%) mediano y ninguno (0%) grande. 33 casos (55,93%) mostraron cromatina fina, 26 (44,07%) grumosa y regular y ninguno (0%) irregular.

De los 177 casos con GCH2, 12 (7,34%) mostraron anisocariosis leve, 145 (81,92%) moderada y 20 (10,73%) severa. 71 casos (40,11%) no mostraron nucleolo, 102 (57,63%) mostraron nucleolo evidente y 4 (2,26%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. 4 casos (2,26%) mostraron borde nuclear liso, 161 (90,96%) algo irregular y 12 (6,78%) irregular. Ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 93 (52,31%) mediano y 84 (47,69%) grande. 1 caso (0,56%) mostró cromatina fina, 155 (87,57%) grumosa y regular y 21 (11,86%) irregular.

De los 130 casos con GCH3, ningún caso (0%) mostró anisocariosis leve, 28 (21,54%) moderada y 102 (78,46%) severa. 29 casos (22,30%) no mostraron nucleolo, 53 (40,77%) mostraron nucleolo evidente y 48 (36,92%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. Ningún caso (0%) mostró borde nuclear liso, 53 casos (40,77%) borde nuclear algo irregular y 77 (59,23%) borde nuclear irregular. Ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 68 (52,31%) mediano y

62 (47,69%) grande. Ningún caso (0%) mostró cromatina fina, 55 (42,31%) grumosa y regular y 75 (57,69%) irregular.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XIV.

16.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos y GCH en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

Utilizando el sistema de graduación citológica de Fisher, de los 59 casos con GCH1, 44 (74,58%) mostraron anisocariosis leve, 15 (25,42%) moderada y ninguno (0%) severa. 51 casos (86,44%) no mostraron nucleolo, 8 (13,56%) mostraron nucleolo evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple. 34 casos (57,63%) mostraron núcleo pequeño, 23 (38,98%) mediano y ninguno (0%) grande. 33 casos (55,93%) mostraron cromatina fina, 26 (44,07%) regular y grumosa y ninguno (0%) irregular.

De los 177 casos con GCH2, 7 (3,95%) mostraron anisocariosis leve, 139 (78,53%) moderada y 31 (17,51%) severa. 72 casos (40,68%) no mostraron nucleolo, 101 (57,06%) mostraron nucleolo evidente y 4 (2,26%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. 3 casos (1,69%) mostraron núcleo pequeño, 166 (93,78%) mediano y 8 (4,52%) grande. 1 caso (0,56%) mostró cromatina fina, 155 (87,57%) grumosa y regular y 21 (11,86%) irregular.

De los 130 casos con GCH3, ningún caso (0%) mostró anisocariosis leve, 16 (12,31%) moderada y 114 (87,69%) severa. 37 casos (28,46%) no mostraron nucleolo, 43 (33,08%) mostraron nucleolo evidente y 50 (38,46%) macronucleolo o nucleolo múltiple. Ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 61 (46,92%) mediano y 69 (53,08%) grande. Ningún caso (0%) mostró cromatina fina, 55 (42,31%) grumosa y regular y 75 (57,69%) irregular.

Utilizando el sistema de graduación citológica de Robinson, de los 59 casos con GCH1, 51 (86,44%) mostraron anisocariosis leve, 8 (13,56%) moderada y ninguno (0%) severa. 55 casos (93,22%) no mostraron nucleolo, 4 (6,78%) mostraron nucleolo evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple.

39 casos (66,10%) mostraron borde nuclear liso, 20 (33,90%) algo irregular y ninguno (0%) irregular. 35 casos (59,32%) mostraron núcleo pequeño, 24

(40,67%) mediano y ninguno (0%) grande. 26 casos (44,07%) mostraron cromatina fina, 33 (55,93%) regular y grumosa y ninguno (0%) irregular.

De los 177 casos con GCH2, 19 (10,73 %) mostraron anisocariosis leve, 142 (80,23%) moderada y 16 (9,04%) severa. 93 casos (52,54%) no mostraron nucleolo, 83 (46,89%) mostraron nucleolo evidente y 1 (0,56%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple. 6 casos (3,39%) mostraron borde nuclear liso, 160 (90,40%) algo irregular y 11 (6,27%) irregular. 7 casos (3,95%) mostraron núcleo pequeño, 163 (92,09%) mediano y 7 (3,95%) grande. 3 casos (1,69%) mostraron cromatina fina, 164 (92,66%) grumosa y regular y 10 (5,65%) irregular.

De los 130 casos con GCH3, ninguno (0%) mostró anisocariosis leve, 39 (30%) moderada y 91 (70%) severa. 42 casos (32,30%) no mostraron nucleolo, 44 (33,85%) mostraron nucleolo evidente y 44 (33,85%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. 1 caso (0,77%) mostró borde nuclear liso, 47 (36,15%) algo irregular y 82 (63,08%) irregular. Ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 69 (53,08%) mediano y 61 (46,92%) grande. Ningún caso (0%) mostró cromatina fina, 55 (42,31%) regular y grumosa y 75 (57,69%) irregular.

Utilizando el sistema de graduación citológica de Jayaram modificado, de los 59 casos con GCH1, 52 (88,14%) mostraron anisocariosis leve, 7 (11,86%) moderada y ninguno (0%) severa. 54 casos (91,53%) no mostraron nucleolo, 5 (8,47%) mostraron nucleolo evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple. 43 casos (72,88%) mostraron borde nuclear liso, 16 (27,12%) algo irregular y ninguno (0%) irregular. 35 casos (59,32%) mostraron núcleo pequeño, 24 (40,68%) mediano y ninguno (0%) grande.

De los 177 casos con GCH2, 13 (7,34%) mostraron anisocariosis leve, 145 (81,92%) moderada y 19 (10,73%) severa. 31 casos (40,11%) no mostraron nucleolo, 102 (57,63%) mostraron nucleolo evidente y 4 (2,26%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. 4 casos (2,26%) mostraron borde nuclear liso, 161 (90,96%) algo irregular y 12 (6,78%) irregular. 2 casos (1,13%) mostraron núcleo pequeño, 170 (96,05%) mediano y 5 (2,82%) grande.

De los 130 casos con GCH3, ninguno (0%) mostró anisocariosis leve, 28 (21,54%) moderada y 102 (78,46%) severa. 29 casos (22,30%) no mostraron nucleolo, 53 (40,77%) mostraron nucleolo evidente y 48 (36,92%) mostraron

macronucleolo o nucleolo múltiple. Ningún caso (0%) mostró borde nuclear liso, 53 (40,77%) algo irregular y 77 (59,23%) irregular. Ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 68 (52,31%) mediano y 62 (47,69%) grande. Estos resultados quedan reflejados en la tabla XV.

17.- Correlación entre número de mitosis citológico e IMH en los sistemas de graduación citológica que incluyen este parámetro (Fisher y Jayaram modificado):

Con el método de graduación citológica de Fisher, de los 166 casos con IMH1, 158 (95,18%) no mostraron mitosis, 8 (4,82%) mostraron escasas mitosis y ningún caso (0%) mostró frecuentes mitosis.

De los 97 casos con IMH2, 45 (46,39%) no mostraron mitosis, 51 (52,58%) mostraron escasas mitosis y 1 (1,03%) mostró frecuentes mitosis.

De los 103 casos con IMH3, 15 (14,56%) no mostraron mitosis, 55 (53,40%) mostraron escasas mitosis y 33 (32,04%) mostraron frecuentes mitosis.

Con el método de graduación citológica de Jayaram modificado, de los 166 casos con IMH1, 160 (96,39%) no mostraron mitosis, 6 (3,61%) mostraron escasas mitosis y ningún caso (0%) mostró frecuentes mitosis.

De los 97 casos con IMH2, 43 (44,33%) no mostraron mitosis, 53 (54,64%) mostraron escasas mitosis y 1 (1,03%) mostró frecuentes mitosis.

De los 103 casos con IMH3, 22 (27,36%) no mostraron mitosis, 53 (57,46%) mostraron escasas mitosis y 28 (27,18%) mostraron frecuentes mitosis.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XVI.

18.- Correlación entre número de mitosis citológico e índice de proliferación celular histológico (Ki-67) en los sistemas de graduación citológica que incluyen este parámetro (Fisher y Jayaram modificado):

Con el método de graduación citológica de Fisher, en los 210 casos en los que no se observaron mitosis en la citología, se obtuvo un Ki-67 medio de 14,32%. En los 109 casos en los que en la citología se observaron escasas mitosis se obtuvo un Ki.67 medio de 26,12%. En los 30 casos en los que en la citología se observaron frecuentes mitosis se obtuvo un Ki-67 medio de 31,17%.

Con el método de graduación citológica de Jayaram modificado, en los 210 casos en los que no se observaron mitosis en la citología, se obtuvo un Ki-67 medio de 15,37%. En los 109 casos en los que en la citología se observaron escasas mitosis se obtuvo un Ki-67 medio de 26,57%. En los 30 casos en los que en la citología se observaron frecuentes mitosis se obtuvo un Ki-67 medio de 26,30%.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XVII.

19.- Correlación entre GC y EG en cada uno de los sistemas de graduación citológica (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

Utilizando el sistema de graduación citológica de Fisher, de los 77 casos GC1, 55 (71,43%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 22 (28,57%) sí. De estos, 17 casos (22,08%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 5 (6,44%) más de 3. De los 164 casos GC2, 75 (45,74%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 89 (53,61%) sí. De estos, 39 casos (23,78%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 50 (30,49%) más de 3. De los 125 casos GC3, 60 (48%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 65 (52%) sí. De estos 27 (21,60%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 38 (30,40%) más de 3.

Utilizando el sistema de graduación citológica de Robinson, de los 67 casos GC1, 48 (71,64%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 19 (28,36%) sí. De estos 16 (23,88%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 3 (4,48%) más de 3. De los 166 casos GC2, 77 (46,38%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 89 (53,61%) sí. De estos 37 (22,29%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 52 (31,33%) más de 3. De los 133 casos GC3, 65 (48,87%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 68 (57,73%) sí. De estos 30 casos (22,56%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 38 (28,57%) más de 3.

Utilizando el sistema de graduación citológica de Jayaram modificado, de los 80 casos GC1, 55 (68,75%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 25 (31,25%) sí. De estos, 17 casos (21,25%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 8 (10%) más de 3. De los 171 casos GC2, 80 (46,78%) no

mostraron ganglios axilares metastáticos y 91 (53,22%) sí. De estos 41 (23,98%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 50 (29,24%) más de 3. De los 115 casos GC3, 55 casos (47,83%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 60 (52,77%) sí. De estos, 25 casos (21,74%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 35 (30,43%) más de 3.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XVIII.

20.- Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC en cada uno de los sistemas de valoración (Fisher, Robinson y Jayaram modificado):

a.- Sistema de valoración de Fisher (anisocariosis, cromatina, nucleolo, mitosis y tamaño nuclear):

De los 189 casos sin metástasis ganglionares axilares, 38 casos (20,11%) mostraron anisocariosis leve, 84 (44,44%) moderada y 67 (35,45%) severa. 22 casos (11,64%) mostraron cromatina fina, 121 (64,02%) gruesa y regular y 46 (24,34%) irregular. El nucleolo estuvo ausente en 89 casos (47,09%), fue evidente en 72 (38,10%) y 28 casos (14,81%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. 112 casos (59,26%) no mostraron mitosis, 61 (32,28%) mostraron escasas mitosis y 16 (8,47%) frecuentes mitosis. El núcleo fue pequeño en 29 casos (15,34%), en 121 (64,02%) de tamaño moderado y en 39 (20,63%) grande.

De los 84 casos con 3 o menos ganglios axilares metastáticos, 12 casos (14,29%) mostraron anisocariosis leve, 41 (48,81%) moderada y 31 (36,90%) severa. La cromatina fue fina en 3 casos (3,58%), gruesa y regular en 49 (58,33%) e irregular en 32 (38,10%). El nucleolo estuvo ausente en 34 casos (40,48%), fue evidente en 34 (40,48%) y 16 casos (19,05%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. En 56 casos (66,67%) no se observaron mitosis, 18 (21,43%) mostraron escasas mitosis y 10 (11,90%) frecuentes mitosis. El núcleo fue pequeño en 7 casos (8,33%), de moderado tamaño en 60 (71,43%) y grande en 17 (20,24%).

De los 93 casos con más de 3 ganglios axilares metastáticos, 1 (1,07%) mostró anisocariosis leve, 43 (46,24%) moderada y 49 (52,69%) severa. La

cromatina fue fina en 1 caso (1,07%), regular y grumosa en 64 (68,82%) e irregular en 28 (30,11%). El nucleolo estuvo ausente en 37 casos (39,78%), fue evidente en 44 (47,31%) y 12 casos (12,90%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. 50 casos (53,76%) no mostraron mitosis, 33 (35,48%) mostraron escasas mitosis y 10 (10,75%) frecuentes mitosis. El núcleo fue pequeño en 2 casos (2,15%), de moderado tamaño en 67 (71,04%) y grande en 24 (25,81%).

b.- Sistema de valoración de Robinson (anisocariosis, cromatina, nucleolo, mitosis y tamaño nuclear):

De los 189 casos sin metástasis ganglionar axilar, 48 casos (25,39%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 86 (45,50%) moderada y 55 (29,10%) escasa. 34 casos (17,99%) mostraron núcleo pequeño, 121 (64,02%) de moderado tamaño y 34 (17,99%) grande. La anisocariosis fue leve en 53 casos (28,04%), moderada en 83 (43,92%) y severa en 53 (28,04%). El nucleolo estuvo ausente en 103 casos (54,50%), fue evidente en 64 (33,86%) y 22 casos (11,64%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 35 casos (18,52%), algo irregular en 111 (58,73%) e irregular en 43 (22,75%). 20 casos (10,58%) mostraron cromatina fina, 133 (70,37%) grumosa y regular y 31 (26,40%) irregular.

De los 84 casos con 3 o menos ganglios axilares metastásicos, 12 (14,29 %) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 40 (47,61%) moderada y 32 (38,10%) escasa. 4 casos (4,76%) mostraron núcleo pequeño, 46 (54,76%) de moderado tamaño y 34 (40,48%) grande. 15 casos (17,86%) mostraron anisocariosis leve, 43 (51,19%) moderada y 26 (30,95%) severa. El nucleolo estuvo ausente en 42 casos (50%), fue evidente en 26 (30,95%) y 16 casos (19,04%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 13 casos (15,48%), algo irregular en 51 (60,71%) e irregular en 20 (23,81%). La cromatina fue fina en 11 casos (13,10%), grumosa y regular en 52 (61,90%) e irregular en 21 (25%).

De los 93 casos con más de 3 ganglios axilares metastásicos, 11 (11,83%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 43 (46,24%) moderada y 39 (41,94%) escasa. 2 casos (2,15%) mostraron núcleo pequeño, 58 (62,37%) de

moderado tamaño y 33 (35,48%) grande. 2 casos (2,75%) mostraron anisocariosis leve, 59 (63,44%) moderada y 32 (34,41%) severa. El nucleolo estuvo ausente en 45 casos (48,39%), fue evidente en 37 (39,78%) y 11 (11,83%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 2 casos (2,75%), algo irregular en 58 (62,37%) e irregular en 33 (35,48%). Ningún caso (0%) mostró cromatina fina, 63 (67,74%) regular y grumosa y 30 (32,26%) irregular.

c.- Sistema de valoración de Jayaram modificado (agrupamiento, tamaño nuclear, anisocariosis, nucleolo y borde nuclear):

En los 189 casos sin metástasis ganglionares axilares, 32 casos (16,93%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 92 (48,68%) moderada y 65 (34,39%) escasa. 29 casos (15,34%) mostraron núcleo pequeño, 129 (68,25%) tamaño moderado y 31 (16,40%) grande. La anisocariosis fue leve en 45 casos (23,81%), moderada en 90 (47,62%) y severa en 54 (28,57%). El nucleolo estuvo ausente en 87 casos (46,03%), fue evidente en 75 (39,68%) y 27 (14,29%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 32 casos (16,93%), algo irregular en 117 (67,90%) e irregular en 40 (21,16%). 119 casos (62,96%) no mostraron mitosis, 59 (31,21%) escasas y 11 (5,82%) numerosas.

En los 84 casos con 3 o menos ganglios axilares metastásicos. 11 (13,10%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 35 (41,67%) moderada y 38 (45,24%) escasa. 7 casos (8,33%) mostraron núcleo pequeño, 59 (70,24%) moderado tamaño y 18 (21,43%) grande. La anisocariosis fue leve en 13 casos (15,48%), moderada en 42 (50%) y severa en 29 (34,52%). El nucleolo estuvo ausente en 34 casos (40,48%), fue evidente en 37 (44,04%) y 13 casos (15,48%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 13 casos (15,48%), algo irregular en 51 (60,71%) e irregular en 20 (23,81%). 54 casos (64,29%) no mostraron mitosis, 21 (25%) escasas y 9 (10,71%) numerosas.

En los 93 casos con más de 3 ganglios axilares metastásicos, 7 casos (7,53%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 41 (44,09%) moderada y 45 (48,39%) escasa. 2 casos (2,15%) mostraron núcleo pequeño, 71 (76,34%)

moderado tamaño y 20 (21,50%) grande. La anisocariosis fue leve en 7 casos (7,53%), moderada en 43 (46,24%) y severa en 43 (46,24%). El nucleolo estuvo ausente en 33 casos (35,48%), fue evidente en 44 (47,31%) y 16 casos (17,20%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 3 casos (3,23%), algo irregular en 59 (63,44%) e irregular en 31 (33,33%). 51 (54,84%) casos no mostraron mitosis, 30 (32,26%) escasas y 12 (12,90%) numerosas.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XIX.

21.- Correlación entre EG y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm):

En los 189 casos con ganglios negativos se obtuvo un Am de 1744,61, un Pm de 1482,67, un Dm de 470,89 y un Fm de 92,55.

En los 177 casos con ganglios metastásicos se obtuvo un Am de 1775,48, un Pm de 1511,66, un Dm de 476,49 y un Fm de 92,68.

En los 84 casos con 3 o menos ganglios afectados se obtuvo un Am de 1807,44, un Pm de 1520,09, un Dm de 480,92 y un Fm de 92,6.

En los 93 casos con más de 3 ganglios afectados se obtuvo un Am de 1743,52, un Pm de 1503,24, un Dm de 472,06 y un Fm de 92,76.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XX.

22.- Correlación entre EG y expresión inmunohistoquímica:

De los 349 casos con estudio inmunohistoquímico, 184 (52,72%) mostraron ganglios negativos. De estos, 148 (80,43%) expresaron RE y 36 (19,56%) no. 90 (48,91%) expresaron p53 y 94 (51,09%) no. 50 (22,17%) expresaron c-erb2 y 134 (72,83%) no. El Ki-67 obtenido en este grupo de casos fue de 18,94 %.

De los 349 casos con estudio inmunohistoquímico, 165 (47,27%) mostraron ganglios metastásicos. De estos 137 (83,03%) expresaron RE y 28 (16,97%) no. 93 (56,36%) expresaron p53 y 72 (43,64%) no. 75 (45,45%) expresaron c-erb2 y 90 (54,55%) no. El Ki-67 obtenido en este grupo de casos fue de 20,02%.

De los 79 casos con 3 o menos ganglios afectados 63 (79,75%) expresaron RE y 16 (20,25%) no. 46 (58,23%) expresaron p53 y 33 (41,77%) no. 29 (36,71%)

expresaron c-erb2 y 50 (63,29%) no. El Ki-67 obtenido en este grupo de casos fue de 19,92%

De los 86 casos con más de 3 ganglios metastáticos, 74 (86,05%) expresaron RE y 12 (14,63%) no. 47 (54,65%) expresaron p53 y 39 (45,35%) no. 46 (53,49%) expresaron c-erb2 y 40 (46,51%) no. El Ki-67 obtenido en este grupo de casos fue de 20,12.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXI.

23.- Correlación entre valores morfométricos y expresión inmunohistoquímica:

En los 285 casos que expresaron RE se obtuvo un Am de 1719,90 con un rango entre 598,70 y 4375,10, un Pm de 1485,06 con un rango entre 890,80 y 2756,60, un Dm de 468,42 con un rango entre 258,80 y 763,60 y un Fm de 92,73 con un rango entre 88,80 y 95.

En los 64 casos que no expresaron RE se obtuvo un Am de 1960,13 con un rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1557,36 con un rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 497,06 con un rango entre 245 y 850,40 y un Fm 92,15 con un rango entre 64,70 y 94,80.

En los 183 casos que expresaron p53 se obtuvo un Am de 1813,74 con un rango entre 598,70 y 3227,70, un Pm de 1527,08 con un rango entre 912,90 y 2756,60, un Dm de 479,40 con un rango entre 258,80 y 649 y un Fm de 92,81 con un rango entre 89,10 y 94,90.

En los 166 casos que no expresaron p53 se obtuvo un Am de 1709,07 con un rango ente 440,80 y 5709,30, un Pm de 1466,61 con un rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 467,59 con un rango entre 245 y 859,40 y un Fm de 92,42 con un rango entre 64,70 y 95.

En los 112 casos con expresión positiva de c-erb2 se obtuvo un Am de 1878,74 con un rango entre 778,30 y 4375,10, un Pm de 1561,03 con un rango entre 1010,40 y 2756,60, un Dm 489,36 con un rango entre 258,80 y 763,80 y Fm de 92,68 con un rango entre 89,10 y 94,80

En los 237 casos sin expresión de c-erb2 se obtuvo un Am de 1709,70 con un rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1468,68 con un rango entre 767,70 y

2724,30, un Dm de 466,26 con un rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,60 con un rango entre 64,70 y 95.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXII.

24.- Sistema de graduación citológica de Fisher:

a.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfológicos que definen el GC (anisocariosis, cromatina, tamaño nuclear, nucleolo, y número de mitosis):

De los 51 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GHI y GC1, 34 (66,67%) mostraron anisocariosis leve, 17 (33,33%) moderada y ninguno (0%) severa. 27 casos (52,94%) mostraron cromatina fina, 24 (47,06%) gruesa y regular y ninguno (0%) irregular. En 43 (84,31%) no se evidenció nucleolo, en 8 (15,69%) fue evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolos múltiples. 49 casos (96,08%) no mostraron mitosis, 2 (3,92%) mostraron mitosis aisladas y ninguno (0%) mostró mitosis frecuentes. El núcleo fue pequeño en 28 casos (54,90%), moderado en 23 casos (45,10%) y ningún caso (0%) grande.

De los 146 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GHII y GC2, 11 (7,53%) mostraron anisocariosis leve, 101 (69,18%) moderada y 34 (23,28%) severa. La cromatina fue fina en 3 casos (2,05%), gruesa y regular en 117 (80,14%) e irregular en 26 (17,81%). No se evidenció nucleolo en 57 casos (39,04%), fue evidente en 76 (52,05%) y 13 (8,90%) mostraron macronucleolo o nucleolos múltiples. 108 casos (73,97%) no mostraron mitosis, 37 (25,34%) mostraron escasas y ninguno (0%) mostró mitosis frecuentes. El núcleo fue pequeño en 5 casos (3,42%), moderado en 132 (90,41%) y grande en 9 (6,16%).

De los 114 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GHIII y GC3, ningún caso (0%) mostró anisocariosis leve, 20 (17,54%) moderada y 94 (82,46%) severa. Ningún caso (0%) mostró cromatina fina, 56 (49,12%) gruesa y regular y 58 (50,88%) irregular. En 30 casos (26,32%) no se evidenció nucleolo, en 49 (42,98%) fue evidente y 35 (30,70%) mostraron macronucleolo o nucleolos múltiples. En 22 casos (19,30%) no se observaron

mitosis, 62 (54,39%) mostraron escasas mitosis y en 30 (26,32%) fueron numerosas. El núcleo fue pequeño en 1 caso (0,88%), moderado en 54 (47,37%) y grande en 59 (51,75%).

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXIII.

b.- Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC (anisocariosis, cromatina, nucleolo, número de mitosis y tamaño nuclear) cuando GH y GC son coincidentes:

De los 155 casos sin metastasis ganglionar axilar, 29 (18,71%) mostraron anisocariosis leve, 69 (44,52%) moderada y 57 (36,77%) severa. La cromatina fue fina en 19 casos (12,26%), regular y gruesa en 95 (61,29%) e irregular en 41 (26,45%). El nucleolo estuvo ausente en 64 casos (41,29%), fue evidente en 67 (43,23%) y 24 casos (15,48%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. 87 casos (56,13%) no mostraron mitosis, 53 (34,19%) mostraron escasas mitosis y 15 casos (9,67%) mostraron frecuentes mitosis. 24 casos (15,48%) mostraron núcleos pequeños, 96 (61,94%) de tamaño moderado y 35 (22,58%) grande.

De los 71 casos con 3 o menos ganglios axilares metastásicos, 10 (14,08%) mostraron anisocariosis leve, 35 (49,29%) moderada y 26 (36,63%) severa. La cromatina fue fina en 11 casos (15,49%), gruesa y regular en 41 (57,75%) e irregular en 22 (30,99%). El nucleolo estuvo ausente en 26 casos (36,62%), fue evidente en 32 (45,07%) y 13 casos (18,31%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. En 47 casos (66,20%) no se observaron mitosis, 14 (19,72%) mostraron escasas mitosis y 10 (14,08%) mostraron frecuentes mitosis. El núcleo fue pequeño en 6 casos (8,45%), de moderado tamaño en 48 (67,61%) y grande en 17 (23,94%).

De los 85 casos con más de 3 ganglios axilares metastásicos, 1 caso (1,17%) mostró anisocariosis leve, 39 (45,88%) moderada y 45 (52,94%) severa. La cromatina fue fina en 1 caso (1,17%), gruesa y regular en 59 (69,41%) e irregular en 25 (29,42%). El nucleolo estuvo ausente en 32 casos (37,65%), fue evidente en 43 (50,59%) y 10 (11,76%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. En 42 casos (49,41%) no se observaron mitosis, 33 (38,82%) mostraron escasas mitosis y 10 (11,76%) mostraron frecuentes mitosis. El

núcleo fue pequeño en 1 caso (1,17%), de moderado tamaño en 63 (74,12%) y grande en 21 (24,71%).

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXIV.

c.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm):

En los 51 casos en los que se estableció adecuada correlación entre GHI y GC1, se obtuvo un Am de 1159,32 con rango entre 440,80 y 2146,10, un Pm de 1221,87 con rango entre 767,70 y 1669,70, un Dm de 387,15 con rango entre 245 y 550,90 y un Fm de 92,27 con rango entre 88,80 y 94.

En los 146 casos en los que se estableció adecuada correlación entre GHII y GC 2, se obtuvo un Am de 1700,80 con rango entre 778,30 y 3447,90, un Pm de 1476,51 con rango entre 1010,40 y 2107,70, un Dm de 468,85 con rango entre 329,90 y 671 y un Fm de 92,79 con rango entre 90,20 y 95.

En los 114 casos en los que se estableció adecuada correlación entre GHIII y GC3, se obtuvo un Am de 2152,85 con rango entre 1133,60 y 5709,30, un Pm de 1666,41 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 524,90 con rango entre 343,60 y 850,40 y un Fm de 92,45 con rango entre 64,70 y 94,80.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXV.

d.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm, Fm) cuando GH y GC son coincidentes:

En los 30 casos que mostraron núcleo pequeño en la citología se obtuvo un Am de 1078,25 con rango entre 440,80 y 1838,70, un Pm de 1184,35 con rango entre 767,70 y 1537,90, un Dm de 374,15 con rango entre 245 y 496,50 y un Fm de 92,28 con rango entre 88,80 y 94,40.

En los 210 casos que mostraron núcleo de tamaño moderado en la citología se obtuvo un Am de 1757,90 con rango entre 601 y 4375,10, un Pm de 1505,97 con rango entre 890,80 y 2756,60, un Dm de 475,89 con rango entre 278,70 y 763,60 y un Fm de 92,64 con rango entre 64,70 y 95.

En los 71 casos que mostraron núcleo grande en la citología se obtuvo un Am de 2131,83 con rango entre 1025,10 y 5709,30, un Pm de 1634,81 con rango entre 1083,70 y 2724,30, un Dm de 519,35 con rango entre 343,60 y 859,40 y un Fm de 92,50 con rango entre 90,40 y 94,90.

En los 40 casos con anisocariosis leve en la citología se obtuvo un Am de 1140,53 con rango entre 598,70 y 2146,10, un Pm de 1211,97 con rango entre 890,80 y 1669,70, un Dm de 384,16 con rango entre 278,70 y 550,90 y un Fm de 92,44 con rango entre 88,90 y 94,90.

En los 146 casos con anisocariosis moderada en la citología se obtuvo un Am de 1615,42 con rango entre 440,80 y 349,70, un Pm de 1440,16 con rango entre 767,70 y 2756,60, un Dm de 457,13 con rango entre 245 y 629,70 y un Fm de 92,63 con rango entre 89,10 y 94,60.

En los 125 casos con anisocariosis severa en la citología se obtuvo un Am de 2155,16 con rango entre 1126,80 y 5709,30, un Pm de 1667,24 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 525,96 con rango entre 343,60 y 850,40 y un Fm de 92,53 con rango entre 64,70 y 94,80.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXVI.

e.- Correlación entre número de mitosis en citología y Ki-67 en GH y GC coincidentes:

En los 169 casos que no mostraron mitosis en la citología se obtuvo un Ki-67 de 13,43%.

En los 99 casos con escasas mitosis en la citología se obtuvo un Ki-67 de 26,46%.

En los 29 casos con frecuentes mitosis en la citología se obtuvo un Ki-67 de 31,03%.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXVII.

f.- Correlación entre número de mitosis en citología e IMH cuando GC y GH son coincidentes:

De los 141 casos con IMH1, 133 (94,33%) no mostraron mitosis, 8 (5,67%) mostraron escasas mitosis y ningún caso (0%) mostró frecuentes mitosis.

De los 81 casos con IMH2, 33 (40,74%) no mostraron mitosis, 47 (58,02%) mostraron escasas mitosis y 1 (0,01%) mostró frecuentes mitosis.

De los 89 casos con IMH3, 10 (11,24%) no mostraron mitosis, 47 (52,02%) mostraron escasas mitosis y 32 (35,95%) mostraron frecuentes mitosis.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXVIII.

g.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y GCH cuando GH y GC son coincidentes:

De los 51 casos con GCH1, 36 (70,59%) mostraron anisocariosis leve, 15 (29,41%) moderada y ninguno (0%) severa ; en casos 30 (58,82%) la cromatina fue fina, en 21 (41,18%) regular y grumosa y en ninguno (0%) irregular ; en 41 casos (80,39%) el nucleolo estuvo ausente, en 10 (19,60%) fue evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple ; 29 casos (56,86%) mostraron núcleo pequeño, 22 (43,14%) moderado y ninguno (0%) grande.

De los 145 casos con GCH2, 4 (2,76%) mostraron anisocariosis leve, 117 (80,69%) moderada y 24 (16,55%) severa ; 1 caso (0,68%) mostró cromatina fina, 123 (84,83%) regular y grumosa y 21 (14,48%) irregular ; en 50 casos (34,48%) el nucleolo estuvo ausente, en 91 (62,76%) fue evidente y 4 (2,76%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple : 1 caso (0,68%) mostró núcleo pequeño, 138 (95,17%) moderado y 6 (4,14%) grande.

De los 115 casos con GCH3, ningún caso (0%) mostró anisocariosis leve, 16 (13,91%) moderada y 99 (86,09%) severa ; ningún caso (0%) mostró cromatina fina, 53 (46,09%) regular y grumosa y 62 (53,91%) irregular ; en 31 casos (26,96%) el nucleolo estuvo ausente, en 44 casos (38,26%) evidente, y 40 (34,78%) mostraron macronucleolo o nucleolo evidente ; ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 49 (42,61%) moderado y 66 (57,39%) grande.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXIX.

h.- Correlación entre GH y GC coincidentes y EG:

De los 51 casos con GC1 y GH I, 37 casos (72,54%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 14 (27,45%) sí. De estos, 13 casos (25,49%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 1 (1,96%) más de 3.

De los 145 casos con GC2 y GH II, 63 (43,44%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 82 (56,55%) sí. De estos, 34 casos (23,44%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 48 (33,10%) más de 3.

De los 115 casos con GC3 y GH III, 55 casos (48,64%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 60 (52,17%) sí. De estos, 24 casos (25,26%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 36 (37,89%) más de 3.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXX.

i.- Correlación entre GH y GC coincidentes y expresión inmunohistoquímica:

De los 52 casos (17,51%) con GC1 y GH I, 4 (7,69%) no expresaron RE y 48 (92,31%) sí. 31 (59,62%) no expresaron p53 y 21 (40,38%) sí. 41 (78,85%) no expresaron c-erb2 y 11 (21,15%) sí.

De los 138 casos con GC2 y GH II, 14 (10,14%) no expresaron RE y 124 (89,86%) sí. 62 (44,93%) no expresaron p53 y 76 (55,07%) sí. 98 (71,01%) no expresaron c-erb2 y 40 (28,99%) sí.

De los 107 casos con GC 3 y GH III, 40 (37,38%) no expresaron RE y 67 (62,62%) sí. 44 (41,12%) no expresaron p53 y 63 (58,88%) sí. 57 (53,27%) no expresaron c-erb2 y 50 (46,73%) sí.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXXI.

j.- Correlación entre parámetros morfométricos y expresión inmunohistoquímica cuando GH y GC son coincidentes:

En los 239 casos que expresaron RE se obtuvo un Am de 1731,20 con rango entre 598,70 y 4375,10, un Pm de 1490,40 con rango entre 890,80 y 2756,60, un Dm de 470 con rango entre 278,70 y 763,60 y un Fm de 92,70 con rango entre 88,80 y 95.

En los 58 casos que no expresaron RE se obtuvo un Am de 1989 con rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1568 con rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 500,50 con rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,10 con rango entre 64,70 y 94,10.

En los 160 casos que expresaron p53 se obtuvo un Am de 1831,90 con rango entre 598,79 y 3227,70, un Pm de 1534,40 con rango entre 912,90 y 2756,60,

un Dm de 482,20 con rango entre 283,70 y 649 y un Fm de 92,80 con rango entre 89,10 y 94,90.

En los 137 casos que no expresaron p53 se obtuvo un Am de 1722,70 con rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1471,90 con rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 468,80 con rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,80 con rango entre 89,10 y 94,90.

En los 101 casos que expresaron c-erb2 se obtuvo un Am de 1907,40 con rango entre 778,30 y 4375,10, un Pm de 1573,50 con rango entre 1010,40 y 2756,60, un Dm de 494,90 con rango entre 329,90 y 763,60 y un Fm de 92,70 con rango entre 89,10 y 94,80.

En los 196 casos que no expresaron c-erb2 se obtuvo un Am de 1716,70 con rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1470,50 con rango entre 787,70 y 2724,30, un Dm de 466,30 con rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,50 con rango entre 64,70 y 95.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXXII.

25.- Sistema de graduación citológica de Robinson:

a.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfológicos que determinan el GC (agrupamiento, anisocariosis, tamaño nuclear, nucleolo, borde nuclear y cromatina):

De los 50 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH I y GC1, 37 (74%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 9 (18%) moderada y 4 (8%) escasa. El núcleo fue pequeño en 31 casos (62%), de moderado tamaño en 19 (38%) y ninguno (0%) grande. 45 casos (90%) mostraron anisocariosis leve, 5 (10%) moderada y ninguno (0%) severa. El nucleolo estuvo ausente en 47 casos (94%), evidente en 3 (6%) y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 34 casos (68%), algo irregular en 16 (32%) y ninguno (0%) mostró borde irregular. La cromatina fue fina en 23 casos (46%), gruesa y regular en 27 (54%) e irregular en ninguno (0%).

De los 144 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH II y GC 2, 25 (17,36%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 102

(70,83%), moderada y 17 (11,80%) escasa. El núcleo fue pequeño en 4 casos (2,78%), de moderado tamaño en 136 (94,44%) y grande en 4 (2,78%). 13 casos (9,02%) mostraron anisocariosis leve, 126 (87,5%) moderada y 5 (3,47%) severa. 83 casos (57,63%) no mostraron nucleolo, en 61 (42,36%) fue evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolos múltiples. El borde nuclear fue liso en 6 casos (4,17%), algo irregular en 120 (83,23%) e irregular en 18 (12,5%). La cromatina fue fina en 3 casos (2,08%), grumosa y regular en 126 (87,50%) e irregular en 15 (10,41%).

De los 111 casos en los que se estableció la correlación adecuada entre GH III y GC3, 1 (0,90%) mostró marcada tendencia al agrupamiento, 9 (8,11%) moderada y 91(81,98%) escasa. Ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 55 (49,55%) moderado y 56 (50,45%) grande. Ningún caso (0%) mostró anisocariosis leve, 34 (30,63%) moderada y 77 (69,37%) severa. El nucleolo no fue visible en 29 casos (26,13%), evidente en 45 (40,54%) y 37 (33,33%) mostraron macronucleolo o nucleolos múltiples. Ningún caso (0%) mostró borde nuclear liso, 41 (36,94%) algo irregular y 70 (63,06%) irregular. Ningún caso (0%) mostró cromatina fina, 49 (44,14%) grumosa y regular y 62 (55,86%) irregular.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXIII.

b.- Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC (agrupamiento, anisocariosis, tamaño nuclear, nucleolo y cromatina) cuando GC y GH son coincidentes:

En los 163 casos sin metástasis ganglionar axilar 41(25,15%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 71 (43,56%) moderada y 51 (31,29%) escaso. 29 casos (17,79%) mostraron núcleo pequeño, 103 (63,19%) de tamaño moderado y 31 (19,02%) grande. La anisocariosis fue leve en 44 casos (26,99%), moderada en 73 (44,78%) y severa en 46 (28,22%). El nucleolo estuvo ausente en 87 casos (53,37%), fue evidente en 56 (34,35%) y 20 (12,27%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 32 casos (19,63%), algo irregular en 93 (57,06%) e irregular en 38

(23,31%). La cromatina fue fina en 17 casos (10,43%), regular y gruesa en 113 (69,32%) e irregular en 33 (20,25%).

En los 65 casos con 3 o menos ganglios axilares metastásicos, 10 (15,38%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 30 (46,15%) moderada y 25 (38,46%) escasa. 4 casos (6,15%) mostraron núcleo pequeño, 46 (70,76%) tamaño moderado y 15 (23,08%) grande. La anisocariosis fue leve en 10 casos (15,38%), moderada en 35 (53,85%) y severa en 20 (30,77%). El nucleolo estuvo ausente en 34 casos (52,31%), fue evidente en 19 (29,23%) y 12 (18,46%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde fue liso en 9 casos (13,85%), algo irregular en 39 (60%) e irregular en 17 (26,15%). La cromatina fue fina en 9 casos (13,85%), regular y gruesa en 37 (56,92%) e irregular en 19 (29,23%).

En los 77 casos con más de 3 ganglios axilares metastásicos, 11 (14,28%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 37 (48,05%) moderada y 29 (37,66%) escasa. 2 casos (2,60%) mostraron núcleo pequeño, 58 (75,32%) tamaño moderado y 17 (22,08%) grande. 3 casos (3,90%) mostraron anisocariosis leve, 48 (62,34%) moderada y 26 (33,77%) severa. El nucleolo estuvo ausente en 40 casos (51,95%), fue evidente en 29 (37,66%) y 8 (10,39%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde fue liso en 2 casos (2,60%), algo irregular en 50 (64,94%) e irregular en 25 (32,47%). La cromatina fue fina en 1 caso (1,30%), gruesa y regular en 53 (68,83%) e irregular en 23 (29,87%).

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXIV.

c.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm):

En los 50 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH I y GC1, se obtuvo un Am de 1145,08 con rango entre 440,08 y 2146,10, un Pm de 1217,07 con rango entre 767,70 y 1669,70, un Dm de 385,45 con rango entre 245 y 550,90 y un Fm de 92,39 con rango entre 88,80 y 94,40).

En los 144 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH II y GC2, se obtuvo un Am de 1670,92 con rango entre 778,30 y 3169,90, un Pm

de 1461,83 con rango entre 1010,40 y 2018,30, un Dm de 464,30 con rango entre 329,90 y 635,90 y un Fm de 92,81 con rango entre 90,20 y 95.

En los 111 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH III y GC 3, se obtuvo un Am de 2177,82 con rango entre 1133,60 y 5709,30, un Pm de 1677,50 con rango entre 1087,70 y 2756,60, un Dm de 527,83 con rango entre 343,60 y 850,40 y un Fm de 92,46 con rango entre 64,70 y 94,80.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXV.

d.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm):

En los 35 casos que mostraron núcleo pequeño en la citología se obtuvo un Am de 1185,26 con rango entre 440,80 y 2373, un Pm de 1235,06 con rango entre 767,70 y 1719,10, un Dm de 389,39 con rango entre 245 y 549,40 y un Fm de 92,45 con rango entre 88,80 y 99,80.

En los 210 casos que mostraron núcleo de tamaño moderado en la citología se obtuvo un Am de 1722,29 con rango entre 601 y 3156,60, un Pm de 1483,67 con rango entre 890,80 y 2756,60, un Dm de 470,12 con rango entre 278,70 y 639,50 y un Fm de 92,66 con rango entre 64,70 y 94,90.

En los 60 casos que mostraron núcleo grande en la citología se obtuvo un Am de 2273,98 con rango entre 1025,10 y 3227,70, un Pm de 1712,69 con rango entre 1175,40 y 2756,60, un Dm de 539,44 con rango entre 379,30 y 649 y un Fm de 92,55 con rango entre 90,40 y 95.

En los 57 casos que mostraron anisocariosis citológica leve se obtuvo un Am de 1276,62 con rango entre 598,70 y 2373, un Pm de 1280,73 con rango entre 890,80 y 1719,10, un Dm de 405,01 con rango entre 278,70 y 550,90 y un Fm de 92,48 con rango entre 88,80 y 94,90.

En los 159 casos que mostraron anisocariosis citológica moderada se obtuvo un Am de 1725,40 con rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1490,55 con rango entre 767,70 y 2756,60, un Dm de 469,84 con rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,73 con rango entre 89,10 y 95.

En los 89 casos que mostraron anisocariosis citológica severa se obtuvo un Am de 2162,90 con rango entre 1126,80 y 4375,10, un Pm de 1657,97 con rango

entre 1083,70 y 2398,50, un Dm de 527,31 con rango entre 343,60 y 763,60 y un Fm de 92,47 con rango entre 64,70 y 94,80.

En los 41 casos con borde nuclear liso citológico se obtuvo un Am de 1271,31 con rango entre 440,80 y 3169,90, un Pm de 1267,38 con rango entre 767,70 y 2018,30, un Dm de 400,67 con rango entre 245 y 635,90 y un Fm de 92,49 con rango entre 88,80 y 94,80.

En los 187 casos con borde nuclear algo irregular citológico se obtuvo un Am de 1717,12 con rango entre 778,30 y 5709,30, un Pm de 1477,30 con rango entre 1010,40 y 2724,30, un Dm de 469,29 con rango entre 321,40 y 850,40 y un Fm de 92,76 con rango entre 89,10 y 95.

En los 77 casos con borde nuclear irregular citológico se obtuvo un Am de 2160,78 con rango entre 1144,90 y 4545,10, un Pm de 1679,76 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 526,45 con rango entre 343,60 y 775,20 y un Fm de 92,33 con rango entre 64,70 y 94,80.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXVI.

e.-Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y GCH cuando GH y GC son coincidentes:

De los 52 casos con GCH I 44 casos (84,62%) mostraron anisocariosis leve, 8 (15,38%) moderada y ninguno 0 (0%) severa; 20 (38,46%) mostraron cromatina fina, 32 (61,54%) gruesa y regular y ninguno (0%) irregular; en 48 casos (92,31%) el nucleolo estuvo ausente, en 4 (6,69%) fue evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple; 32 casos (66,10%) mostraron borde nuclear liso, 20 (38,46%) algo irregular y ninguno (0%) irregular; 30 casos (57,69%) mostraron núcleo pequeño, 22 (42,31%) moderado y (0%) grande.

De los 142 casos con GCH2, 19 (13,38%) mostraron anisocariosis leve, 107 (75,35%) moderada y 16 (11,27%) severa; 3 casos (2,11%) mostraron cromatina fina, 129 (90,85%) gruesa y regular y 10 (7,04%) irregular; en 75 casos (52,82%) el nucleolo estuvo ausente, en 66 (46,89%) fue evidente y 1 (0,70%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple; 6 (4,23%) mostraron borde nuclear liso, 125 (80,03%) algo irregular y 11 (7,75%) irregular; 7 casos

(4,93%) mostraron núcleo pequeño, 128 (90,14%) moderado y 7 (4,93%) grande.

De los 111 casos con GCH3, ningún caso (0%) mostró anisocariosis leve, 30 (27,09%) moderada y 81 (72,97%) severa ; ningún caso (0%) mostró cromatina fina, 46 (41,44%) grumosa y regular y 65 (58,56%) irregular ; en 31 (27,93%) casos el nucleolo estuvo ausente, en 40 (36,04%) fue evidente y 40 (36,04%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple ; 1 casos (0,99%) mostró borde nuclear liso, 38 (34,23%) algo irregular y 73 (65,77%) irregular ; ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 59 (53,15%) moderado y 52 (46,85%) grande.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXIX.

f.- Correlación entre GH y GC coincidentes y EG:

En los 52 casos con GC1 y GH I, 37 casos (71,15%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 15 (28,85%) sí. De estos, 13 (25%) presentaron 3 o menos ganglios axilares afectados y 2 (3,85%) más de 3.

En los 142 casos con GC2 y GH II, 68 (47,89%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 74 (52,11%) sí. De estos 29 (20,42%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 45 (21,26%) más de 3.

En los 111 casos con GC3 y GH III, 54 (48,64%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 57 sí (51,35%). De estos 27 (47,36%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 30 (29,80%) más de 3.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXX.

g.-Correlación entre GH y GC coincidentes y expresión inmunohistoquímica:

De los casos con datos inmunohistoquímicos se estableció correlación adecuada entre GH y GC en 290 casos.

De los 50 casos con correlación adecuada entre GH I y GC 1, 46 (92%) expresaron RE y 4 (8%) no. 20 casos (40%) expresaron p53 y 30 (60%) no. 18 (36%) expresaron c-erb2 y 42 (84%) no.

De los 136 casos con correlación adecuada entre GH II y GC2, 120 (88,24%) expresaron RE y 16 (11,76%) no. 76 (55,88%) expresaron p53 y 60 (44,12%) no. 32 (23,53%) expresaron c-erb2 y 104(76,47%) no.

De los 104 casos son correlación adecuada entre GH III y GC3, 74 (71,15%) expresaron RE y 30 (28,85%) no. 41 (39,42%) expresaron p53 y 63 (60,58%) no. 73 (70,19%) expresaron c-erb2 y 31 (29,81%) no. Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXXI.

h.-Correlación entre parámetros morfométricos y expresión inmunohistoquímica cuando GH y GC son coincidentes:

En los 231 casos que expresaron RE se obtuvo un Am de 1714,10 con rango entre 598,70 y 4375,10, un Pm de 1483 con rango entre 890,80 y 2756,60, un Dm de 467,30 con rango entre 278,70 y 763,60 y un Fm de 92,80 con rango entre 88,80 y 95.

En los 59 casos que no expresaron RE se obtuvo un Am de 2006 con rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1573,90 con rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 502,50 con rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,10 con rango entre 64,70 y 94,80.

En los 164 casos que expresaron p53 se obtuvo un Am de 1837,40 con rango entre 598,70 y 3227,70, un Pm de 1537,10 con rango entre 912,90 y 2756,60, un Dm de 483,20 con rango entre 283,70 y 649 y un Fm de 92,80 con rango entre 89,10 y 94,90.

En los 126 casos que no expresaron p53 se obtuvo un Am de 1690,3 con rango entre 440,80 y 5709,30 un Pm de 1455,1 con rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 463,1 con rango entre 245,00 y 850,40 un Fm de 92,4 con rango entre 64,70 y 95.

En los 93 casos que expresaron c-erb2 se obtuvo un Am de 1904,10 con rango entre 778,30 y 4375,10, un Pm de 1573,60 con rango entre 1010,40 y 2756,60, un Dm de 493,80 con rango entre 329,90 y 763,60 y un Fm de 92,70 con rango entre 89,10 y 94,80.

En los 197 casos que no expresaron c-erb2 se obtuvo un Am de 1711,89 con rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1467,40 con rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 465,30 con rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,60 con rango entre 64,70 y 95.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXXII.

26.- Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado:

a .-Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfológicos que definen el GC (agrupamiento, tamaño nuclear, anisocariosis, borde nuclear, nucleolo y número de mitosis):

En los 55 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH I y GC1, 40 casos (72,73%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 15 (27,27%) moderada y ningún caso (0%) escasa. 45 (81,82%) mostraron núcleos pequeños, 10 casos (18,18%) tamaño moderado y ninguno (0%) grande. 45 (81,82%) casos mostraron anisocariosis leve, 10 (18,18%) moderada y ninguno (0%) severa. En 48 casos (87,27%) el nucleolo estuvo ausente, en 7 (12,73%) fue evidente y ninguno (0%) mostró macronucleolo o nucleolo múltiple. 45 casos (81,82%) mostraron borde nuclear liso, 10 casos (18,18%) algo irregular y ninguno (0%) irregular. 53 casos (96,36%) no mostraron mitosis, 2 (3,64%) mostraron escasas mitosis y ninguno (0%) mostró frecuentes mitosis.

En los 145 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH II y GC 2, 6 (4,14%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 105 (72,45%) moderada y 34 (23,45%) escasa. Ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 139 (95,86%) moderado tamaño y 6 (4,14%) grande. 3 casos (2,07%) mostraron anisocariosis leve, 115 (79,31%) moderada y 27 (18,62%) severa. En 72 casos (53,10%) el nucleolo estuvo ausente, en 71 (48,97%) fue evidente y 2 (1,38%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. En 2 casos (1,38%) el borde nuclear fue liso, en 129 (88,97%) algo irregular y en 14 (9,66%) irregular. 113 casos (77,93%) no mostraron mitosis, 32 (22,07%) mostraron escasas mitosis y ninguno (0%) mostró frecuentes mitosis.

En los 104 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH III y GC3, ningún caso (0%) mostró marcada tendencia al agrupamiento, 10 (9,62%) moderada y 94 (90,38%) escasa. Ningún caso (0%) mostró núcleos pequeños, 51 (49,05%) tamaño moderado y 53 (50,96%) grandes. Ningún caso (0%) mostró anisocariosis leve, 10 (9,62%) moderada y 94 (90,38%) severa. En 17 casos (16,35%) el nucleolo estuvo ausente, en 47 (45,19%) fue evidente y 40 (38,46%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. En ningún caso (0%) el

borde nuclear fue liso, en 40 (38,46%) fue algo irregular y en 64 (61,54%) irregular. 21 casos (20,19%) no mostraron mitosis, 56 (53,85%) algunas mitosis y 27 (25,96%) frecuentes mitosis.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXIII.

b.- Correlación entre EG y parámetros morfológicos que definen el GC (agrupamiento, tamaño nuclear, anisocariosis, nucleolo y borde nuclear) cuando GH y GC son coincidentes:

En los 157 casos sin metástasis ganglionar axilar, 29 casos (18,47%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 68 (43,31%) moderada y 60 (38,22%) escasa. 25 casos (15,92%) mostraron núcleo pequeño, 102 (64,97%) tamaño moderado y 30 (19,11%) grande. La anisocariosis fue leve en 35 casos (22,29%), en 71 (45,22%) moderada y en 51 (32,48%) severa. El nucleolo estuvo ausente en 66 casos (42,04%), fue evidente en 64 (40,76%) y 27 casos (17,20%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 28 casos (17,83%), algo irregular en 101 (64,33%) e irregular en 28 (17,83%). 101 casos (64,33%) no mostraron mitosis, 45 (28,66%) escasas y 11 (7,01%) numerosas.

En los 68 casos con 3 o menos ganglios axilares metastásicos, 11 (16,18%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 24 (35,29%) moderada y 33 (48,53%) escasa. 5 casos (7,35%) mostraron núcleo pequeño, 45 (66,18%) tamaño moderado y 18 (26,47%) grande. La anisocariosis fue leve en 10 casos (14,71%), en 33 (48,53%) moderada y en 25 (36,76%) severa. El nucleolo estuvo ausente en 27 casos (39,71%), fue evidente en 33 (48,53%) y 8 (11,76%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. El borde nuclear fue liso en 11 casos (16,18%), algo irregular en 41 (60,29%) e irregular en 16 (23,53%). En 46 casos (67,65%) no se observaron mitosis, en 15 (22,06%) escasas y en 7 (10,29%) frecuentes.

En los 79 casos con más de 3 ganglios axilares metastásicos, 6 (7,59%) mostraron marcada tendencia al agrupamiento, 35 (44,30%) moderada y 38 (48,10%) escasa. 1 caso (1,27%) mostró núcleo pequeño, 65 (82,28%) tamaño moderado y 13 (16,46%) grande. La anisocariosis fue leve en 3 casos (3,80%), moderada en 40 (50,63%) y severa en 36 (45,57%). El nucleolo estuvo ausente

en 27 casos (34,18%), fue evidente en 44 (55,70%) y 8 (10,13%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple. 1 caso (1,27%) mostró borde nuclear liso, 53 (67,09%) algo irregular y 25 (31,65%) irregular. 40 casos (50,63%) no mostraron mitosis, 30 (37,97%) escasas y 9 (11,39%) frecuentes.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXIV.

c.- Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm):

En los 55 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH I y GC1, se obtuvo un Am de 182,82 con rango entre 440,80 y 2146,10, un Pm de 1236,66 con rango entre 767,70 y 1669,70, un Dm de 392,17 con rango entre 245 y 550,90 y un Fm de 92,38 con rango entre 88,80 y 94,40.

En los 145 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH II y GC2, se obtuvo un Am de 1712,37 con rango entre 778,30 y 3447,90, un Pm de 1480,10 con rango entre 1010,40 y 2107,70, un Dm de 469,37 con rango entre 329,90 y 671 y un Fm de 92,93 con rango entre 89,90 y 95.

En los 104 casos en los que se estableció correlación adecuada entre GH III y GC3, se obtuvo un Am de 2200,60 con rango entre 1144,90 y 5709,30, un Pm de 1686 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 530,4 con rango entre 343,60 y 850,40 y un Fm de 92,45 con rango entre 89,90 y 95.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXV.

d.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y parámetros morfométricos (Am, Pm, Dm y Fm):

En los 31 casos que mostraron núcleo pequeño en la citología se obtuvo un Am de 1102,50 con rango entre 598,70 y 1838,70, un Pm de 1198,75 con rango entre 912,90 y 1537,90, un Dm de 377,27 con rango entre 283,70 y 496,30 y un Fm de 92,37 con rango entre 88,80 y 94,40.

En los 214 casos con núcleo de tamaño moderado en la citología se obtuvo un Am de 1742,23 con rango entre 440,80 y 3227,70, un Pm de 1489,15 con rango entre 767,70 y 2756,60, un Dm de 471,69 con rango entre 245 y 649 y un Fm de 92,22 con rango entre 64,70 y 94,90.

En los 59 casos con núcleo grande en la citología se obtuvo un Am de 2237,45 con rango entre 1126,80 y 5709,30, un Pm de 1686,80 con rango entre 1226,80 y 2724,30, un Dm de 534,23 con rango entre 379,90 y 850,40 y un Fm de 92,61 con rango entre 90,40 y 94,70.

En los 48 casos con anisocariosis leve citológica se obtuvo un Am de 1145,12 con rango entre 440,80 y 2146,10, un Pm de 1217,77 con rango entre 767,70 y 1669,70, un Dm de 386,52 con rango entre 245 y 550,90 y un Fm de 92,25 con rango entre 88,80 y 94,40.

En los 147 casos con anisocariosis moderada citológica se obtuvo un Am de 1700,98 con rango entre 778,30 y 4545,10, un Pm de 1476,15 con rango entre 1010,40 y 2398, un Dm de 468,29 con rango entre 328,40 y 775,20 y un Fm de 92,79 con rango entre 90,20 y 95.

En los 109 casos con anisocariosis severa citológica se obtuvo un Am de 2176,16 con rango entre 991,80 y 5709,30, un Pm de 1674,57 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 526,59 con rango entre 343,60 y 850,40 y un Fm de 92,52 con rango entre 64,70 y 94,60.

En los 40 casos que mostraron borde nuclear liso en la citología se obtuvo un Am de 1212,56 con rango entre 440,80 y 3169,90, un Pm de 1241,71 con rango entre 767,70 y 2018,30, un Dm de 393,08 con rango entre 245 y 635,90 y un Fm de 92,49 con rango entre 88,80 y 94,40.

En los 187 casos que mostraron borde nuclear algo irregular en la citología se obtuvo un Am de 1754,17 con rango entre 598,70 y 5709,30, un Pm de 1494,59 con rango entre 912,90 y 2724,30, un Dm de 474,41 con rango entre 283,70 y 850,40 y un Fm de 92,74 con rango entre 89,10 y 95.

En los 77 casos que mostraron borde irregular en la citología se obtuvo un Am de 2151,66 con rango entre 1144,90 y 4545,10, un Pm de 1672,96 con rango entre 1083,70 y 2756,60, un Dm de 524,05 con rango entre 343,60 y 775,20 y un Fm de 92,38 con rango entre 64,70 y 94,80.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXVI

e.- Correlación entre número de mitosis citológicas y Ki-67 cuando GH y GC coinciden:

En los 183 casos con ausencia de mitosis en la citología se obtuvo un Ki-67 medio de 15,37%.

En los 87 casos que mostraron algunas mitosis en la citología se obtuvo un Ki-67 medio de 26,57%.

En los 26 casos que mostraron frecuentes mitosis en la citología se obtuvo un Ki-67 medio de 34,62%.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXVII.

f.- Correlación entre número de mitosis citológicas e IMH cuando GH y GC coinciden:

De los 146 casos con IMH 1, 140 (95,89%) no mostraron mitosis, 6 (4,11%) mostraron mitosis ocasionales y ninguno (0%) mostró mitosis frecuentes.

De los 84 casos con IMH 2, 36 (42,86%) no mostraron mitosis, 47 (55,95%) mostraron mitosis ocasionales y 1 (0,01%) mostró mitosis frecuentes.

De los 74 casos con IMH 3, 11 (14,86%) no mostraron mitosis, 38 (51,35%) mostraron mitosis ocasionales y 25 (33,78%) mostraron mitosis frecuentes.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXVIII.

g.- Correlación entre parámetros nucleares citológicos (tamaño, anisocariosis y borde) y GCH cuando GC y GH son coincidentes:

De los 55 casos con GCH1, 11 casos (20%) mostraron anisocariosis leve, 44 (80%) moderada y ninguno (0%) severa ; en 46 casos (83,64%) no se observó nucleolo, en 9 (16,36%) fue evidente y ninguno mostró macronucleolo o nucleolo múltiple ; 40 casos (72,73%) mostraron borde nuclear liso, 15 (27,27%) algo irregular y ninguno (0%) irregular ; 33 casos (60%) mostraron núcleo pequeño, 22 (40%) moderado tamaño nuclear y ninguno (0%) grande.

De los 145 casos con GCH2, 10 casos (6,90%) mostraron anisocariosis leve, 117 (80,69%) moderada y 18 (12,41%) severa ; en 53 casos (36,55%) no se observó nucleolo, en 88 (60,69%) fue evidente y 4 (2,76%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple ; 6 casos (4,14%) mostraron borde nuclear liso, 128 (88,28%) algo irregular y 11 (7,59%) irregular ; En 27 casos (18,62%) mostró núcleo pequeño, 88 (60,69%) moderado tamaño nuclear y 30 (20,69%) grande.

De los 104 casos con GCH3, ningún caso (0%) mostró anisocariosis leve, 19 (18,27%) moderada y 85 (81,63%) severa ; en 23 casos (22,12%) no se observó nucleolo, en 45 (43,27%) fue evidente y 36 (34,62%) mostraron macronucleolo o nucleolo múltiple ; ningún caso (0%) mostró borde nuclear liso, 43 (41,35%) algo irregular y 61 (58,65%) irregular ; ningún caso (0%) mostró núcleo pequeño, 55 (52,89%) moderado tamaño y 49 (47,11%) grande. Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXIX

h.- Correlación entre GH y GC coincidentes y EG:

De los 55 casos con GC1 y GH I, 39 (70,91%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 16 (29,09%) sí. De estos, 13 casos (23,64%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 3 (5,45%) más de 3.

De los 145 casos con GC2 y GH II, 67 (46,21%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 78 (53,79%) sí. De estos 33 (22,76%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 45 (31,03%) más de 3.

De los 104 casos con GC3 y GH III, 51 (49,03%) no mostraron ganglios axilares metastáticos y 53 (50,96%) sí. De estos 22 (21,15%) mostraron 3 o menos ganglios axilares afectados y 31 (29,80%) más de 3.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXX.

i.- Correlación entre GH y GC coincidentes y expresión inmunohistoquímica:

En los 55 casos con GC y GH I, 4 (7,27%) no expresaron RE y 51 (92,73%) sí. 33 casos (60%) no expresaron p53 y 22 (40%) sí. 44 casos (80%) no expresaron c-erb2 y 11 (20%) sí.

En los 140 casos con GC y GH II, 15 casos (10,71%) no expresaron RE y 125 (89,29%) sí. 59 casos (42,14%) no expresaron p53 y 81 (57,86%) sí. 101 casos (72,14%) no expresaron c-erb2 y 39 (27,86%) sí.

En los 100 casos con GC y GH III, 40 casos (40%) no expresaron RE y 60 (60%) sí. 62 casos (62%) no expresaron p53 y 38 (38%) sí. 37 casos (37%) no expresaron c-erb2 y 63 (63%) sí.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla XXXI.

j.- Correlación entre parámetros morfométricos y expresión inmunohistoquímica cuando GH y GC son coincidentes:

En los 236 casos que expresaron RE se obtuvo un Am de 1698,20 con rango entre 598,70 y 3156,60, un Pm de 1471,60 con rango entre 890,80 y 2054,80, un Dm de 465,80 con rango entre 278,70 y 635,90 y un Fm de 92,70 con rango entre 88,80 y 94,70.

En los 59 casos que no expresaron RE se obtuvo un Am de 2012 con rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1579 con rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 503,90 con rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,70 con rango entre 88,80 y 94,70.

En los 165 casos que expresaron p53 se obtuvo un Am de 1834,80 con rango entre 598,70 y 3227,70, un Pm de 1535,50 con rango entre 912,90 y 2756,60, un Dm de 482,60 con rango entre 283,70 y 649 y un Fm de 92,90 con rango entre 89,80 y 94,90.

En los 130 casos que no expresaron p53 se obtuvo un Am de 1726,40 con rango entre 440,80 y 5709,30, un Pm de 1472 con rango entre 767,70 y 2724,30, un Dm de 468,50 con rango entre 245 y 850,40 y un Fm de 92,30 con rango entre 64,70 y 95.

En los 97 casos que expresaron c-erb2 se obtuvo un Am de 1925,60 con rango entre 778,30 y 4375,10, un Pm de 1581,10 con rango entre 1010,40 y 2756,60, un Dm de 497,10 con rango entre 329,90 y 763,60 y un Fm de 92,80 con rango entre 90,40 y 94,80.

En los 198 casos que no expresaron c-erb2 se obtuvo un Am de 1719,70 con rango entre 440,80 y 4545,10, un Pm de 1471,90 con rango entre 767,70 y 2398, un Dm de 466,4 con rango entre 245 y 775,20 y un Fm de 92,60 con rango entre 64,70 y 94,40.

Estos datos quedan reflejados en la tabla XXXII.

DISCUSIÓN

La graduación preoperatoria del cáncer de mama es necesaria, para poder aplicar, con seguridad, terapias neoadyuvantes, que puedan beneficiar, complementando a la cirugía, a subgrupos de pacientes con características particulares (95,130,131,132). La PAAF, junto a la mamografía, son las técnicas diagnósticas más fiables y universalmente utilizadas en el diagnóstico preoperatorio del carcinoma de mama (35, 36, 51). Recientemente, la PAAF ha sido reconocida como el método diagnóstico morfológico fiable más barato (34), y la incidencia de complicaciones en su ejecución es mínima (38). La facilidad de realización de la técnica en distintos departamentos hospitalarios y en consultas externas, completa el panel de ventajas del método, a las que el patólogo aporta la del diagnóstico inmediato cuando es el ejecutor de la técnica (11, 37). La única limitación es la imposibilidad de diferenciar el carcinoma intraductal del invasor (133). La aplicación de técnicas inmunohistoquímicas a los extendidos citológicos con resultados fiables (66, 67, 134, 135, 136, 137, 138) refuerza su valor diagnóstico y aporta nueva información, que permite al clínico sustentar la elección de terapias neoadyuvantes o no, preoperatoriamente, en las mejores condiciones para aplicarlas (11, 44, 132). La sensibilidad de la determinación de RE sobre extendidos citológicos está comprendida entre el 96 y el 100% de los casos y la especificidad entre el 86 y el 91 % (100, 134, 135). La evaluación citológica de marcadores pronósticos es importante y útil en pacientes con cáncer mamario inoperable, alto riesgo quirúrgico, estadios avanzados que precisan terapia neoadyuvante y en tumores de bajo grado, evitando la morbilidad asociada al exceso de tratamiento (100, 139).

La revisión de la supervivencia a largo plazo de las pacientes con cáncer de mama, previamente seleccionadas con el Índice Pronóstico de Nottingham (una combinación de tamaño tumoral, GH y EG) (140, 141) y sometidas a terapia hormonal, citotóxica e inmune, ha demostrado un evidente beneficio para estas pacientes (142). Los resultados de la PAAF podrían permitir aplicar el Índice Pronóstico de Nottingham a pacientes tributarias de dicho tratamiento, ya que aporta el GH/GC y la expresión inmunohistoquímica, pudiéndose determinar el tamaño tumoral, de forma bastante aproximada, con la mamografía y ecografía, y el EG mediante el estudio de ganglio centinela. El Índice Pronóstico

Morfométrico que combina IM, EG y TT (109, 110) podría aplicarse con menor fiabilidad, debido a la discrepancia entre los recuentos de mitosis citológicas e histológicas (82, 89).

Numerosos trabajos han tratado de obtener una valoración pronóstica en los extendidos citológicos de PAAF, utilizando parámetros morfológicos de forma singular (80, 81, 82, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149) o más frecuentemente, combinados (74, 75, 76, 77, 78, 79, 83, 84). El grado nuclear y el índice mitótico en extendidos citológicos han mostrado un valor pronóstico similar al grado nuclear en los cortes histológicos (91, 150); sin embargo, el grado nuclear se correlaciona mejor con la histología (82, 89, 90) que el número de mitosis (82, 89). La catalogación del grado nuclear depende, sin embargo, de diversos parámetros morfológicos, que han sido combinados de una forma heterogénea, siendo el resultado una definición aceptable de los grados alto y bajo (94, 95, 100, 129) pero no del grado intermedio (77, 79, 80, 82, 83, 90, 91, 94, 95). Las discrepancias en la correlación citohistológica con trascendencia oscilan entre el 5 y el 17 % según las series (82, 95, 139). En un intento de evitar los solapamientos de grado, especialmente entre el grado 1 y 2 y entre el 2 y el 3, algunos autores prefieren graduar el cáncer mamario en dos categorías : alto y bajo grado (84, 143, 144, 145). Este sistema de graduación no muestra ventajas significativas, al tener que correlacionarse con un sistema de graduación histológica de tres grados (95, 100).

El GH, el EG y la expresión inmunohistoquímica tienen valor pronóstico y/o predictivo en el cáncer mamario, han demostrado su utilidad clínica, y han sido consensuados por la Reunión del Colegio de Patólogos Americanos (53, 151), por lo que los hemos utilizado como referencias válidas para correlacionar los diferentes parámetros citológicos y morfométricos utilizados en nuestro trabajo. El grado histológico combinado es un sistema de graduación del carcinoma mamario, resultado del Nottingham Tenovus Primary Breast Cancer Study, basado en la valoración semicuantitativa de tres parámetros histológicos: diferenciación tubular, morfología nuclear y número de mitosis (45, 85). Cada uno de estos parámetros tiene un valor predictivo diferente, siendo la formación de túbulos el mejor indicador de buen pronóstico (152) y el alto número de mitosis el mejor indicador de mala evolución (124). El índice mitótico (número

de mitosis contadas en 10 campos microscópicos de gran aumento) es el mejor predictor de supervivencia en pacientes con cáncer de mama, independientemente del estatus ganglionar axilar (12, 13, 110, 113, 153, 154, 167, 168) y el que mejor se correlaciona con él (29, 30, 110, 155, 156, 167, 168), por lo que para algunos autores es el mayor responsable del grado histológico final (157, 175). Su alta reproducibilidad está basada en el seguimiento de estrictos criterios para reconocer las mitosis y las áreas tumorales en las que se debe realizar el recuento (45, 85). El recuento cuidadoso de mitosis relacionado con un porcentaje establecido de células tumorales muestra buena correlación con la proliferación celular (149, 158, 159, 179).

El grado nuclear ha sustentado durante muchos años la categorización del carcinoma mamario y considerado como un factor pronóstico importante (19, 80, 159, 160). La evaluación de este parámetro es, quizás, la más subjetiva de todas, por lo que la tasa de discordancia interobservadores suele ser alta (40, 161) lo que condiciona en, gran parte, la discordancia entre el GH obtenido y el verdadero grado biológico del tumor (161). Su valoración, mediante técnicas de morfometría, ha demostrado su valor pronóstico independiente (12, 97, 113, 119).

El grado histológico combinado, adecuadamente protocolizado, refuerza el consenso inter e intraobservadores y minimiza las discrepancias en parámetros aislados sin alterar el grado histológico final, lo que incrementa su utilidad clínica (33, 162). En contraste con otros sistemas de categorización que incluyen casi dos tercios de los casos como carcinomas poco diferenciados, este sistema discrimina los casos en grupos más homogéneos (150, 163). Las recomendaciones del National Institute of Health Consensus Development (164), han contribuido, sin duda, a lograr que el GH figure como un dato indispensable en los informes de estudios anatomopatológicos de cáncer mamario.

La correlación citohistológica global en los sistemas que utilizan tres grados oscila entre el 97% y 75 % (79, 82, 88, 100, 165). Cuando se correlaciona el GC con el GH utilizando los mismos parámetros que integran el GH (formación tubular, atipia nuclear y n^o de mitosis), el grado de coincidencia entre ambos es

sensiblemente menor (57 %) que cuando se utilizan otros parámetros, debido al difícil reconocimiento de estructuras tubulares y de las mitosis en la citología (82, 87).

En nuestro estudio hemos obtenido una correlación citohistológica global del 86,7% con el sistema de graduación de Fisher (129), 84,96% con el sistema de graduación de Robinson (95), y 86,31% con el sistema de graduación de Jayaram modificado (100). En este último hemos suprimido la formación de túbulos como parámetro ya que en nuestra experiencia, y en la de otros autores (82, 87), su reconocimiento en el material citológico es muy dificultoso, por no decir imposible. La tasa de coincidencia citohistológica oscila entre 98,21% (Jayaram modificado) (100). y 91,07% (Fisher)(129) en el GC1, entre 80,66% (Fisher)(129) y 79,55% (Robinson) (95), en el GC2 y entre 88,37% (Fisher)(129) y 80,62% (Jayaram modificado)(100) en el GC3, correspondiendo la mejor correlación al GC1 y GC 3. Estos resultados se encuadran dentro del rango obtenido por otros autores, por lo que consideramos que cualquiera de los métodos de graduación utilizados muestra alta sensibilidad y especificidad en cada uno de los grados citohistológicos, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre la capacidad discriminante del GH entre los mismos, especialmente en el GC2. En nuestro estudio no se han catalogado indebidamente casos GC1 como GC3, ni a la inversa en ninguno de los sistemas de graduación utilizados. La catalogación errónea de casos GC2 como GC1, ha oscilado entre el 1,79% (Jayaram modificado) (100) y 10,71% (Robinson) (95), y la de GC2 como GC3 entre 11,63% (Fisher) (129) y 19,38% (Jayaram modificado) (100).

Hemos obtenido una correlación global entre el GH y el GCH del 74,26%. Cuando se compara la correlación obtenida en cada uno de los sistemas de graduación utilizados, el de Robinson se muestra superior, con una tasa de coincidencia del 86,24%.

La correlación entre el GH y el IMH es adecuada en todos los grupos estudiados, no observándose casos con índices superiores a 5 mitosis x 10 CGA en el GH I, incrementándose el número de casos con IMH moderados y altos en relación directa al incremento del GH con valores estadísticamente significativos.

Los parámetros morfológicos utilizados para definir el GC en el carcinoma mamario no están bien establecidos, y los escasos estudios retrospectivos en este sentido aportan conclusiones dispares (75, 91, 166, 167). La disociación y agrupamiento celular es un parámetro válido para unos (74, 95, 166, 167, 168), pero no para otros (166). La disposición celular refleja el grado de diferenciación tumoral, pudiéndose equiparar el agrupamiento a la formación tubular (74). La disociación celular citológica ha sido correlacionada con la pérdida de la expresión de las moléculas de adhesión intercelular (ICAMS) (99), un hecho constatado en carcinomas ductales mamarios (169).

El nucleolo es un parámetro utilizado para definir el GC (74, 144, 167), pero que, a nivel histológico, no es utilizado para definir el GH, a menos que sea múltiple (170). Hablamos de nucleolo evidente cuando se reconoce fácilmente a 100x (84). El macronucleolo no es un parámetro definitorio en nuestro estudio; sin embargo, su presencia y eosinofilia reafirman la definición de un GC elevado (74, 75, 77, 167). Para algunos autores, el nucleolo ha sido un parámetro definitorio (95). El tamaño nuclear es un parámetro fácilmente modificable por aspectos técnicos (91). Para algunos autores, la atipia nuclear queda determinada por tres parámetros que, de manera independiente, se correlacionan significativamente con el GH: anisocariosis, perfil nuclear y patrón cromatínico (95); estos parámetros quedan mejor definidos con la técnica de Papanicolaou o Hematoxilina Eosina que con técnicas panópticas (91). Otros, sin embargo, obtienen excelente correlación citohistológica con esta técnica (79). El tamaño nuclear se ha establecido subjetivamente mediante la comparación con el tamaño de un hematíe (77, 166), con linfocitos (84) o con células ductales normales (74, 100). Creemos que la primera opción es la adecuada, ya que ni los linfocitos ni las células ductales normales están habitualmente presentes en una PAAF de carcinoma ductal. Es importante resaltar que el grado citológico debe determinarse en los núcleos de mayor tamaño, y no en la generalidad (129).

Hemos considerado que el parámetro frecuentes mitosis debe relacionarse con la presencia en la citología de más de 3 mitosis x 10 CGA. Su búsqueda en los grupos celulares obtiene buenos resultados.

La correlación entre el GCH, y los parámetros nucleares citológicos utilizados en los tres sistemas de graduación citológica, determina una correspondencia entre la valoración menor, moderada y alta de cada uno de ellos con el GCH1, GCH2 y GCH3 respectivamente. No se aprecian diferencias significativas en cuanto a los valores obtenidos en cada uno de dichos sistemas de graduación. Los parámetros nucleares correlacionados de forma significativa con el GCH1 cuando la correlación citohistológica es correcta han sido: anisocariosis leve, ausencia de nucleolo y en menor grado, cromatina fina. Los parámetros excluyentes son: anisocariosis severa, mitosis frecuentes y núcleos grandes. El GCH2 se correlaciona significativamente con anisocariosis moderada, núcleo mediano, cromatina regular y grumosa y, en menor medida, con nucleolo evidente. Parámetros con valor prácticamente excluyente son: anisocariosis leve, macronucleolo o nucleolo múltiple, núcleo pequeño, cromatina fina y borde nuclear liso. La anisocariosis severa ha sido el único parámetro con significación estadística correlacionado con GCH3. Presentan valor excluyente la anisocariosis leve, núcleo pequeño, borde nuclear liso y cromatina fina. Los resultados obtenidos son superponibles en los tres sistemas de graduación citológica utilizados.

En los sistemas de graduación citológica, que incluyen el número de mitosis como parámetro (Fisher y Jarayam modificado), se establece una correlación adecuada entre los valores obtenidos en la citología y el IMH1. Aunque en el grupo IMH3 se observa un incremento del número de casos con mitosis frecuentes en la citología, las diferencias obtenidas en relación al grupo IMH2 no son estadísticamente significativas.

La correlación entre el GH y los parámetros morfológicos que definen el GC obtiene valores muy similares en los parámetros morfológicos que son comunes en los tres sistemas de graduación citológica. Los parámetros que definen el GC1 son comunes en los tres sistemas: anisonucleosis leve, ausencia de nucleolo y de mitosis. Los parámetros excluyentes son más numerosos: anisocariosis severa, cromatina irregular, macronucleolo o nucleolo múltiple, mitosis frecuentes y núcleo grande. Los sistemas de Robinson y Jayaram modificado añaden el agrupamiento celular marcado a los parámetros discriminantes y el borde nuclear irregular a los excluyentes. Cuando la

correlación citohistológica es correcta, los parámetros morfológicos determinantes y excluyentes con significación estadística del GC1 son coincidentes.

La mayor parte de los parámetros morfológicos que definen correctamente el GC2 muestran un valor intermedio. El único parámetro excluyente es la existencia de macronucleolo o nucleolo múltiple y, en menor grado, cromatina fina, borde liso y núcleos pequeños y grandes. No existen parámetros con valor discriminante estadísticamente significativo. Estos parámetros son coincidentes cuando la correlación citohistológica es correcta.

La definición del GC3 está determinada por la anisocariosis marcada, presencia de mitosis y nucleolo evidente. La incidencia de núcleos grandes y de borde nuclear irregular es aproximadamente del 50%. El isomorfismo nuclear, cromatina fina y núcleo pequeño son factores excluyentes. En los sistemas de Robinson y de Jayaram modificado, la disociación celular se añade a los parámetros con valor discriminante significativo y el agrupamiento marcado a los parámetros excluyentes

La disociación celular, anisocariosis severa, borde nuclear irregular y núcleos grandes son los parámetros morfológicos que definen un GC3 correctamente. Los parámetros excluyentes coinciden con los referidos anteriormente. Los parámetros que en nuestro estudio definen al GC3 han sido relacionados con peor pronóstico (99). Valorando globalmente la definición de los diversos grados citológicos, son los parámetros determinantes del GC1 los más específicos, ya que tanto en el GC2, como en el GC3, si bien existen algunos cuya incidencia rebasa el 60%, la mayoría restante muestra incidencias bastante importantes definitorias de una graduación superior o inferior al GC determinado.

El estatus ganglionar axilar es un dato objetivo y uno de los factores pronósticos independientes más importante en las pacientes con cáncer de mama (43, 171). La supervivencia a los 5 años de pacientes sin metástasis ganglionar axilar, comprobada histológicamente, es del 67-85%. Esta tasa declina progresivamente con el número de ganglios afectados a partir de cuatro (53,151), aproximándose al 30% cuando están metastatizados 10 ganglios axilares. Mientras la tasa de mortalidad es del 25-30 % en las pacientes con

carcinoma limitado a la mama sin metástasis ganglionares, esta tasa se eleva al 50-75% en las que el tumor se acompaña de ganglios axilares afectados (9, 172). Sin embargo, se han obtenido tasas de supervivencia similares en ambos grupos (113).

Hemos obtenido adecuada correlación entre el GH y el EG. En el grupo de casos catalogados GH I predominan significativamente las pacientes sin afectación tumoral de los ganglios axilares. En el grupo de casos GH II, las diferencias entre el número de pacientes, con y sin metástasis, no son estadísticamente significativas. En el grupo de casos GH III el predominio de los casos con metástasis ganglionar axilar es estadísticamente significativo. El número de casos con menos de 3 ganglios afectados es similar en los tres grupos con GH diferentes. Sin embargo, cuando el número de ganglios afectados es mayor de 3, se observa correlación significativa con el GH.

En el grupo de casos GC1, independientemente del sistema de graduación citológica utilizado para definirlo, se obtiene un número significativamente alto de casos sin afectación ganglionar. Sin embargo, no se aprecian diferencias significativas en cuanto al EG entre los grupos de casos GC2 y GC3.

Cuando la correlación se establece entre el EG y los parámetros morfológicos utilizados en los tres métodos de graduación citológica para definir el GC, el agrupamiento marcado y la anisocariosis leve definen el EG, observándose una disminución progresiva de la incidencia de ambos parámetros, en relación directa a la existencia de metástasis, y al incremento del número de ganglios afectados, si bien, las diferencias observadas en relación a estos son estadísticamente poco significativas. Esta correlación se mantiene, independientemente del sistema de graduación citológica utilizado.

La correlación entre EG y parámetros citológicos define al agrupamiento celular marcado y anisocariosis leve definitorios del grupo de pacientes sin afectación ganglionar; por el contrario, la disociación celular no se correlaciona con la existencia de metástasis y la anisocariosis severa solamente con la existencia de más de 3 ganglios afectados con valores estadísticos poco significativos. Estos datos son contradictorios a lo observado por otros autores (99). El borde liso, cromatina fina y núcleo pequeño se relacionan con la no existencia de metástasis con valores de menor significación estadística y su incidencia

disminuye con el incremento del número de ganglios afectados, independientemente del sistema de graduación citológica utilizado.

Obtenemos correlación significativa entre el EG y el GC1 cuando la correlación citohistológica es correcta. En esta situación no apreciamos diferencias significativas entre el número de casos con ganglios negativos y metastásicos en los GC2 y GC3; tampoco se aprecian diferencias significativas en relación al número de ganglios afectados. Estos resultados son superponibles en los tres sistemas de graduación citológica utilizados.

La determinación inmunohistoquímica de receptores hormonales en las células tumorales mamarias es un método valorativo del grado de diferenciación tumoral (52, 83, 117, 173, 174, 175), útil desde el punto de vista terapéutico, ya que las pacientes que los expresan responden mejor al tratamiento con Tamoxifeno u otras formas de modulación hormonal que las que no los expresan (6, 76, 80, 134, 143, 159, 176, 177). Se ha relacionado la expresión de receptores estrogénicos con un crecimiento lento del tumor (43, 171) y su diferente expresión en relación a los distintos grados histológicos combinados (83, 117, 157, 174, 175).

El factor de proliferación celular (Ki-67) se correlaciona con el índice mitótico (178).

La sobreexpresión y/o amplificación del protooncogen HER-2, implicado en la regulación de los receptores de los factores de crecimiento, se manifiesta inmunohistoquímicamente por la sobreexpresión de la proteína c-erb2 (neu). El método inmunohistoquímico es muy específico cuando es negativo, o cuando es fuertemente positivo, relacionándose, en este caso, con alto grado histológico, baja supervivencia y mala respuesta al tratamiento hormonal y quimioterápico convencional (179). Asimismo, la sobreexpresión de c-erb2 posibilita el bloqueo del dominio extracelular del receptor de membrana con Trastuzumab con efecto terapéutico beneficioso en pacientes con carcinoma mamario metastásico (180). Los casos de positividad intermedia necesitan de una valoración con hibridación fluorescente in situ (FISH) antes de aplicar la terapéutica (181). La determinación de c-erb2 en material de PAAF ha demostrado ser más sensible que en el tejido incluido en parafina (69, 70).

La sobreexpresión de p53 se produce en el 25 % de los carcinomas mamarios, debido a la mutación del gen supresor TP53, lo que provoca un acúmulo de proteína inactiva y estable en las células tumorales. No obstante, en el 20% de los casos, la mutación no produce proteína estable, que no es detectada por el método inmunohistoquímico, por lo que la sobreexpresión de p53 ocurre en prácticamente el 50% de los casos (182). La participación de p53 en procesos tan importantes como el control del ciclo celular, reparación del ADN y apoptosis sugiere que la mutación en diferentes localizaciones del gen condicionan un pronóstico más o menos favorable (183, 184, 185).

Hemos obtenido una correlación adecuada entre el GH y la expresión de receptores estrogénicos, observándose una disminución progresiva del número de casos con expresión positiva en relación directa con el incremento del GH; de forma inversa el número de casos con RE negativos se incrementa en relación directa con el aumento del GH. Estos resultados son superponibles a los obtenidos cuando la correlación citohistológica es correcta.

La expresión de p53 tiene valor estadístico en el grupo de casos GH I, en el que el número de casos con expresión positiva es doblado por el que no expresan p53. Entre los GH II y GH III no se observan diferencias con significación estadística. Los resultados obtenidos cuando la correlación citohistológica es correcta son similares independientemente del método de graduación citológica utilizado.

El número de casos con expresión de c-erb2 es significativamente alta en el grupo GH III en relación a los grupos restantes. En estos la expresión y negatividad del oncogén es similar, sin diferencias estadísticamente significativas.

Cuando la correlación citohistológica es correcta, los casos sin expresión de c-erb2 son mayoría en relación con cualquier grado histológico, apreciándose un incremento de la expresión de c-erb2 en relación al incremento del GC con significación estadística e independiente del método de graduación empleado.

La expresión de RE es similar, independientemente del EG y del número de ganglios afectados.

La expresión de p53 se encuentra ligeramente incrementada en el grupo de pacientes con metástasis ganglionar, no observándose diferencias con respecto al número de ganglios afectados.

La expresión de c-erb2 está significativamente incrementada en el grupo de pacientes con metástasis ganglionar y en el grupo con más de 3 ganglios afectados.

El Ki-67 se encuentra ligeramente incrementado en el grupo de pacientes con metástasis, no apreciándose diferencias significativas en relación al número de ganglios afectados. El número de mitosis observado en la citología se relaciona con valor estadísticamente significativo con Ki-67 y, de forma similar, en los tres sistemas de graduación citológica. Estos resultados son superponibles a los obtenidos cuando la correlación citohistológica es correcta, independientemente del sistema de graduación utilizado.

Diferentes parámetros nucleares determinados morfométricamente en carcinomas de mama muestran correlación significativa con el grado histológico (186, 187, 188), y muestran valor predictivo de metástasis axilar en el momento de la intervención quirúrgica (188). La anisocariosis (desviación típica del radio nuclear) ha sido el parámetro morfométrico con mayor valor predictivo del curso clínico de la enfermedad en pacientes sin afectación ganglionar axilar (189). Los parámetros morfométricos dimensionales nucleares (área, perímetro, diámetro máximo y factor de forma) han mostrado su valor discriminante entre los casos sin y con metástasis ganglionares axilares en los tumores menores de 2 cms. Este valor discriminante se pierde cuando el tumor supera dicho diámetro (121). El área nuclear, el diámetro nuclear y, sobre todo, el diámetro menor nuclear medio, permiten evaluar el curso favorable, intermedio o desfavorable del cancer mamario (119). El área nuclear se ha correlacionado con el tamaño tumoral, pero no con el estatus ganglionar axilar (117) ni con el grado histológico (118). Otros autores encuentran correlación significativa entre área nuclear, grado histológico y ploidia (67, 68, 104). La desviación típica del perímetro nuclear tiene un valor predictivo independiente en los casos sin afectación ganglionar axilar (186, 187). El pleomorfismo nuclear que refleja las asimetrías de forma y las irregularidades del contorno

nuclear discriminan significativamente los casos con ganglios axilares positivos y negativos (190). Se han valorado asimismo el número de nucleolos, y la frecuencia de células binucleadas. Para algunos autores los factores de forma son demasiados sensibles a la resolución (que modifica el perímetro), y proporcionan valores similares para formas, o perímetros muy diferentes, por lo que no son útiles como datos objetivos (103). Para otros, los factores de elipsoidicidad y de esfericidad tienen un importante valor pronóstico (114, 115, 117, 123), y la irregularidad nuclear valor determinante entre lesiones benignas y malignas (121, 124). La densidad numérica, que refleja la celularidad de una muestra, y los parámetros kariométricos referidos con anterioridad, son útiles en cuanto a su finalidad clasificatoria. No contemplamos otros parámetros morfométricos de tipo estereológico (volumen nuclear, estudios texturales y teselaciones) que han probado su utilidad, pero que son aplicados a muestras histológicas. Los parámetros morfométricos nucleares han probado su utilidad en la diferenciación de lesiones benignas y malignas (104, 124, 125, 191, 192), se han correlacionado significativamente con los patrones de DNA y con el grado convencional en una amplia variedad de tumores (103, 126) y en el caso del cáncer mamario, con el grado histológico, tamaño tumoral, receptores hormonales, supervivencia y riesgo de metástasis (107, 117, 119). La aplicación de morfometría ha resultado útil para discriminar los casos con buena o mala respuesta al tratamiento quimioterápico adyuvante (193).

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores morfométricos obtenidos en el grupo testigo y los obtenidos en los grupos de pacientes con carcinoma ductal infiltrante con distinto GH (104). Los valores morfométricos se incrementan progresivamente en relación directa al aumento del GH en todos los parámetros morfométricos considerados (área nuclear media, perímetro nuclear medio y diámetro nuclear máximo medio). Estos resultados son coincidentes con los de algunos autores (67, 68, 107, 119, 121) y discordantes con otros (118). Únicamente el factor de forma medio ha experimentado pequeñas fluctuaciones no correlacionadas con el GH, sin alcanzar en ningún caso la esfericidad, por que parece que el núcleo de la célula tumoral del carcinoma ductal infiltrante conserva de forma constante su

forma ovoide (77). Para algunos autores la aproximación a la esfericidad conlleva mal pronóstico (117).

Al correlacionar el GC con los valores obtenidos al evaluar los parámetros morfométricos referidos con anterioridad, observamos un incremento progresivo y significativo de los mismos en relación al incremento del GC. No se aprecian diferencias significativas entre los valores obtenidos mediante los diferentes métodos de graduación citológica que son superponibles a los obtenidos cuando la correlación citohistológica es correcta.

Asimismo, se ha obtenido correlación estadísticamente significativa entre los diferentes grados de anisocariosis, tamaño e irregularidad nuclear y los diferentes parámetros morfométricos considerados, independientemente del sistema de graduación citológica utilizado. Estos resultados nos llevan a la consideración de que la valoración subjetiva de los parámetros morfológicos se corresponde estrechamente con la valoración objetiva proporcionada por la morfometría, con una variabilidad intraobservador muy baja.

No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas al correlacionar los valores numéricos de los diferentes parámetros morfométricos con el EG. Estos resultados coinciden con los de otros trabajos (118).

La expresión inmunohistoquímica de RE, p53 y c-erb2 se correlaciona significativamente con los valores numéricos obtenidos al evaluar los diferentes parámetros morfométricos, obteniéndose valores numéricos más elevados en los grupos de casos con RE negativos, y en los que expresan p53 y c-erb2, con diferencias significativas con respecto a sus grupos antagonistas respectivos. Estos valores se mantienen cuando la correlación citohistológica es correcta e independiente del sistema de graduación citológica utilizado.

CONCLUSIONES

1.- La correlación citohistológica global obtenida es de alta sensibilidad y especificidad, independientemente del sistema de graduación citológica utilizado.

2.- La correlación citohistológica ha resultado más fiable en los tumores de bajo y alto grado, con tasas de coincidencia entre 98,21%-91,07% y 88,37% - 80,62% respectivamente. No se han realizado catalogaciones indebidas de tumores de bajo grado como de alto grado y viceversa. Las catalogaciones erróneas entre el grado bajo e intermedio, y entre grado intermedio y alto, se sitúan en el rango referido en la literatura.

3.- La correlación entre el Grado Histológico, Grado Citológico Histológico e Índice Mitótico Histológico es estadísticamente significativa.

4.- El grado de anisocariosis, el grado de agrupamiento celular, el grado de irregularidad de la membrana nuclear y la ausencia o presencia de mitosis son los parámetros citológicos que se correlacionan con el Grado Histológico con mayor significación estadística. Los parámetros excluyentes tienen asimismo un valor importante para definir el Grado Citológico.

5.- El grado de anisocariosis se correlaciona muy bien con el Grado Citológico Histológico. Los parámetros citológicos se correlacionan en mayor número con el Grado Citológico Histológico bajo e intermedio que con el grado alto. El número de mitosis citológico se correlaciona adecuadamente con un Índice Mitótico Histológico bajo, pero no con el intermedio y alto.

6.-La correlación entre Grado Histológico y Estatus Ganglionar es significativa en los tumores de bajo y alto grado, y en el grupo de pacientes con más de 3 ganglios afectados. En los grupos restantes no se obtiene correlación significativa.

7.- La ausencia de metástasis se correlaciona adecuadamente con el Grado Citológico bajo, definido con valor estadístico por la anisocariosis leve y

agrupamiento celular marcado. El Grado Citológico solamente se correlaciona adecuadamente con el grupo de casos con más de 3 ganglios metastásicos.

8.- La expresión de Receptores Estrogénicos se correlaciona adecuadamente con el Grado Histológico; sin embargo la expresión de p53 y de c-erb2 únicamente se correlacionan adecuadamente con el Grado Histológico I y III respectivamente. El Grado Citológico se correlaciona significativamente con la expresión de Receptores Estrogénicos, p53 y c-erb2. No hemos observado correlación entre el Estatus Ganglionar y la expresión de Receptores Estrogénicos. Tanto la expresión de p53, como de c-erb2, se correlacionan adecuadamente con la existencia o no de metástasis, pero no con el número de ganglios afectados. El factor de proliferación celular histológico (Ki-67) se correlaciona tanto con el Estatus Ganglionar como con el número de mitosis observadas en la citología.

9.- La morfometría tiene valor discriminativo, estadísticamente significativo e independiente, para definir el Grado Histológico y el Grado Citológico y se correlaciona con la expresión inmunohistoquímica de Receptores Estrogénicos, p53 y c-erb2.

10.- La morfometría carece de valor para definir el Estatus Ganglionar y el número de ganglios afectados.

11.- La morfometría controla, objetivamente, la valoración subjetiva del grado de anisocariosis, tamaño nuclear y grado de irregularidad nuclear, siendo una técnica complementaria eficaz para confirmar si el Grado Citológico obtenido es correcto o no.

12.- La PAAF es un método simple, barato y fiable para evaluar factores pronósticos, hasta ahora valorados exclusivamente mediante histología, y por lo tanto, para definir estrategias terapéuticas en pacientes con carcinoma ductal infiltrante mamario.

BIBLIOGRAFIA

1. Apantaku LM. Breast Cancer diagnosis and screening. *Am Fam Physician* 2000; 62: 596–602.
2. Lopez Abente G, Pollan M, Aragonés N et al. State of Cancer in Spain: incidence. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27:165-73
3. Sant M, Francisci S, Capocaccia R et al. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2006; 119: 2417-22.
4. Boluvar F, Vioque J, Cayuela A. Changing mortality patterns for major cancers in Spain, 1951-1985. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 20-5.
5. Garcia Arca MD, Pollan Santamaria M et al. Mortality from breast cancer in the European Community (1970-1985). *Med Clin* 1994; 102: 125-28.
6. Oliva J, Lobo F, Lopez-Bastida J et al. Indirect cost of cervical and breast cancer in Spain. *Eur J Health Econ* 2005; 6: 309-13.
7. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Ruiz-Borrego M et al. Age period – cohort analysis of breast cancer mortality rates in Andalucía (Spain). *Ann Oncol* 2004; 15: 686-8.
8. Ruiz Ramos M, Viciana Fernández F. Tendencia y distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de mama en Andalucía (1976-95). *Atención Primaria* 1997; 20: 299-304
9. Vioque J, Ferrer PJ, Boluvar F. Income, percent of women living in rural areas, parity, and breast cancer mortality in Spain (1971-1991). *Med Clin* 1997; 108: 41-44.

10. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A et al. "The Alamo" Project (1990-97). Two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Transl Oncol* 2006; 8: 461-2.
11. Orell S, Sterret G, Walters M et al. *Manual and atlas of fine needle aspiration cytology*. Churchill Livingstone. London 1986.
12. Grieg E. Note of lymphatic in sleeping sickness. *Lancet* 1904; 1: 1570.
13. Ward G R. *Bedside Haematology* Philadelphia, W.B.Saunders, 1912.
14. Guthrie, CG. Gland puncture as a diagnostic measure. *Bull. Johns Hopk. Hosp* 1921; 32: 266.
15. Dudgeon L, Patric C. A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumors. *Br J Surg* 1927; 59: 578–89.
16. Martin H, Ellis E. Aspiration biopsy. *Surg Ginecol Obstet* 1934; 59: 578- 89.
17. Stewart F. The diagnosis of tumors by aspiration. *Am J Pathol* 1933; 9: 801-12.
18. Saphir O. Early diagnosis of breast lesions. *J Am Med Assoc.* 1952; 150: 859-61.
19. Smetana H. The needle biopsy in diagnosis. *Am J Clin Pathol* 1954; 24: 395– 403.
20. Godwin J. Aspiration biopsy: technique and application. *Ann N Y Acad Sci.* 1956; 63: 1348-73.
21. Cornillot M, Verhaeghe M. Confrontation clinique et cytologique dans le tumeur du sein. *Cancerologie* 1955; 2: 204 – 14.

22. Cornillot M, Verhaeghe M. Does cytology permit the establishment of prognosis of cancer the breast? Bull Assoc Fr Etud Cancer 1959; 46: 530-4.
23. Cornillot M, Verhaeghe M. Cytological data in puncture biopsy of breast tumors. Pathol Biol 1959; 7: 793-802.
24. Fogher L. Etude de la cytology des tumeurs du sein chez la femme. Memoire d'assistant étranger 1954; 104: 29.
25. Marsan C, Bertini B. The place of cytological methods in the diagnosis of tumors of the breast. Pathol Biol 1960; 8: 343-66.
26. Lopez Cardoso P. Clinical Cytology. Stafleu. Leyden 1954.
27. Gibson A, Smith G. Aspiration biopsy of breast tumours. Br J Surg 1957; 45: 236-9.
28. Franzen S, Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of breast: Critical review of 3479 consecutive biopsies. Acta Radiol Ther Phys Biol 1968; 7: 241- 62.
29. Zajdela A. The place of cytologic diagnosis by puncture in breast neoplasms. J Radiol Electrol Med Nucl 1967; 48: 682-3.
30. Sördestrom N. Fine Needle Aspiration Biopsy. Grune and Station eds. 1966.
31. Zajicek J. Aspiration biopsy cytology. Part1. Cytology of supra-diaphragmatic organs. Monographs in Clinical Pathology. S Karger. Basel 1974.

32. Frable W. Needle aspiration biopsy: past, present, and future. *Hum Pathol* 1989; 20: 504-17.
33. Das D. Fine-needle aspiration cytology: its origin, development, and present status with special reference to a developing country, India. *Diagn Cytopathol* 2003; 28: 345-51.
34. Shyyan R, Masood S, Badwe RA et al. Breast cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. *Breast J.* 2006; 12: 27-37.
35. Wolberg W, Tanner M, Loh W et al. Statistical approach to fine needle aspiration diagnosis of breast masses 1987; 31: 737-41.
36. Bulgaresi P, Cariaggi P, Ciatto S et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat* 2006 (in press).
37. Frable WJ. Needle aspiration of the breast. *Cancer* 1984; 53: 671.
38. Powers LN. Complications of fine needle aspiration biopsy: the reality behind the myths. In *Schmidt Wed Cytopathology ASCP Chicago* 1996; 69-91.
39. Robbins GF, Brothers JH, Eberhart WF et al. Is aspiration biopsy of breast cancer dangerous to the patient?. *Cancer* 1954; 7: 774-78.
40. Berg JW, Robbins GF. A late look at the safety of aspiration biopsy. *Cancer* 1962; 15: 826-27.

41. Engzell U, Esposti PL, Rubio C et al. Investigations on tumour spread in connection with aspiration biopsy. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1971; 10: 385 -98.
42. Wied GL, Koss LG. Aspiration biopsy cytology. *Acta Cytol* 1984; 28: 195-7.
43. Miralles T, Buesa J. Punción–aspiración con aguja fina. Salvat Editores S.A. Madrid 1988.
44. Silverberg S, Delellis R, Frable W. The Breast: In Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, third edition; Silverberg S, Delellis R, Frable W eds. Churchill Livingstone, NY 1997, pages 575-674.
45. Schöndorf H, Schneider V. Aspiration Cytology of the Breast. W.B. Saunders Company. London, 1978.
46. Pinto AE, Mendça E, Andre S et al. Independent prognostic value of hormone receptor expression and S-phase fraction in advanced breast cancer. *Anal Quant Cytol Histol.* 2002; 24: 345-54.
47. Giard RW, Hermans J. Aspiration cytology of palpable breast lesions: testing of the results using the PALGA data (Pathological Anatomical National Automated Archives). *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990; 134: 1848-51.
48. Giard RW, Hermans J. Interpretation of diagnostic cytology with likelihood ratios. *Arch Pathol Lab Med.* 1990; 114: 852-4.
49. Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer* 1992; 69: 2104-10.

50. Sloane T. Quality assurance in breast pathology. In: *The Breast*, third edition, C Elston, I Ellis eds Churchill Livingstone Edimburg 1998 pgs 525-539
51. Thomas JM, Fitzharris BM, Redding WH et al. Clinical examination, xeromamography and fine-needle aspiration cytology in diagnosis of breast tumours. *Br Med* 1978; 2: 1139 – 41
52. Zajicek J, Caspersson T, Jakobsson P et al. Cytologic diagnosis of mammary tumours from aspiration biopsy smears. *Acta Cytol* 1970; 14: 370.
53. Zajdela A, Pilleron JP, Ennuyer A et al. Cytological examination. Solid breast tumors examined by means of fine-needle puncture. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1975; 4: 59-66.
54. Zajdela A, Ghossein NA, Pilleron JP et al. The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: experience at the Fondation Curie. *Cancer*. 1975; 35: 499-506.
55. Sneige N. Fine-needle aspiration of the breast: a review of 1,995 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 106-12.
56. Sneige N, Holder PD, Katz RL et al. Fine-needle aspiration cytology of the male breast in a cancer center. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 691-7.
57. Kline TS, Joshi LP, Neal HS. Fine-needle aspiration of the breast: diagnoses and pitfalls. A review of 3545 cases. *Cancer* 1979; 44: 1458-64.

58. Silverman J, Lannin DR, O'Brien K et al. The triage role of fine needle aspiration biopsy of palpable breast masses. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness. *Acta Cytol* 1987; 31: 731-6.
59. Kim A, Lee J Choi J et al. Fine needle aspiration cytology of the breast. Experience at an outpatient breast clinic. *Acta Cytol* 2000; 44: 361-7.
60. Koss L. The palpable breast nodule: A cost effectiveness analysis of alternate diagnostic approaches. The role of the needle aspiration biopsy (editorial) *Cancer* 1993; 72:1499-1503.
61. Dusenbery D, Frable WJ. Fine needle aspiration cytology of phyllodes tumor. Potential diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1992; 36: 215-21.
62. Azzopardi JG, Muretto P, Goddeeris P et al. Carcinoid tumours of the breast: the morphological spectrum of argyrophil carcinomas. *Histopathology* 1982; 6: 549-69.
63. Page D. Prognosis and breast cancer: Recognition of lethal and favourable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 334-39.
64. Tough IC, Carter DC, Fraser J et al. Histological grading in breast cancer. *Br J Cancer*. 1969; 23: 294-301.
65. Skoog L, Humla S, Isaksson S et al. Immunocytochemical analysis of receptors for estrogen and progesterone in fine-needle aspirates from human breast carcinomas. *Diagn Cytopathol* 1990; 6: 95-8.
66. Pelosi G, Bresaola E, Rodella S et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 antigen, estrogen receptor protein, and tumor suppressor p53 gene in cytologic samples of breast cancer: an

immunochemical study with clinical, pathobiological, and histologic correlations. *Diagn Cytopathol*. 1994; 11: 131-40.

- 67.** Klorin G, Keren R. Ploidy and nuclear area as a predictive factor of histologic grade in primary breast cancer. *Analyt Quant Cytol Histol* 2003; 25: 277-80.
- 68.** Klorin G, Keren R. Pronostic markers in cytologic specimen of breast cancer. *Analyt Quant Cytol Histol* 2003; 25: 297-302.
- 69.** Corkill ME, Katz R. Immunocytochemical staining of c-erb B-2 oncogene in fine-needle aspirates of breast carcinoma: a comparison with tissue sections and other breast cancer prognostic factors. *Diagn Cytopathol* 1994; 11: 250-4.
- 70.** Troncone G, Panico L, Vetrani A, et al. C-erbB-2 expression in FNAB smears and matched surgical specimens of breast cancer. *Diagn Cytopathol* 1996; 14: 135-9.
- 71.** Wallgren A, Zajicek J. The prognostic value of aspiration biopsy in mammary carcinoma. *Act Cytol* 1976; 20: 479-85.
- 72.** Mouriquand J, Bodin JP, Sage JC et al. Cyto-pronostic pretherapeutique du cancer du sein; 192 observations. *Nouv Presse Med* 1979; 8: 2877-90.
- 73.** Davey D, Banks ER, Jennings D et al. Comparison of nuclear grade and DNA cytometry in breast carcinoma aspirates to histologic grade in excised cancers. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 708-13.
- 74.** Mouriquand J, Gozlan-Fior M, Villamain D et al. Value of cytoprognostic classification in breast carcinomas. *J Clin Pathol* 1986; 39: 489-96.

- 75.** Ciatto S, Bonardi R, Herd-Smith A et al. Prognostic value of breast cancer cytologic grading: a retrospective study of 213 cases. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:160-63.
- 76.** Robinson I, McKee G. Cytologic grading of breast carcinoma. *Acta Cytol* 1995; 39: 1257.
- 77.** Martinez-Giron R, García-Miralles MT, Sampedro-Nuño A et al. Grado nuclear en punciones de carcinoma de mama: características ópticas y análisis de imagen. *Rev Esp Patol* 2000; 32: 139-145.
- 78.** Skrbine B, Babic A, Cfer T et al. Cytological grading of breast cancer in Giemsa-stained fine needle aspiration smears. *Cytology* 2001; 12: 15-25.
- 79.** Khan MZ, Haleem A, Al Hassani H et al. Cytopathological grading, as a predictor of histopathological grade, in ductal carcinoma (NOS) of breast, on air-dried Diff-Quik smears. *Diagn Cytopathol*. 2003; 29: 185-93.
- 80.** Thor A. Pronostic factors in breast cancer: Integrating the cytology laboratory. *Diag Cytopathol* 1992; 8: 319-21.
- 81.** Fisher E. The impact of pathology on the biologic, diagnostic, prognostic and therapeutic considerations in breast cancer. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 361-66.
- 82.** Dabbs D Silverman JF. Prognostic factors from the fine-needle aspirate: breast carcinoma nuclear grade. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 203-8.
- 83.** Hunt C, Ellis F, Elston C et al. Cytological grading of breast carcinoma a feasible proposition?. *Cytology* 1992; 3: 61.

- 84.** Cajulis R , Hessel R , Hwang S et al. Simplified nuclear grading of needle aspirate of breast carcinoma: concordance with corresponding histologic nuclear grading and flow cytometric data. *Diagn Cytopathol* 1994; 11: 124-130.
- 85.** Elston C, Ellis I, Pathological prognostic factors in breast cancer: I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long- term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
- 86.** Bloom H, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 359 had been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 9: 359-77.
- 87.** Frisell J, Eklund G, Nilsson R et al. Additional value of fine-needle aspiration biopsy in a mammographic screening trial. *Br J Surg.*1989; 76: 840-3.
- 88.** Thalan A, Nijhawan R, Joshi K. Grading of ductal breast carcinoma by cytomorphometry and image morphometry with histologic correlation. *Analyt Quant Cytol Histol* 2000; 22: 193-198.
- 89.** Howell L, Gandour-Edwards R, O`Sullivan D et al. Application of the Scarff-Bloom-Richardson tumor grading system to fine –needle aspirates of the breast. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 262-265.
- 90.** Massod S. Prognostic Factors in breast cancer. Use of cytologic preparations. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 388-95.
- 91.** Schulte E, Wittekind C. The influence of the wet-fixed Papanicolau and the air-dried Giemsa technique on nuclear parameters in breast cancer cytology: a cytomorphometric analysis. *Diagn Cytopathol* 1987; 3:256-61.

92. Ciatto S, Cochini S, Grazzini et al. Positive predictive value of needle aspiration cytology of breast lesions. *Acta Cytol* 1989; 33: 894-98.
93. Fisher E, Gregario R, Fisher B. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived for findings of National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol N° 4). *Cancer* 1975; 36: 1-85.
94. Cajulis RS, Glenn Hessel R, Shyn Hwang. Simplified nuclear grading of fine-needle aspirates of breast carcinoma: Concordance with corresponding histologic nuclear grading and flow cytometric data. *Diagn Cytopathol* 1993; 2:124-30.
95. Robinson I, McKee G, Nicholson A et al. Prognostic value of cytological grading of fine-needle aspirates from breast carcinomas. *Lancet* 1994; 343: 947-9.
96. Ducatman B, Emery S, Wang H. Correlation of histologic grade of breast carcinoma with cytologic features on fine-needle aspiration of breast. *Mod Pathol* 1993; 6: 539-43.
97. Ciatto S, Bonnard R, Herd-Smith A et al. Prognostic value of breast cancer cytologic grading: A retrospective study of 213 cases. *Diagn Cytopathol* 1992; 9: 160-163.
98. Layfield L, Robert M, Cramer H et al. Aspiration biopsy smear pattern as a predictor of biologic behavior in adenocarcinoma of the breast. *Acta Cytol* 1992; 36: 208-14.
99. Robles-Frías A, González-Cámpora R, Martínez-Parra D et al. Robinson cytologic grading of invasive ductal breast carcinoma: correlation with histologic grading and regional lymph node metastasis. *Acta Cytol* 2005; 49: 149-53.

- 100.** Jayaram G, Elsayed EM. Cytologic evaluation of prognostic markers in breast carcinoma. *Acta Cytol* 2005; 49: 605-10.
- 101.** Wolberg WH, Street WN, Heisey DM et al. Computer-derived nuclear "grade" and breast cancer prognosis. *Anal Quant Cytol Histol* 1995;17: 257-64.
- 102.** Wolberg WH, Street WN, Mangasarian OL. Importance of nuclear morphology in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3542-48.
- 103.** Rigaut J. Kariometry on sections from dysplastic and cancerous tissues. In. *Quantitative Image Analysis in Cancer Cytology and Histology*. J Mary J Rigaut edts, Elsevier Science Pub.1986.
- 104.** Elazagheid A , Collan Y. Fine needle aspiration biopsy of the breast. Value of nuclear morphometry after different sampling methods. *Anal Quant Cytol Histol* 2003; 25: 73–80.
- 105.** Kronqvist P, Collan Y, Kuopio T et al. Nuclear morphometry in breast cancer: the influence of sampling rules and freezing of samples. *Mod Pathol* 1995; 8: 187-92.
- 106.** Kronqvist P, Kuopio T, Collan Y et al. The reproducibility of nuclear morphometric measurements in invasive breast carcinoma. *Anal Cell Pathol* 1997; 15: 47-59.
- 107.** Maehle BO, Thoresen S, Skjaerven R et al. Mean nuclear area and histological grade of axillary-node tumour in breast cancer, related to prognosis. *Br J Cancer* 198 ; 46: 95-100.
- 108.** Pienta K, Coffey DS. Correlation of nuclear morphometry with progression of breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 2012-6.

- 109.** Van Diest PJ, Matze-Cok E, Baak JP. Prognostic value of proliferative activity in lymph node metastases of patients with breast cancer. *J Clin Pathol* 1991; 44: 416-18.
- 110.** Van Diest PJ, Baak JP. The morphometric prognostic index is the strongest prognosticator in premenopausal lymph node-negative and lymph node-positive breast cancer patients. *Hum Pathol* 1991; 22: 326-30.
- 111.** Zajdela A ,de Maublanc MA. Value and interest of fine needle aspiration cytology in the follow-up of irradiated breast cancers (author's transl) *Bull Cancer* 1979; 66:107-12.
- 112.** Baak JP, Kurver PH, De Snoo-Niewlaat AJ et al. Prognostic indicators in breast cancer—morphometric methods. *Histopathology* 1982; 6: 327-39.
- 113.** Baak JP, Van Dop H, Kurver PH et al. The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 374-82.
- 114.** Van Bogaert LJ, De Muyllder C, Maldague P et al. Prognostic implications of mean nuclear diameter in breast cancer. *Br J Cancer* 1980; 42: 537-41.
- 115.** Van Bogaert LJ, de Muyllder C. Nuclear diameters of breast cancer cells in tissue sections. *Anal Quant Cytol* 1980; 2: 55-58.
- 116.** Wittekind C, Schulte E. Computerized morphometric image analysis of cytologic nuclear parameters in breast cancer. *Anal Quant Cytol Histol* 1987; 9: 480-84.
- 117.** Van der Linden H, Baak J, Lindeman et al. Morphometry and Breast Cancer II. Characterisation of breast cancer cells with high malignant potential in patients with spread to lymph nodes: Preliminary results. *J Clin Pathol* 1986; 39: 603-09.

118. Sarker S. Mean nuclear area of fine needle aspiration of primary preoperative palpable breast carcinoma using image cytometry. *Analyt Quant Cytol Histol* 2002; 24: 85-88.
119. Kronqvist P, Kuopio T, Collan Y. Morphometric grading of invasive ductal breast cancer: I. Thresholds for nuclear grade. *Br J Cancer* 1998; 78: 800-05.
120. Tuzek HV, Fritz P, Schwarzmann P et al. Breast carcinoma. Correlations between visual diagnostic criteria for histologic grading and features of image analysis. *Anal Quant Cytol Histol* 1996; 18: 481-93.
121. Giardina C, Ricco R, Serio G et al. Means shape and axillary metastases in breast cancer. Analytic morphometry of aspiration smears. *Acta Cytol* 1994; 38: 341-6.
122. Wolberg WH, Street WN. Computer-generated nuclear features compared with axillary lymph node status and tumor size as indicators of breast cancer survival. *Hum Pathol.* 2002; 33:1086-91
123. Antúnez–Potashkina I, Coro-Antich R, Rodríguez Ceballos S. Morfometría computerizada en aspirados celulares del carcinoma ductal infiltrante de la mama. Modelo de estadística multivariada. *Rev Esp Patolog* 1997; 30: 193-9.
124. Boon M, Trott P, Van Kaam H et al. Morphometry and cytodiagnosis of breast lesions. *Virchow Arch* 1982; 396: 9-18.
125. Norris HJ, Bahr GF, Mikel UV. A comparative morphometric and cytophotometric study of intraductal hyperplasia and intraductal carcinoma of the breast. *Anal Quant Cytol Histol* 1988; 10: 1-9.

- 126.** Buhmeida A, Kuopio T, Collan Y. Nuclear size and shape in fine needle aspiration biopsy samples of the prostate. *Analyt Quant Cytol Histol* 2000; 22: 291-298.
- 127.** Frank D, Davis J, Albet S et al. Nuclear chromatin characteristics of breast solid pattern ductal carcinoma in situ. *Analyt Quant Cytol Histol* 2001; 23: 418-26.
- 128.** Frank D, Davis J, Roger-More J et al. Kariometry of infiltrating breast cancer lesions. *Analyt Quant Cytol Histol* 2005; 27: 195-201.
- 129.** Fisher E, Redmond C, Fisher. Histologic Grading of Breast Cancer. *Pathol Ann Part I*, 1980; 15: 239 – 251.
- 130.** Pinder S, Murray S, Ellis I. The importance of Histological Grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer* 1998; 83: 1529 -39.
- 131.** Scholl S, Pierga J, Asselain B et al. Breast tumor response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer* 1996; 24: 85-88.
- 132.** Smith TJ, Hillner BE. The efficacy and cost-effectiveness of adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *J Clin Oncol* 1993; 11: 771-76.
- 133.** Sneige N, White VA, Katz RL et al. Ductal carcinoma in-situ of the breast: fine-needle aspiration cytology of 12 cases. *Diagn Cytopathol* 1989; 5: 371-77.
- 134.** Zoppi J, Rotundo A, Sundbland A. Correlation of immunocytochemical and immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Acta Cytol* 2002; 46: 337-340.

- 135.** Koyatsu J, Ishi K, Suzuki F et al. Usefulness of estrogen receptor detection using archival Papanicolaou-stained smears. *Acta Cytol* 1999; 43: 825-30.
- 136.** Gu M , Ghafari S , Zhao M. Fluorescence in situ hybridation for her-2/neu amplification of breast carcinoma in archival fine needle aspiration biopsy specimens. *Acta Cytol* 2005; 49: 471- 77.
- 137.** Massod S. Estrogen and progesterone receptors in cytology. A comprehensive review. *Diagn Cytopathol* 1992; 8: 475-91.
- 138.** Massod S. Pronostic and Diagnostic implication of estrogen and progesterone receptors assays in cytology. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 263-67.
- 139.** Taniguchi E, Tang W, Nakamura Y et al. Cytologic grading of invasive carcinoma: Correlation with clinicopathologic variables and predictive value of nodal metastasis. *Acta Cytol* 2000; 44: 1107–11.
- 140.** Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
- 141.** Todd J, Dowie C, Williams M et al. Confirmation of prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 56: 489-92.
- 142.** Morgan D, Sibbering D, Gales M, et al. Selection for adjuvant therapy using the Nottingham Prognostic Index. *Breast* 1993; 2: 206.
- 143.** Zoppi J, Pellicer E, Sundbland A. Cytohistologic correlation of nuclear grade in breast carcinoma . *Acta Cytol* 1997; 41: 701-04.

144. Moroz K, Lipscomb J, Vial L et al. Cytologic nuclear grade of malignant breast aspirate as a predictor of histologic grade: Light microscopy and image analysis characteristics. *Acta Cytol* 1997; 41: 1107-11.
145. New N, Howat A. Nuclear grading of breast carcinoma. *Acta Cytol* 1994; 38: 969-70.
146. Bozzetti C, Nizzoli R, Naldi N et al. Nuclear grading and flow cytometric DNA pattern in FNA of primary breast cancer. *Diagn Cytopathol* 1996; 15: 116-20.
147. Komitowski D, Janson C. Quantitative features of chromatin structure in the prognosis types. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 334-39.
148. Dabbs D. Role of nuclear grading of breast carcinomas in fine needle aspiration specimens. *Acta Cytol* 1993; 37: 361-66.
149. Garcia F, Davis J, Albert S et al. Nuclear chromatin patterns in normal, hyperplastic and atypical endometrium. *Anal Quant Cytol Histol* 2001; 23: 144-50.
150. Doussal V, Tubiana M, Friedman S et al. Prognostic value of histologic grade nuclear component of Scarf-Bloom-Richardson. *Cancer* 1989; 64: 1914-21.
151. Fitzgibbons P, Page D, Weaver D. et al. Prognostic Factors in Breast Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-78.
152. Parl F, Dupont W. A retrospective cohort study of histologic risk factors in breast cancer patients. *Cancer* 1982; 50: 2410-16.
153. Baak J. Mitosis counting in tumors. *Human Pathol* 1990; 21: 683-85.

- 154.** Van Diest P, Baak J, Matze-Cok P et al. Reproducibility of Mitosis Counting in 2469 Breast Cancer Specimens: Results From the Multicenter Morphometric Mammary Carcinoma Project. *Hum. Pathol* 1992; 23: 603–07.
- 155.** Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node negative infiltrating ductal breast carcinomas: Mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 1991; 68: 1309-17.
- 156.** Clayton F, Hopkins C. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinomas. *Cancer* 1993; 71: 1780–90.
- 157.** Visscher D, Sarkar F, Crissman J. Clinical significance of pathologic, cytometric and molecular parameters in carcinoma of the breast. *Advances Pathol Lab Med* : 1992; 5: 123–61.
- 158.** Simpson J, Dutt PH, Page D. Expression of Mitoses per Thousand Cells and Cell Density in Breast Carcinomas: A Proposal. *Hum.Pathol* 1992; 23: 608–11.
- 159.** Weidner N, Mooore D, Vartanian R. Correlation of Ki-67 antigen expression with mitotic figure index and tumor grade in breast carcinomas using the novel parafin reactive M1B1 antibody. *Human Pathol* 1994; 25: 337–42.
- 160.** Black M, Barclay T, Hankey B. Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1975; 36: 2048–55.
- 161.** Dunne B, Going J. Scoring nuclear pleomorphism in breast cancer. *Histopathology* 2001; 39: 259–65.
- 162.** Cross S. Grading and scoring in histopathology. *Histopathology* 1998; 11: 99–106.

- 163.** Simpson J. Predictive Utility of the Histopatologic Analysis of Carcinoma of the Breast. *Advances Pathol Lab Med* 1994; 7: 107–21.
- 164.** Nacional Institute of Health Concensus Development. Stratement on the treatment of early stage breast cancer. *Oncology* 1991; 5: 120– 4.
- 165.** Brifford M. Cytologic nuclear grading of fine needle cytopunctures of breast carcinoma. Comparisson with histologic nuclear grading and image cytometric data. *Anal Quant Cytol Histol* 1997; 19: 114-22.
- 166.** Hunt CM, Ellis IO, Elston CW et al. Cytological grading of breast carcinoma, a feasible proposition? *Cytopatology* 1990; 1: 287-95.
- 167.** Thomas J, Mallon E, George W. Semiquantitative analysis of fine needle aspirates from benignant and malignant breast lesions. *J Clin Pathol* 1989; 42: 28-34.
- 168.** Jayaram G, Hoon PB, Har YC . Granular cell tumor of breast: diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2006; 50: 593-5.
- 169.** Bankfalvi A, Terpe HJ, Breukelman D, Bier B et al. Inmunophenotypic and pronostic analisis of cadherin and beta catenin expression during breast carcinogenesis and tumour progression: A comparative study with CD-44. *Histopathology* 1999; 34: 25-34.
- 170.** Elston C: Grading of invasive carcinoma of the breast. In. Page D, Anderson T, eds *Diagnostic Histopathology of Breast*. Churchill Livingstone. Edimburg 1987, pgs 300–11.
- 171.** Ellis I, Schmitt S, Sastre-Garau X. et al. Invasive breast carcinoma. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital*

Organs. Tavassoli F & Devilee P eds. WHO. IARC Press, Lyon 2003, pgs 13-59.

172. Arora R, Joshi K, Nijhawan R et al. Angiogenesis as an independent prognostic indicator in node-negative breast cancer. *Analyt Quant Cytol Histol* 2002; 24: 228–33.
173. Fisher B, Costantino J, Redmond C. A randomized clinical trial evaluating Tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479–84.
174. Henderson I, Canellos G. Cancer of the breast. The past decade. *N Engl J Med* 1980; 103: 17–20.
175. McGuire W, Tandon A, Allred D et al. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1006–15.
176. Anderson E. The use of steroid receptors in predicting response to hormonal therapy. In: *Pronostic and Predictive Factors in Breast Cancer*, Walter R. ed. London 2003, pgs 135-146.
177. Harvey J, Clark G, Osborne C et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474–81.
178. Connor A, Pinder S, Elston C et al. Intratumoral heterogeneity of proliferation in invasive breast carcinoma evaluated with MIB-1 antibody. *Breast* 1997; 6: 171–6.

- 179.** Thor A, Berry D, Budman D et al. Erb-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1346–60.
- 180.** Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D et al. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in first-line treatment of Her-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719– 26.
- 181.** Ridolfi R, Jamenhdor M, Arber J . Her-2 / neu testing in breast carcinoma: a combined immunohistochemical and fluorescence in situ hibridation approach. *Mod Pathol*: 2000; 13, 866–73.
- 182.** Erden O, Dursun A, Loskun U et al. The pronostic value of p53 and c-erb2 expresion, proliferative activity and angiogenesis in node–negative breast carcinoma. *Tumori* 2005; 91: 46–52.
- 183.** Kucera E, Speiser P, Gnant M et al. Prognostic significance of mutation in the p53 gene, particularly in the zinc-binding domains, in lymph node-and steroid receptor positive breast cancer patient. Austrian Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 398–405.
- 184.** Zheng W, Zhan R. Quantitative comparison of apoptosis to cell proliferation and p53 protein in breast carcinomas. *Analyt Quant Cytol Histol* 1998; 20: 1–6.
- 185.** Wood D, Vousden K. Regulation of p53 funtion. *Exp Cell eRes* 2001; 264: 56–66.
- 186.** Aaltomaa S, Lipponen P, Papinaho S et al. Nuclear morphometry and DNA flow cytometry as prognostic factors in female breast cancer. *Eur J Surg* 1992; 158: 135-41.

- 187.** Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M et al. Tumor size, nuclear morphometry, mitotic index as prognostic factors in axillary lymph node positive breast cancer. *Eur J Surg* 1992; 24: 160–68.
- 188.** Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M et al. Nuclear morphometry and mitotic indexes as prognostic factors in breast cancer. *Eur J Surg* 1991; 157: 319–24.
- 189.** Aubele M, Auer G, Hofler H. Analysis of DNA and morphometry in breast carcinoma. *Histochem Cell Biol* 1996; 106: 241–45.
- 190.** Giardina C, Renzulli G, Serio G et al. Nuclear morphometry in node-negative breast carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1996; 18: 374–82.
- 191.** Cornelisse C, De Koning H, Arentz P et al. Quantitative analysis of variation in benign and malignant breast cytology specimens. *Analyt Quant Cytol* 1981; 3: 128–134.
- 192.** Lindholm J, Van Diest P, Haffner D, et al. A morphometric filter improve the diagnostic value of morphometric analyses of frozen histological sections from mammary tumours. *Anal Cell Pathol* 1992; 4: 443–49.
- 193.** Van Diest P, Baak J, Matze et al. Prediction of response to adjuvant chemotherapy in premenopausal lymph node positive breast cancer patients with morphometry, DNA flow cytometry and HER-2/neu oncoprotein expression. *Pathol Res Pract* 1992; 188: 344–9.

CUADROS

Cuadro 1.- Sistema de graduación citológica según Fisher

Grado nuclear 1	Grado nuclear 2	Grado nuclear 3
Uniformidad nuclear	Anisonucleosis leve	Anisonucleosis prominente
No agrupamiento de cromatina	Agrupamiento cromatínico moderado	Agrupamiento cromatínico prominente
Nucleolo ausente/poco evidente	Nucleolo más prominente que GN1	Nucleolo prominente
Ausencia de mitosis	Escasas mitosis	Mitosis fáciles de encontrar
Núcleo pequeño	Núcleo mayor que GN1	Núcleo grande

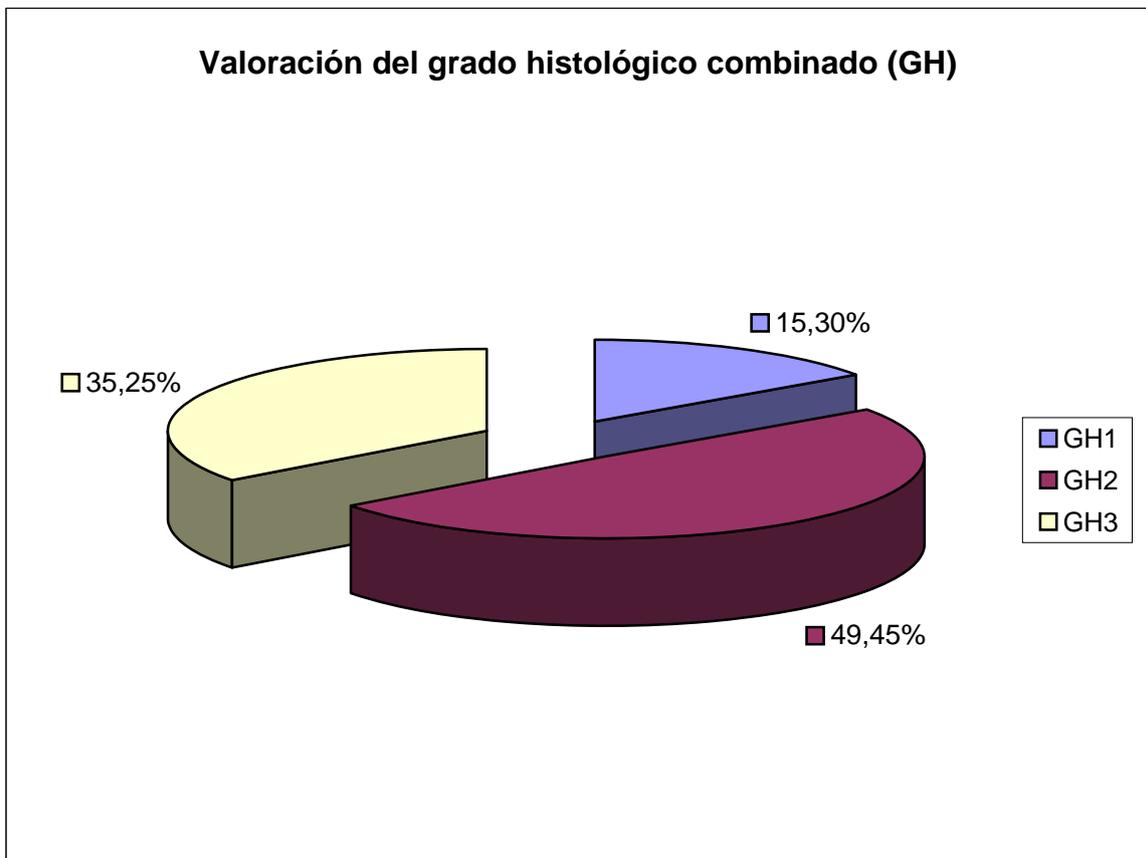
Cuadro 2.- Sistema de graduación citológica según Robinson			
	Valor 1	Valor 2	Valor 3
Agrupamiento celular	Grupos +++	Grupos y disociadas	Disociación +++
Tamaño nuclear	1-2 hematies	3-4 hematies	> de 5 hematies
Uniformidad celular	Isomorfismo	Algo pleomorfico	Pleomórfico
Nucleolo	Ausente	Evidente	Prominente/pleomórfico
Borde nuclear	Liso	Pliegues	Gemaciones/hendiduras
Cromatina	Vesicular	Granular	Agrupada/aclarada

Cuadro 3.- Sistema de graduación citológica según Jayaram modificado			
	Valor 1	Valor 2	Valor 3
Tamaño nuclear	< 2 x célula normal	2-3 x célula normal	> 3 x célula normal
Agrupamiento celular	Grupos +++	Grupos y disociadas	Disociación +++
Atipia nuclear	Leve	Moderada	Severa
Nucleolo	Ausente/poco evidente	Evidente	Múltiple/macronucleolo
Borde nuclear	< 25% irregular	25-50% irregular	>50% irregular

GRÁFICO

Valoración del grado histológico combinado (GH)

GH1	56	15,3
GH2	181	49,45
GH3	129	35,24



TABLAS

Tabla I					
Correlación entre GC y GH					
Método	GC	GH (n) (%)			nº total
		I	II	III	
Fisher	1	51 (91,07%)	24 (13,26%)	0 (0%)	75
	2	5 (8,93%)	146 (80,66%)	15 (11,63%)	166
	3	0 (0%)	11 (6,08%)	114 (88,37%)	125
Total		56	181	129	366
Robinson	1	50 (89,28%)	15 (8,29%)	0 (0%)	65
	2	6 (10,71%)	144 (79,55%)	18 (13,95%)	168
	3	0 (0%)	22 (12,15%)	111 (86,05%)	133
Total		56	181	129	366
Jayaram	1	55 (98,21%)	25 (13,81%)	0 (0%)	80
	2	1 (1,79%)	145 (80,11%)	25 (19,38%)	171
	3	0 (0%)	11 (6,07%)	104 (80,62%)	115
nº casos		56	181	129	366

Tabla II					
Correlación entre GH y EG					
GH	G (-)	G (+)	G (+) < 3	G (+) > 3	nº casos
I	40 (71,43%)	16 (28,57%)	13 (23,21%)	3 (5,36%)	56
II	82 (45,30%)	99 (54,69%)	45 (24,86%)	54 (29,83%)	181
III	27 (20,93%)	102 (79,07%)	30 (23,26%)	72 (55,81%)	129
nº casos	149 (40,71%)	217 (59,29%)	88 (24,04%)	129 (35,25%)	366

GC = Grado Citológico
GH = Grado Histológico

Tabla III									
Correlación entre GH y parámetros morfométricos									
GH	Am	rango	Pm	rango	Dm	rango	Fm	rango	nº de casos
Testigo	833,89	436,40-1094,20	1046	733,70-1268,40	332,6	230,40-418,80	89,03	54-95,8	30
I	1192,8	440,80-2146,10	1241,76	767,70-1669,70	393,73	245,00-550,90	92,39	88,80-94,40	56
II	1668,91	711,60-3447,90	1461,36	964,00-2107,70	464,6	305,10-671,00	92,76	92,20-94,70	181
III	2130,5	1025-5079,30	1656,35	1083,70-2756,60	520,56	258,80-850,40	92,51	64,70-94,80	129
Total									396

GH = Grado Histológico

Am = Area nuclear media

Pm = Perímetro nuclear medio

Dm = Diámetro nuclear medio

Fm = Factor de forma medio

Tabla IV										
Correlación entre GC y parámetros morfométricos										
GC		Am	rango	Pm	rango	Dm	rango	Fm	rango	nº casos
1	F	1206,7	440,80-2146,10	1246,90	767,70-1669,70	395,40	245-549,40	92,40	88,80-94,30	75
	R	1184,6	440,80-2199,60	1237,10	767,70-1688,30	390,80	245-556,50	92,40	88,80-94,40	65
	J	1231	440,80-2373	1260,80	767,70-1719,10	400,80	245-550,90	92,40	88,80-94,80	80
2	F	1725,4	778,30-2373	1485,90	1010,40-1719,10	470,40	258,80-550,90	92,80	90,20-94,80	166
	R	1686	778,30-3826,60	1468,20	1010,40-2219,70	465,50	258,80-694,80	92,80	90,20-95	168
	J	1731	778,30-3826,60	1488,10	1010,40-2219,70	470,90	258,80-694,80	92,80	89,10-95	171
3	F	2134,3	1133,60-5709,30	1660,30	1083,70-2756,60	524,50	343,60-850,40	92,40	64,70-94,80	125
	R	2131,2	1025,10-5709,30	1659,00	1083,70-2756,60	524,00	343,60-850,40	92,50	64,70-94,80	126
	J	2167,1	1025,10-5709,30	1673,00	1083,70-2756,60	527,80	343,60-850,40	92,40	64,70-94,80	115

GC = Grado Citológico

Am = Area nuclear media

Pm = Perímetro nuclear medio

Dm = Diámetro nuclear máximo medio

Fm = Factor de forma medio

F = Sistema de graduación citológica de Fisher

R = Sistema de graduación citológica de Robinson

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

Tabla V									
Correlación entre GH y parámetros morfológicos que definen el GC (n) (%)									
PM	GH I			GH II			GH III		
	F	R	J	F	R	J	F	R	J
Ag1		41 (73,21%)	40 (71,43%)		29 (16,02%)	9 (4,97%)		1 (0,78%)	0 (0%)
Ag2		12 (21,43%)	16 (28,58%)		131 (72,38%)	132 (72,93%)		30 (2,33%)	22 (17,05%)
Ag3		3 (5,36%)	0 (0%)		21 (11,60%)	40 (22,10%)		98 (75,97%)	107 (82,94%)
A1	37 (66,08%)	46 (82,14%)	45 (80,35%)	14 (7,73%)	24 (13,26%)	18 (9,94%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,55%)
A2	19 (33,93%)	10 (17,86%)	11 (19,64%)	128 (70,72%)	130 (71,82%)	126 (69,61%)	23 (17,83%)	49 (37,98%)	42 (32,56%)
A3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	39 (27,55%)	27 (14,92%)	37 (20,44%)	106 (82,17%)	80 (62,01%)	85 (65,89%)
C1	30 (53,57%)	24 (42,86%)		4 (2,20%)	7 (3,87%)		0 (0%)	0 (0%)	
C2	26 (46,43%)	32 (57,14%)		148 (81,77%)	153 (84,53%)		63 (48,83%)	68 (52,77%)	
C3	0 (0%)	0 (0%)		29 (16,02%)	21 (11,60%)		66 (51,17%)	61 (47,29%)	
Nc0	48 (85,71%)	52 (92,95%)	48 (85,71%)	77 (42,54%)	104 (57,46%)	83 (45,86%)	35 (27,13%)	35 (27,13%)	24 (18,60%)
Nc1	8 (14,27%)	4 (7,15%)	8 (14,29%)	90 (49,72%)	69 (38,12%)	97 (41,99%)	57 (44,19%)	57 (44,19%)	62 (48,06%)
Nc2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (7,73%)	8 (4,42%)	22 (12,15%)	37 (28,68%)	37 (28,68%)	43 (33,33%)
M0	54 (96,43%)		54 (96,43%)	139 (76,80%)		140 (77,35%)	25 (19,38%)		31 (24,03%)
M1	2 (3,57%)		2 (3,57%)	42 (23,20%)		41 (22,65%)	72 (55,81%)		71 (55,04%)
M2	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	32 (24,81%)		27 (20,93%)
N1	31 (55,36%)	31 (55,35%)	31 (55,35%)	7 (3,87%)	11 (6,08%)	6 (3,31%)	1 (0,78%)	0 (0%)	0 (0%)
N2	25 (44,64%)	25 (44,64%)	25 (44,64%)	163 (90,06%)	159 (87,85%)	163 (90,05%)	62 (48,06%)	72 (55,81%)	74 (57,36%)
N3	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	11 (6,08%)	11 (6,08%)	12 (6,63%)	66 (57,76%)	57 (44,19%)	55 (42,64%)
B1		34 (60,71%)	38 (67,86%)		14 (7,73%)	9 (4,97%)		0 (0%)	0 (0%)
B2		22 (39,29%)	18 (32,14%)		146 (80,66%)	151 (83,43%)		59 (45,74%)	62 (48,06%)
B3		0 (0%)	0 (0%)		21 (11,60%)	21 (11,60%)		70 (54,26%)	67 (51,94%)
nº casos	56			181			129		

Ag1 = Agrupamiento marcado

Ag2 = Agrupamiento moderado

Ag3 = Agrupamiento escaso

A1 = Anisocariosis leve

A2 = Anisocariosis moderada

A3 = Anisocariosis severa

B1 = Borde nuclear liso

F = Sistema de graduación citológica de Fisher

R = Sistema de graduación citológica de Robinson

C1 = Cromatina fina

C2 = Cromatina gruesa y regular

C3 = Cromatina irregular

Nc0 = Nucleolo ausente

Nc1 = Nucleolo evidente

Nc2 = Macronucleolo/múltiple

B2 = borde nuclear algo irregular

M0 = Ausencia de mitosis

M1 = Escasas mitosis

M2 = Frecuentes mitosis

N1 = Núcleo pequeño

N2 = Núcleo mediano

N3 = Núcleo grande

B3 = Borde nuclear irregular

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

Tabla VI				
Correlación entre parámetros citológicos y morfométricos				
Parámetros nucleares citológicos	Am	Pm	Dm	Fm
Anisocariosis leve	1219,71	1252,07	396,34	92,49
Anisocariosis moderada	1667,31	1463,25	462,72	92,69
Anisocariosis severa	2151,50	1662,08	526,39	92,57
Núcleo pequeño	1147,98	1215,17	382,84	92,44
Núcleo de moderado tamaño	1727,78	1488,12	471,19	92,53
Núcleo grande	2207,03	1682,79	531,75	92,53
Borde nuclear regular	1273,90	1272,11	402,30	92,55
Borde nuclear algo irregular	1714,14	1476,37	468,25	92,71
Borde nuclear irregular	2118,88	1661,76	522,99	92,51
nº de casos	366			

Am = Area nuclear media
Pm = Perímetro nuclear medio
Dm = Diámetro nuclear máximo
Fm = Factor de forma medio

Tabla VII												
Correlación entre parámetros nucleares citológicos y parámetros morfométricos												
Parámetros nucleares	Am			Pm			Dm			Fm		
	F	R	J									
Anisocariosis leve	1183,83	1273,93	1201,36	1232,42	1281,06	1242,73	390,60	403,96	394,46	92,58	92,50	92,38
Anisocariosis moderada	1597,69	1722,87	1681,38	1431,49	1489,30	1468,97	453,19	469,45	465,53	92,64	92,68	92,75
Anisocariosis severa	2149,80	2135,45	2169,25	1665,56	1648,62	1672,05	526,41	525,53	527,23	92,59	92,58	92,53
Núcleo pequeño	1137,20	1168,82	1137,92	1209,70	1222,76	1213,06	381,50	385,51	381,52	92,50	92,46	92,37
Núcleo moderado	1729,60	1719,87	1733,87	1493,30	1486,68	1484,38	471,80	470,32	471,46	92,70	92,68	92,22
Núcleo grande	2152,70	2269,51	2198,89	1644,60	1699,99	1703,63	522,50	539,69	533,07	92,50	92,48	92,61
Borde nuclear liso		1286,51	1261,28		1277,69	1266,52		403,67	400,93		92,52	92,57
Borde nuclear algo irregular		1712,18	1716,09		1474,84	1477,89		467,73	468,77		92,72	92,69
Borde irregular		2106,03	2131,72		1657,53	1665,98		522,04	523,94		92,57	92,45
nº de casos	366			366			366			366		

Tabla VIII							
Correlación entre GH y expresión inmunohistoquímica							
GH	RE (-)	RE (+)	p53 (-)	p53 (+)	c-erb2 (-)	c-erb2 (+)	Total
I	4 (7,02%)	53 (92,98%)	35 (67,40%)	22(38,60%)	44 (77,19%)	13 (22,80%)	
II	20 (11,63%)	152 (88,37%)	81 (41,09%)	91 (52,91%)	131 (76,16%)	41 (23,84%)	
III	40(33,06%)	81 (66,94%)	69 (57,02%)	52 (42,98%)	44 (36,36%)	77 (63,64%)	
nº casos	64	286	185	165	219	131	350

GH = Grado Histológico

RE = Receptores Estrogénicos

Tabla IX									
Correlación entre GC y expresión inmunohistoquímica									
Método	GC	RE (-)	RE (+)	p53 (-)	p53 (+)	c-erb2 (-)	c-erb2 (+)	Ki-67	nº casos
F	1	8 (10,81%)	66 (89,19%)	42 (56,76%)	32 (43,24%)	62 (83,78%)	12 (16,21%)	10,43%	74
	2	16 (10,19%)	141 (89,91%)	73 (46,50%)	84 (53,50%)	75 (47,77%)	82 (52,23%)	14,99%	157
	3	40 (33,89%)	78 (66,10%)	51 (43,22%)	67 (56,78%)	44 (37,29%)	74 (62,71%)	31,05%	118
	nº casos	349							
R	1	6 (9,38%)	58 (90,62%)	41 (64,06%)	23 (35,94%)	38 (59,38%)	26 (40,62%)	10,83%	64
	2	17 (10,69%)	142 (89,31%)	72 (45,28%)	87 (54,72%)	112 (70,44%)	47 (29,56%)	14,67%	159
	3	41 (32,54%)	85 (67,46%)	53 (42,06%)	73 (57,94%)	75 (59,52%)	51 (40,78%)	29,88%	126
	nº casos	349							
J	1	9 (11,84%)	67 (88,15%)	47 (61,84%)	29 (38,16%)	62 (81,58%)	14 (18,42%)	11,04%	76
	2	16 (9,88%)	146 (90,12%)	74 (45,68%)	88 (54,32%)	111 (68,52%)	51 (31,48%)	15,01%	162
	3	40 (36,04%)	71 (63,95%)	45 (40,54%)	66 (59,45%)	42 (37,84%)	69 (62,16%)	31,71%	111
	nº casos	349							

GC = Grado Citológico

RE = Receptores Estrogénicos

F = Sistema de graduación citológica de Fisher

R = Sistema de graduación citológica de Robinson

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

Tabla X				
Correlación entre GH y GCH				
GH	GCH 1	GCH 2	GCH 3	nº de casos
I	43 (76,78%)	12 (21,43%)	1 (1,79%)	56
II	15 (8,29%)	131 (72,37%)	35 (19,34%)	181
III	2 (1,55%)	32 (24,80%)	95 (73,64%)	129
nº de casos	60	175	131	366

Tabla XI										
Correlación entre el GCH y GC										
GHC	GC (Fisher)			GC (Robinson)			GC (Jayaram modificado)			nº de casos
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1	53 (68,83%)	6 (3,66%)	0 (0%)	53 (81,53%)	4 (2,38%)	0 (0%)	55 (68,75%)	2 (1,17%)	0 (0%)	
2	23 (29,87%)	130 (79,27%)	24 (19,20%)	12 (18,46%)	151 (89,88%)	17 (12,69%)	25 (31,25%)	144 (84,21%)	11 (9,57%)	
3	1(1,30%)	28 (17,03%)	101 (80,80%)	0 (0%)	13 (7,74%)	117 (87,31%)	0 (0%)	25 (14,62%)	104 (90,43%)	
nº de casos	77	164	125	65	168	134	80	171	115	366

Tabla XII				
Correlación entre GH e IMH				
GH	IMH 1	IMH 2	IMH 3	nº de casos
I	56 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	56
II	109 (60,22%)	61 (33,70%)	11 (6,08%)	181
III	2 (1,55%)	36 (27,91%)	91 (70,54%)	129
nº de casos	167 (45,63%)	97 (26,50%)	102 (27,87%)	366

GH = Grado Histológico
 GCH = Grado Citológico Histológico
 GC = Grado Citológico
 IMH = Índice Mitótico Histológico

Tabla XIII									
Correlación entre GC e IMH en cada uno de los sistemas de graduación citológica									
GC	IMH 1			IMH 2			IMH 3		
	F	R	J	F	R	J	F	R	J
1	64 (83,12%)	55 (84,62%)	65 (81,25%)	89 (54,27%)	92 (54,76%)	91 (53,22%)	13 (10,40%)	20 (15,04%)	11 (9,57%)
2	8 (10,39%)	6 (9,23%)	10 (12,50%)	56 (34,15%)	51 (30,36%)	50 (29,24%)	31 (24,80 %)	39 (29,32%)	36 (31,30%)
3	5 (6,49%)	4 (6,15%)	5 (6,25 %)	19 (11,58%)	25 (14,88%)	30 (17,54%)	81 (64,80%)	74 (55,64%)	68 (59,13%)
nº de casos	366								

IMH = Índice Mitótico Histológico

PN = Parámetros nucleares

A1 = Anisocariosis leve

A2 = Anisocariosis moderada

A3 = Anisocariosis severa

Nc0 = Nucleolo ausente

Nc1 = Nucleolo evidente

Nc2 = Macronucleolo/múltiple

B1 = Borde nuclear liso

B2 = Borde nuclear algo irregular

B3 = Borde nuclear irregular

N1 = Núcleo pequeño

N2 = Núcleo mediano

N3 = Núcleo grande

C1 = Cromatina fina

C2 = Cromatina gruesa/regular

C3 = Cromatina irregular

GCH = Grado Citológico Histológico

F = Sistema de graduación citológica de Fisher

R = Sistema de graduación citológica de Robinson

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

Tabla XIV				
Correlación entre PN citológicos y GCH (nº) (%)				
PN	GCH1	GCH2	GCH3	nº de casos
A1	52 (88,14%)	12 (7,34%)	0 (0%)	366
A2	7 (11,86%)	145 (81,92%)	28 (21,54%)	
A3	0 (0%)	20 (10,73%)	102 (78,46%)	
Nc0	54 (91,53%)	71 (40,11%)	29 (22,30%)	
Nc1	5 (8,47%)	102 (57,63%)	53 (40,77%)	
Nc2	0 (0%)	4 (2,26%)	48 (36,92%)	
B1	43 (72,88%)	4 (2,26%)	0 (0%)	
B2	16 (27,12%)	161 (90,96%)	53 (40,77%)	
B3	0(0%)	12 (6,78%)	77 (59,23%)	
N1	35 (59,32%)	0 (0%)	0 (0%)	
N2	24 (40,68%)	93 (52,31%)	68 (52,31%)	
N3	0 (0%)	84 (47,69%)	62 (47,69%)	
C1	33 (55,93%)	1(0,56%)	0 (0%)	
C2	26 (44,07%)	155 (87,57%)	55 (42,31%)	
C3	0 (0%)	21 (11,86%)	75 (57,69%)	
nº de casos	59	177	130	

Tabla XV									
Correlación entre parámetros nucleares citológicos y GCH (n) (%)									
P.N.	GCH1			GCH2			GCH3		
	F	R	J	F	R	J	F	R	J
A1	44 (74,58%)	51 (86,44%)	52 (88,14%)	7 (3,95%)	19 (10,73%)	13 (7,34%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
A2	15 (25,42%)	8 (13,56%)	7 (11,86%)	139 (78,53%)	142 (80,23%)	145 (81,92%)	16 (12,31%)	39 (30 %)	28 (21,54%)
A3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	31 (17,51%)	16 (9,04%)	19 (10,73%)	114 (87,69%)	91 (70%)	102 (78,46%)
Nc1	51 (86,44%)	55 (93,22%)	54 (91,53 %)	72 (40,68%)	93 (52,54%)	31 (40,11%)	37 (28,46%)	42 (32,30%)	29 (22,30%)
Nc2	8 (13,56%)	4 (6,78%)	5 (8,47%)	101 (57,06%)	83 (46,89%)	102 (57,63%)	43 (33,08%)	44 (33,85%)	53 (40,77%)
Nc3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,26%)	1 (0,56%)	4 (2,26%)	50 (38,46%)	44 (33,85%)	48 (36,92%)
B1		39 (66,10%)	43 (72,88%)		6 (3,39%)	4 (2,26%)		1 (0,77%)	0 (0%)
B2		20 (33,90%)	16 (27,12%)		160 (90,40%)	161 (90,96%)		47 (36,15%)	53 (40,77%)
B3		0 (0%)	0 (0%)		11 (6,27%)	12 (6,78%)		82 (63,08%)	77 (59,23%)
N1	34 (57,63%)	35 (59,32%)	35 (59,32%)	3 (1,69%)	7 (3,95%)	2 (1,13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
N2	23 (38,98%)	24 (40,67%)	24 (40,68%)	166 (93,78%)	163 (92,09%)	170 (96,05%)	61 (46,92%)	69 (53,08%)	68 (52,31%)
N3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (4,52%)	7 (3,95%)	5 (2,82%)	69 (53,08%)	61 (46,92%)	62 (47,69%)
C1	33 (55,93%)	26 (44,07%)		1 (0,56%)	3 (1,69%)		0 (0%)	0 (0%)	
C2	26 (44,07%)	33 (55,93%)		155 (87,57%)	164 (92,66%)		55 (42,31%)	55 (42,31%)	
C3	0 (0%)	0 (0%)		21 (11,86%)	10 (5,65%)		75 (57,69%)	75 (57,69%)	
nº casos		59			177			130	

P.N. = Parámetros nucleares
A1 = anisocariosis leve
A2 = anisocariosis moderada
A3 = anisocariosis severa
C1 = cromatina fina

B1 = borde nuclear liso
B2 = borde nuclear algo irregular
B3 = borde nuclear irregular
C2 = cromatina grumosa y regular

N1 = núcleo pequeño
N2 = núcleo mediano
N3 = núcleo grande
C3 = cromatina irregular

Tabla XVI							
Correlación entre nº de mitosis citológicas e IMH (nº) (%)							
	IMH 1		IMH 2		IMH 3		nº de casos
Nº de mitosis en citología	F	J	F	J	F	J	
Ausentes	158 (95,18%)	160 (96,39%)	45 (46,39%)	43 (44,33%)	15 (14,56%)	22 (27,36%)	
Escasas	8 (4,82%)	6 (3,61%)	51 (52,58%)	53 (54,64%)	55 (53,40%)	53 (57,46%)	
Frecuentes	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,03%)	1 (1,03%)	33 (32,04%)	28 (27,18%)	
nº de casos	166 (45,36%)		97 (26,50%)		103 (28,14%)		366

Tabla XVII		
Correlación entre nº de mitosis en citología y Ki-67		
nº de mitosis en citología	Ki-67	
	J	F
Ausentes	15,43 (%)	14,32 (%)
Escasas	25,81 (%)	26,12 (%)
Frecuentes	26,3 (%)	31,17 (%)
nº de casos	366	

IMH = Índice Mitótico Histológico

F = Sistema de graduación citológica de Fisher

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

Tabla XVIII									
Correlación entre EG y GC (Fisher, Robinson y Jayaram modificado)									
EG	GC1			GC2			GC3		
	F	R	J	F	R	J	F	R	J
G (-)	55 (71,43%)	48 (71,64%)	55 (68,75%)	75 (45,74%)	77 (46,38%)	80 (46,78%)	60 (48%)	65 (48,87%)	55 (47,83%)
G (+)	22 (28,57%)	19 (28,36%)	25 (31,25%)	89(54,27%)	89 (53,61%)	91 (53,22%)	65 (52%)	68 (57,73%)	60 (52,77%)
G (+) < 3	17 (22,08%)	16 (23,88%)	17 (21,25%)	39 (23,78%)	37 (22,29%)	41 (23,98%)	27 (21,60%)	30 (22,56%)	25 (21,74%)
G (+) > 3	5 (6,44%)	3 (4,48%)	8 (10%)	50 (30,49%)	52 (31,33%)	50 (29,24%)	38 (30,40%)	38 (28,57%)	35 (30,43%)
nº casos	77	67	80	164	166	171	125	133	115

EG = Estatus Ganglionar

G (-) = Ganglios axilares negativos

G (+) = Ganglios axilares metastásicos

GC = Grado Citológico

F = Sistema de graduación citológica de Fisher

R = Sistema de graduación citológica de Robinson

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

Tabla XIX									
Correlación de EG y parámetros citológicos n (%)									
	Fisher			Robinson			Jayaram modificado		
	G (-)	G (+) <3	G (+) >3	G (-)	G (+) <3	G (+) >3	G (-)	G (+) <3	G (+) >3
Agrupamiento marcado				48(25,39%)	12(14,29%)	11(11,83%)	32(16,93%)	11(13,10%)	7(7,53%)
Agrupamiento moderado				86(45,50%)	40(47,61%)	43(46,24%)	92(48,68%)	35(41,67%)	41(44,09%)
Agrupamiento escaso				55(29,10%)	32(38,10%)	39(41,94%)	65(34,39%)	38(45,24%)	45(48,3%)
Anisocariosis leve	38(20,11%)	12(14,29%)	1(1,07%)	53(28,04%)	15(17,86%)	2(2,75%)	45(23,81%)	13(15,48%)	7(7,53%)
Anisocariosis moderada	84(44,44%)	41(48,81%)	43(46,24%)	83(43,92%)	43(51,19%)	59(63,44%)	90(47,62%)	42(50%)	43(46,24%)
Anisocariosis severa	67(35,45%)	31(36,90%)	49(52,69%)	53(28,04%)	26(30,95%)	32(34,41%)	54(28,57%)	29(34,52%)	43(46,24%)
Cromatina fina	22(11,64%)	3(3,58%)	1(1,07%)	20(10,58%)	11(13,10%)	0(0%)			
Cromatina regular y grumosa	121(64,02%)	49(58,33%)	64(68,82%)	133(70,37%)	52(61,90%)	63(67,74%)			
Cromatina irregular	46(24,34%)	32(38,10%)	28(30,11%)	31(16,40%)	21(25%)	30(32,26%)			
Nucleolo ausente	89(47,09%)	34(40,48%)	37(39,78%)	103(54,50%)	42(50%)	45(48,39%)	87(46,03%)	34(40,48%)	33(35,48%)
Nucleolo evidente	72(38,10%)	34(40,48%)	44(47,31%)	64(33,86%)	26(30,95%)	37(39,78%)	75(39,68%)	37(44,04%)	44(47,31%)
Macronucleolo/múltiple	28(14,81%)	16(19,05%)	12(12,90%)	22(11,64%)	16(19,04%)	11(11,83%)	27(14,29%)	13(15,48%)	16(17,2%)
Borde nuclear liso				35(18,52%)	13(15,48%)	2(2,75%)	32(16,93%)	13(15,48%)	3(3,23%)
Borde nuclear algo irregular				111(58,73%)	51(60,71%)	58(62,37%)	117(67,90%)	51(60,71%)	59(63,44%)
Borde nuclear irregular				43(22,75%)	20(23,81%)	33(35,48%)	40(21,16%)	20(23,81%)	31(33,33%)
Ausencia de mitosis	112(59,26%)	56(66,67%)	50(53,76%)				119(62,96%)	54(64,29%)	51(54,84%)
Escasas mitosis	61(32,28%)	18(21,43%)	33(35,48%)				59(31,21%)	21(25%)	30(32,26%)
Numerosas mitosis	16(8,47%)	10(11,90%)	10(10,75%)				11(5,82%)	9(10,71%)	12(12,9%)
Nucleo pequeño	29(15,34%)	7(8,33%)	2(2,15%)	34(17,99%)	4(4,76%)	2(2,15%)	29(15,34%)	7(8,33%)	2(2,15%)
Nucleo moderado	121(64,02%)	60(71,43%)	67(72,04%)	121(64,02%)	46(54,76%)	58(62,37%)	129(68,25%)	59(70,24%)	71(76,34%)
Núcleo grande	39(20,63%)	17(20,24%)	24(25,81%)	34(17,99%)	34(40,48%)	33(35,48%)	31(16,40%)	18(21,43%)	20(21,5%)
Nº de casos	189	84	93	189	84	93	189	84	93

EG = Estatus ganglionar

G (-) = Ganglios axilares negativos

G (+) = Ganglios axilares metastásicos

Tabla XX						
Correlación entre EG y parámetros morfométricos						
EG	G (-)	G (+)	G (+) < 3	G (+) > 3	nº de casos	
Am	1744,61	1775,48	1807,44	1743,52		
rango	40,80-5709,30	07,80-3389,70	3,60-3389,70	7,80-2889,10		
Pm	1482,67	1511,66	1520,1	1503,24		
rango	67,70-2724,30	31,60-2756,60	4,10-2115,90	1,60-2756,60		
Dm	470,89	476,49	480,9	472,06		
rango	245,00-850,40	258,80-668,40	58,80-668,40	29,90-605,40		
Fm	92,55	92,68	92,6	92,76		
rango	64,70-94,90	89,10-95	89,10-95	90,20-94,80		
nº de casos	189	177	84	93		366

EG = Estatus Ganglionar

G (-) = Ganglios axilares negativos

G (+) = Ganglios axilares metastásicos

Am = Area nuclear media

Pm = Perímetro nuclear medio

Dm = Diámetro nuclear máximo medio

Fm = Factor de forma medio

Tabla XXI						
Correlación entre EG y expresión inmunohistoquímica						
	G (-)	G (+)	G (+) < 3	G (+) > 3	nº de casos	
RE (-)	36 (19,56%)	28 (16,97%)	16 (20,25%)	12 (14,63%)		
RE (+)	148 (80,43%)	137 (83,03%)	63 (79,75%)	74 (86,05%)		
p53 (-)	94 (51,09%)	72 (43,64%)	33 (41,77%)	39 (45,35%)		
p53 (+)	90 (48,91%)	93 (56,36%)	46 (58,23%)	47 (54,65%)		
c-erb2 (-)	134 (72,83%)	90 (54,55%)	50 (63,29%)	40 (46,51%)		
c-erb (+)	50 (22,17%)	75 (45,45%)	29 (36,71%)	46 (53,49%)		
Ki- 67	18,94%	20,02%	19,92%	20,12%		
nº de casos	184	165	79	86		349

EG = Estatus Ganglionar

G (-) = Ganglios axilares negativos

G (+) = Ganglios axilares metastásicos

RE = Receptores estrogénicos

Tabla XXII						
Correlación entre parámetros morfométricos y expresión inmunohistoquímica						
	RE (-)	RE (+)	p53 (-)	p53 (+)	c-erb2 (-)	c-erb2 (+)
Am	1960,13	1719,90	1709,07	1813,74	1709,7	1878,74
rango	440,80-5709,30	598,70-4375,10	440,80-5709,30	598,70-3227,70	440,80-5709,30	598,70-4375,10
Pm	1557,36	1485,06	1466,61	1527,08	1468,68	1561,03
rango	767,70-2724,30	890,80-2756,60	767,70-2724,30	912,90-2756,60	767,70-2724,30	890,80-2756,60
Dm	497,06	468,42	467,59	479,4	466,26	489,36
rango	245-850,40	258,80-763,60	245-859,40	258,80-649	245-850,40	258,80-763,60
Fm	92,15	92,73	92,42	92,81	92,60	92,68
rango	64,70-94,80	88,80-95	64,70-95	89,10-94,90	64,70-95	89,10-94,80
nº de casos	64	285	166	183	237	112

Am = Area nuclear media

Pm = Perímetro nuclear medio

Dm = Diámetro nuclear máximo medio

Fm = Factor de forma medio

Tabla XXIII

Correlación de GH y GC coincidentes y parámetros citológicos (n) (%)

PC	GC1 / GH I			GC2 / GH II			GC3 / GH III		
	F	R	J	F	R	J	F	R	J
Ag1		37 (74%)	40 (72,73%)		25 (17,36%)	6 (4,14%)		1 (0,90%)	0 (0%)
Ag2		9 (18 %)	15 (27,27%)		102 (70,83%)	105 (72,45%)		9 (8,11%)	10 (9,62%)
Ag3		4 (8%)	0 (0%)		17 (11,80%)	34 (23,45%)		91 (81,98%)	94 (90,38%)
A1	34 (66,67%)	45 (90%)	45 (81,82%)	11 (7,53%)	13 (9,02%)	3 (2,07%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
A2	17 (33,33%)	5 (10 %)	10(18,18%)	101 (69,18%)	126 (87,50%)	115 (79,31%)	20 (17,54%)	34 (30,63%)	10 (9,62%)
A3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	34 (23,28%)	5 (3,47%)	27 (18,62%)	94 (82,46%)	77 (69,37%)	94 (90,38%)
C1	27 (52,94%)	23 (46%)		3 (2,05%)	3 (2,08 %)		0 (0%)	0 (0%)	
C2	24 (47,06%)	27 (54%)		117 (80,14%)	126 (87,50%)		56 (49,12%)	49 (44,14%)	
C3	0 (0%)	0 (0%)		26 (17,81%)	15 (10,41%)		58 (50,88%)	62 (55,86%)	
Nc1	43 (84,31%)	47 (94%)	48 (87,27%)	57 (39,04%)	83 (57,63%)	72 (53,10%)	30 (26,32%)	29 (26,13%)	17 (16,35%)
Nc2	8 (15,69%)	3 (6%)	7 (12,73%)	76 (52,05%)	61 (42,36%)	71 (48,97%)	49 (42,98%)	45 (40,54%)	47 (45,19%)
Nc3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (8,90%)	0 (0%)	2 (1,38%)	35 (30,70%)	37 (33,33%)	40 (38,46%)
B1		34 (68%)	45 (81,82%)		6 (4,17%)	2 (1,38%)		0 (0%)	0 (0%)
B2		16 (32%)	10(18,18%)		120 (83,23%)	129 (88,97%)		41 (36,94%)	40 (38,46%)
B3		0 (0%)	0 (0%)		18 (12,5%)	14 (9,66%)		70 (63,06%)	64 (61,54%)
M0	49 (96,08%)		53 (96,36%)	108 (73,97%)		113 (77,93%)	22 (19,30%)		21 (20,19%)
M1	2 (3,92%)		2 (3,64%)	37 (25,34%)		32 (22,07%)	62 (54,39%)		56 (53,85%)
M2	0 0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	30 (26,32%)		27 (25,96%)
N1	28 (54,90%)	31 (62%)	45 (81,82%)	5 (3,42%)	4 (2,78%)	0 (0%)	1 (0,88%)	0 (0%)	0 (0%)
N2	23 (45,10%)	19 (38%)	10(18,18%)	132 (90,41%)	136 (94,44%)	139 (95,86%)	54 (47,37%)	55 (49,55%)	51 (49,05%)
N3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (6,16%)	4 (2,78%)	6 (4,14%)	59 (51,75%)	56 (50,45%)	53 (50,96%)
nº casos	311	305	304	311	305	304	311	305	304

PC = Parámetros citológicos
 Ag1 = Agrupamiento marcado
 Ag2 = Agrupamiento moderado
 Ag3= Agrupamiento escaso
 A1= anisocariosis leve
 A2= anisocariosis moderada
 A3=Anisocariosis severa

C1= cromatina fina
 C2= Cromatina gruesa y regular
 C3 = Cromatina irregular
 Nc0 = Ausencia de nucleolo
 Nc1 = Nucleolo evidente
 Nc2 =Macronucleolo/nucleolo múltiple
 M0 : Ausencia de mitosis
 M1= Aisladas mitosis

M2 = Frecuentes mitosis
 N1= Núcleo pequeño
 N2= Núcleo mediano
 N3 = Núcleo grande
 B1= borde nuclear liso
 B2 = Borde nuclear algo irregular
 B3 = Borde nuclear irregular

Tabla XXIV

Correlación de EG y parámetros citológicos cuando GC y GH son coincidentes (n) (%)

PC	Fisher			Robinson			Jayaram modificado		
	G (-)	G (+) <3	G (+) > 3	G (-)	G (+) <3	G (+) > 3	G (-)	G (+) <3	G (+) > 3
Ag1				41 (25,15%)	10 (15,38%)	11 (14,28%)	29 (18,47%)	11 (16,18%)	6 (7,59%)
Ag2				71 (43,56%)	30 (46,15%)	37 (48,05%)	68 (43,31%)	24 (35,29%)	35 (44,30%)
Ag3				51 (31,29%)	25 (38,46%)	29 (37,66%)	60 (38,22%)	33 (48,53%)	38 (48,10%)
A1	29 (18,71%)	10 (14,08%)	1 (1,17%)	44 (26,99%)	10 (15,38%)	3 (3,9%)	35 (22,29%)	10 (14,71%)	3 (3,8%)
A2	69 (44,52%)	35 (49,29%)	39 (45,88%)	73 (44,78%)	35 (53,85%)	48 (62,34%)	71 (45,22%)	33 (48,53%)	40 (50,63%)
A3	57(36,77%)	26 (36,63%)	45 (52,94%)	46 (28,22%)	20 (30,77%)	26 (33,77%)	51 (32,48%)	25 (36,76%)	36 (45,57%)
C1	19 (12,26%)	11 (15,49%)	1 (1,17%)	17 (10,43%)	9 (13,85%)	1 (1,3%)			
C2	95 (61,29%)	41 (57,75%)	59 (69,41%)	113 (69,32%)	37 (56,92%)	53 (68,83%)			
C3	41 (26,45%)	22 (30,99%)	25 (29,42%)	33 (20,25%)	19 (29,23%)	23 (29,87%)			
Nc1	64(41,29%)	26(36,62%)	32 (37,65%)	87 (53,37%)	34(52,31%)	40 (51,95%)	66 (42,04%)	27 (39,71%)	27 (34,18%)
Nc2	67(43,23%)	32 (45,07%)	43 (50,59%)	56 (34,35%)	19 (29,23%)	29 (37,66%)	64 (40,76%)	33 (48,53%)	44 (55,70%)
Nc3	24(15,48%)	13(18,31%)	10 (11,76%)	20 (12,27%)	12 (18,46%)	8 (10,39%)	27 (17,20%)	8 (11,76%)	8 (10,13%)
B1				32 (19,63%)	9 (13,85%)	2 (2,6%)	28 (17,83%)	11 (16,18%)	1 (1,27%)
B2				93 (57,06%)	39 (60%)	50 (64,94%)	101 (64,33%)	41 (60,29%)	53 (67,09%)
B3				38 (23,31%)	17 (26,15%)	25 (32,47%)	28 (17,83%)	16 (23,53%)	25 (31,65%)
M0	87(56,13%)	47 (66,20%)	42 (49,41%)				101 (64,33%)	46 (67,65%)	40 (50,63%)
M1	53(34,19%)	14 (19,72%)	33 (38,82%)				45 (28,66%)	15 (22,06%)	30 (37,97%)
M2	15(9,67%)	10 (14,08%)	10 (11,76%)				11 (7,01%)	7 (10,29%)	9 (11,39%)
N1	24(15,48%)	6 (8,45%)	1 (1,17%)	29 (17,79%)	4 (6,15%)	2 (2,6%)	25 (15,92%)	5 (7,35%)	1 (1,27%)
N2	96 (61,94%)	48 (67,61%)	63 (74,12%)	103 (63,19%)	46 (70,76%)	58 (75,32%)	102 (64,97%)	45 (66,18%)	65 (82,28%)
N3	35 (22,58%)	17 (23,94%)	21 (24,71%)	31 (19,02%)	15 (23,08%)	17 (22,08%)	30 (19,11%)	18 (26,47%)	13 (16,46%)
nº casos	155	71	85	163	65	77	157	68	79

PC = Parámetros citológicos

Ag1 = Agrupamiento marcado

Ag2 = Agrupamiento moderado

Ag3= Agrupamiento escaso

A1= anisocariosis leve

A2= anisocariosis moderada

A3=Anisocariosis severa

B1= borde nuclear liso

C1= cromatina fina

C2= Cromatina gruesa y regular

C3 = Cromatina irregular

Nc0 = Ausencia de nucleolo

Nc1 = Nucleolo evidente

Nc2 =Macronucleolo/nucleolo múltiple

B2 = Borde nuclear algo irregular

B3 = Borde nuclear irregular

M0 : Ausencia de mitosis

M1= Aisladas mitosis

M2 = Frecuentes mitosis

N1= Núcleo pequeño

N2= Núcleo mediano

N3 = Núcleo grande

Tabla XXV					
Correlación entre GH y GC coincidentes y parámetros morfométricos					
Sistema de graduación citológica de Fisher					
PM	GHI/GC1	GHII/GC2	GHIII/GC3	nº de casos	
Am	1159,32	1700,80	2152,85		
rango	440,80-2146,10	778,30-3447,90	1133,60-5709,30		
Pm	1221,87	1476,51	1666,41		
rango	767,70-1669,70	1010,40-2107,70	1083,70-2756,60		
Dm	387,15	468,85	524,90		
rango	245-550,90	329,90-671,00	343,60-850,40		
Fm	92,27	92,79	92,45		
rango	88,80-94,00	90,20-95,00	64,70-94,80		
nº de casos	51	145	114		311
Sistema de graduación citológica de Robinson					
	GHI/GC1	GHII/GC2	GHIII/GC3	nº de casos	
Am	1145,08	1670,92	2177,82		
rango	440,80-2146,10	778,30-3169,90	1133,60-5709,30		
Pm	1217,07	1461,83	1677,5		
rango	767,70-1669,70	1010,40-2018,30	1083,70-2756,60		
Dm	385,45	464,3	527,83		
rango	245,00-550,90	329,90-635,90	343,60-850,40		
Fm	92,39	92,81	92,46		
rango	88,80-94,40	90,20-95	64,70-94,80		
nº de casos	50	144	111		305
Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado					
	GHI/GC1	GHII/GC2	GHIII/GC3	nº de casos	
Am	1182,82	1712,37	2200,60		
rango	440,80-2146,10	778,30-3447,90	1144,90-5709,30		
Pm	1236,66	1480,10	1686,00		
rango	767,70-1669,70	1010,40-2107,70	1083,70-2756,60		
Dm	392,17	469,37	530,40		
rango	245,00-550,90	329,90-671,00	343,60-850,40		
Fm	92,38	92,93	92,45		
rango	88,80-94,90	89,90-95,00	64,70-94,80		
nº de casos	55	145	104		304

PM = Parámetros morfométricos

Am = Area nuclear media

Pm = Perímetro nuclear medio

Dm = Diámetro nuclear máximo medio

Fm = Factor de forma medio

GH = Grado Histológico Combinado

GC = Grado Citológico

Tabla XXVI												
Correlación entre parámetros nucleares citológicos y parámetros morfométricos en GH y GC coincidentes												
Parámetros nucleares	Am			Pm			Dm			Fm		
	F	R	J	F	R	J	F	R	J	F	R	J
Anisocariosis leve	1140,53	1276,62	1145,12	1211,97	1280,73	1217,77	384,16	405,01	386,52	92,44	92,48	92,25
Anisocariosis moderada	1615,42	1725,4	1700,98	1440,16	1490,55	1476,15	457,13	469,84	468,29	92,63	92,73	92,79
Anisocariosis severa	2155,16	2162,9	2176,16	1667,24	1657,97	1674,57	525,96	527,31	526,59	92,53	92,47	92,52
Núcleo pequeño	1078,25	1185,26	1102,5	1184,35	1235,06	1198,75	374,15	389,39	377,27	92,28	92,45	92,37
Núcleo moderado	1757,9	1722,29	1742,23	1505,97	1483,67	1489,15	475,89	470,12	471,69	92,64	92,66	92,22
Núcleo grande	2131,83	2273,98	2237,45	1634,81	1712,69	1686,8	519,35	539,44	534,23	92,5	92,55	92,61
Borde nuclear liso		1271,31	1212,56		1267,38	1241,71		400,67	393,08		92,49	92,49
Borde nuclear algo irregular		1717,12	1754,17		1477,3	1494,59		469,29	474,41		92,76	92,74
Borde irregular		2160,78	2151,66		1679,76	1672,96		526,45	524,05		92,33	92,38
nº de casos	311	305	304	311	305	304	311	305	304	311	305	304

Am = Area nuclear media

Pm = Perímetro nuclear medio

Dm = Diámetro nuclear máximo medio

Fm = Factor de forma medio

F = Sistema de graduación citológica de Fisher

R = Sistema de graduación citológica de Robinson

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

Tabla XXVII		
Correlación entre nº de mitosis en citología y Ki-67 en GC=GH		
nº de mitosis en citología	Ki-67	
	F	J
Ausentes	13,43%	15,37%
Escasas	26,46%	26,57%
Frecuentes	31,03%	34,68%
nº de casos	297	

GC = Grado Citológico

GH = Grado Histológico

F = Sistema de graduación citológica de Fisher

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

Tabla XXVIII						
Correlación entre el nº de mitosis en citología e IMH cuando GC y GH son coincidentes						
Nº de mitosis citológicas	IMH 1		IMH 2		IMH 3	
	F	J	F	J	F	J
Ninguna	133 (94,33%)	140 (95,89%)	33 (40,74%)	36 (42,86%)	10 (11,24%)	11 (14,86%)
Escasas	8 (5,67%)	6 (4,11%)	47 (58,02%)	47 (55,95%)	47 (52,02%)	38 (51,35%)
Frecuentes	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,23%)	1 (0,01%)	32 (35,95%)	25 (33,78%)
nº de casos	311	304	311	304	311	304

Tabla XXIX									
Correlación entre parámetros nucleares citológicos y GCH (n) (%)									
PN	GCH1			GCH2			GCH3		
	F	R	J	F	R	J	F	R	J
A1	36 (70,59%)	44 (84,62%)	11 (20%)	4 (2,76%)	19 (13,38%)	10 (6,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
A2	15 (29,41%)	8 (15,38%)	44 (80%)	117 (80,69%)	107 (75,35%)	117 (80,69%)	16 (13,91%)	30 (27,09%)	19 (18,27%)
A3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	24 (16,55%)	16 (11,27%)	18 (12,41%)	99 (86,09%)	81 (72,97%)	85 (81,73%)
Nc0	41 (80,39%)	48 (92,31%)	46 (83,64%)	50 (34,48%)	75 (52,82%)	53 (36,55%)	31 (26,96%)	31 (27,93%)	23 (22,12%)
Nc1	10 (19,60%)	4 (6,69%)	9 (16,36%)	91 (62,75%)	66 (46,89)	88 (60,69%)	44 (38,26%)	40 (36,04%)	45 (43,27%)
Nc2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,76%)	1 (0,70%)	4 (2,76%)	40 (34,78%)	40 (36,04%)	36 (34,62%)
B1		32 (66,10%)	40 (72,73%)		6 (4,23%)	6 (4,14%)		1 (0,99%)	0 (0%)
B2		20 (38,46%)	15 (27,27%)		125 (80,03%)	128 (88,28%)		38 (34,23%)	43 (41,35%)
B3		0 (0%)	0 (0%)		11 (7,75%)	11 (7,59%)		73 (65,77%)	61 (58,65%)
N1	29 (56,86%)	30 (57,69%)	33 (60%)	1 (0,69%)	7 (4,93%)	27 (18,62%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
N2	22 (43,14%)	22 (42,31%)	22 (40%)	138 (95,17%)	128 (90,14%)	88 (60,69%)	49 (42,61%)	59 (53,15%)	55 (52,89%)
N3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4,14%)	7 (4,93%)	30 (20,69%)	66 (57,39%)	52 (46,85%)	49 (47,11%)
C1	30 (58,82%)	20 (38,46%)		1 (0,68%)	3 (2,11%)		0 (0%)	0 (0%)	
C2	21 (41,18%)	32 (61,54%)		123 (84,83%)	129 (90,85%)		53 (46,09%)	46 (41,44%)	
C3	0 (0%)	0 (0%)		21 (14,48%)	10 (7,04%)		62 (53,91%)	65 (58,56%)	
nº casos	311	305	304	311	305	304	311	305	304

PN = Parámetros nucleares
A1 = anisocariosis leve
A2 = anisocariosis moderada
A3 = anisocariosis severa

Nc0 = nucleolo ausente
Nc1 = nucleolo evidente
Nc2 = macronucleolo/múltiple
IMH = Índice mitótico Histológico

N1 = núcleo pequeño
N2 = núcleo mediano
N3 = núcleo grande
B1 = borde liso
B2 = borde algo irregular
B3 = borde irregular
GCH = Grado Citológico Histológico

Tabla XXX				
Correlación entre GH = GC y EG (n) (%)				
Sistema de graduación citológica de Fisher				
EG	GHI/GC1	GHII/GC2	GHIII/GC3	nº casos
G (-)	37 (72,54%)	63 (43,44%)	55 (47,82%)	311
G (+)	14 (27,45%)	82 (56,55%)	60 (52,17%)	
G (+) < 3	13 (25,49%)	34 (23,44%)	24 (25,26%)	
G (+) > 3	1 (1,96%)	48 (33,10%)	36 (37,89%)	
nº casos	51	145	115	
Sistema de graduación citológica de Robinson				
EG	GHI/GC1	GHII/GC2	GHIII/GC3	nº casos
G (-)	37 (71,15%)	68 (47,89%)	54 (48,64%)	305
G (+)	15 (28,85%)	74 (52,11%)	57 (51,35%)	
G (+) < 3	13 (25%)	29 (20,42%)	27 (21,62%)	
G (+) > 3	2 (3,85%)	45 (21,62%)	30 (52,63%)	
nº casos	52	142	111	
Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado				
EG	GHI/GC1	GHII/GC2	GHIII/GC3	nº casos
G (-)	39 (70,91%)	67 (46,21%)	51 (49,03%)	304
G (+)	16 (29,09%)	78 (53,79%)	53 (50,96%)	
G (+) < 3	13 (23,64%)	33 (22,76%)	22 (21,15%)	
G (+) > 3	3 (5,45%)	45 (31,03%)	31 (29,80%)	
nº casos	55	145	104	

GH = Grado Histológico

GC = Grado Citológico

F = Sistema de graduación citológica de Fischer

R = Sistema de graduación citológica de Robinson

J = Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

EG = Estatus Ganglionar

G (-) = ganglios axilares negativos

G (+) = ganglios axilares metastásicos

TablaXXXI								
Correlación entre GC y GH coincidentes y expresión inmunohistoquímica								
Método	GC/GH	RE (-)	RE (+)	p53 (-)	p53 (+)	c-erb2 (-)	c-erb2 (+)	Ki-67
Fischer	1/I	4 (7,69%)	48 (92,31%)	31 (59,62%)	21 (40,38%)	41 (78,85%)	11(21,15%)	8,98%
	2/II	14 (10,14%)	124 (89,86%)	62 (44,93%)	76 (55,07%)	98 (71,01%)	40 (28,99%)	13,54%
	3/III	40 (37,38%)	67 (62,62%)	44 (41,12%)	63 (58,88%)	57 (53,27%)	50 (46,73%)	32,27%
	nº casos	297						
Robinson	1/I	4 (8%)	46 (92%)	30 (60%)	20 (40%)	42 (84%)	18 (36%)	9,32%
	2/II	16 (11,76%)	120 (88,24%)	60 (44,12%)	76 (55,88%)	104(76,47%)	32 (23,53%)	13,42%
	3/III	30 (28,85%)	74 (71,15%)	63 (60,58%)	41 (39,42%)	31 (29,81%)	73 (70,19%)	32,35%
	nº casos	289						
Jarayam	1/I	4 (7,27%)	51 (92,73%)	33 (60%)	22 (40%)	44 (80%)	11 (20%)	10,01%
	2/II	15 (10,71%)	125 (89,29%)	59 (42,14%)	81 (57,86%)	101 (72,14%)	39 (27,86%)	14,02%
	3/III	40 (40%)	60 (60%)	62 (62%)	38 (38%)	37 (37%)	63 (63%)	33,09%
	nº casos	293						

GC = Grado Citológico

GH = Grado Histológico

RE = Receptores Estrogénicos

Tabla XXXII

Correlación entre parámetros morfométricos y expresión inmunohistoquímica

Sistema de graduación citológica de Fisher

PM	RE (-)	RE (+)	p53 (-)	p53 (+)	c-erb2 (-)	c-erb2 (+)
Am	1989,00	1731,20	1722,70	1831,90	1716,70	1907,40
rango	440,80-5709,30	598,70-4375,10	440,80-5709,30	598,70-3227,70	440,80-5709,30	778,30-4375,10
Pm	1568,00	1490,40	1471,90	1534,40	1470,50	1573,50
rango	767,70-2724,30	890,80-2756,60	767,70-2724,30	912,90-2756,60	767,70-2724,30	1010,40-2756,60
Dm	500,50	470,00	468,80	482,20	466,30	494,90
rango	245,00-850,40	278,70-763,60	245,00-850,40	283,70-649,00	245,00-850,40	329,90-763,60
Fm	92,10	92,70	92,40	92,80	92,50	92,70
rango	64,70-94,10	88,80-95,00	64,70-95,00	89,10-94,90	64,70-95,00	89,10-94,80
nº casos	58	239	137	160	196	101

Sistema de graduación citológica de Robinson

PM	RE (-)	RE (+)	p53 (-)	p53 (+)	c-erb2 (-)	c-erb2 (+)
Am	2006,00	1714,10	1690,3	1837,4	1711,8	1904,1
rango	440,80-5709,30	598,70-4375,10	440,80-5709,30	598,70-3227,70	440,80-5709,30	778,30-4375,10
Pm	1573,9	1483	1455,1	1537,1	1467,4	1573,6
rango	767,70-2724,30	890,80-2756,60	767,70-2724,30	912,90-2756,60	767,70-2724,30	1010,40-2756,60
Dm	502,5	467,3	463,1	483,2	465,3	493,8
rango	245,00-850,40	278,70-763,60	245,00-850,40	283,70-649,00	245,00-850,40	329,90-763,60
Fm	92,1	92,8	92,4	92,8	92,60	92,7
rango	64,70-94,80	88,80-95,00	64,70-95,00	89,10-94,90	64,70-95,00	89,10-94,80
nº casos	59	231	92,4	164	197	93

Sistema de graduación citológica de Jayaram modificado

PM	RE (-)	RE (+)	p53 (-)	p53 (+)	c-erb2 (-)	c-erb2 (+)
Am	2012,00	1698,20	1726,40	1834,80	1719,70	1925,60
rango	440,80-5709,30	598,70-3156,60	440,80-5709,30	598,70-3227,70	440,80-4545,10	778,30-4375,10
Pm	1579,00	1471,60	1472,00	1535,50	1471,90	1581,10
rango	767,70-2724,30	890,80-2054,80	767,70-2724,30	912,90-2756,60	767,70-2398,00	1010,40-2756,60
Dm	503,90	465,80	468,50	482,60	466,40	497,10
rango	245,00-850,40	278,70-635,90	245,00-850,40	283,70-649,00	245,00-775,20	329,90-763,60
Fm	92,10	92,70	92,30	92,90	92,60	92,80
rango	64,70-94,60	88,80-94,70	64,70-95,00	89,80-94,90	64,70-94,90	90,40-94,80
nº casos	59	236	130	165	198	97

FIGURAS

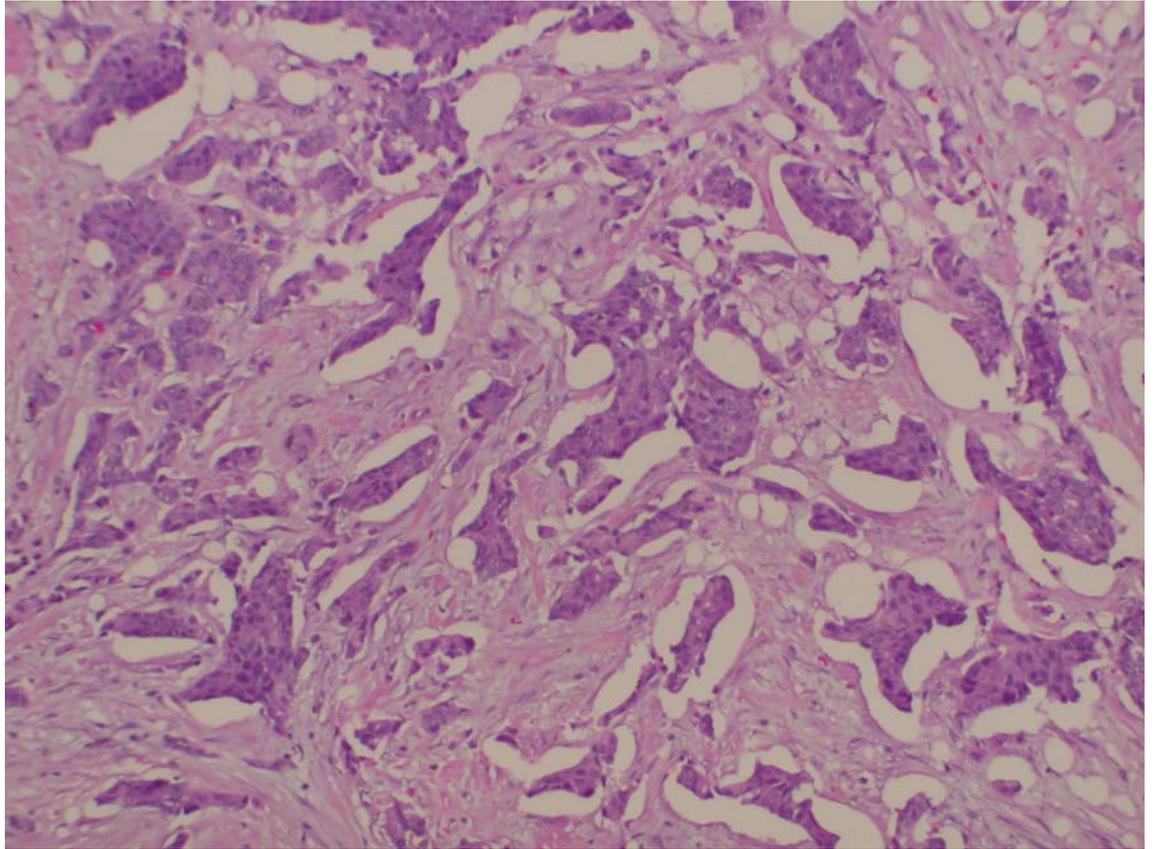


Fig 1.- Carcinoma ductal infiltrante.H.E. 100x

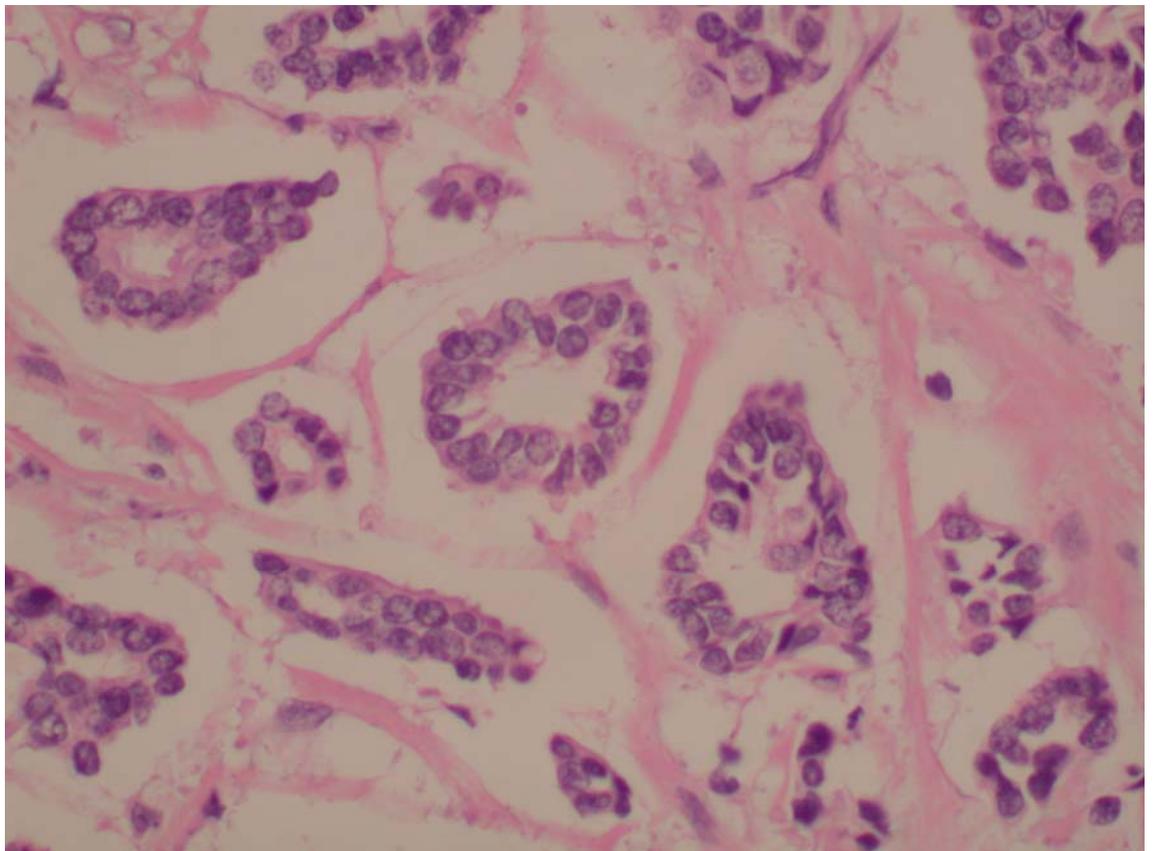


Fig 2.- Carcinoma ductal infiltrante grado I. H.E. 400x

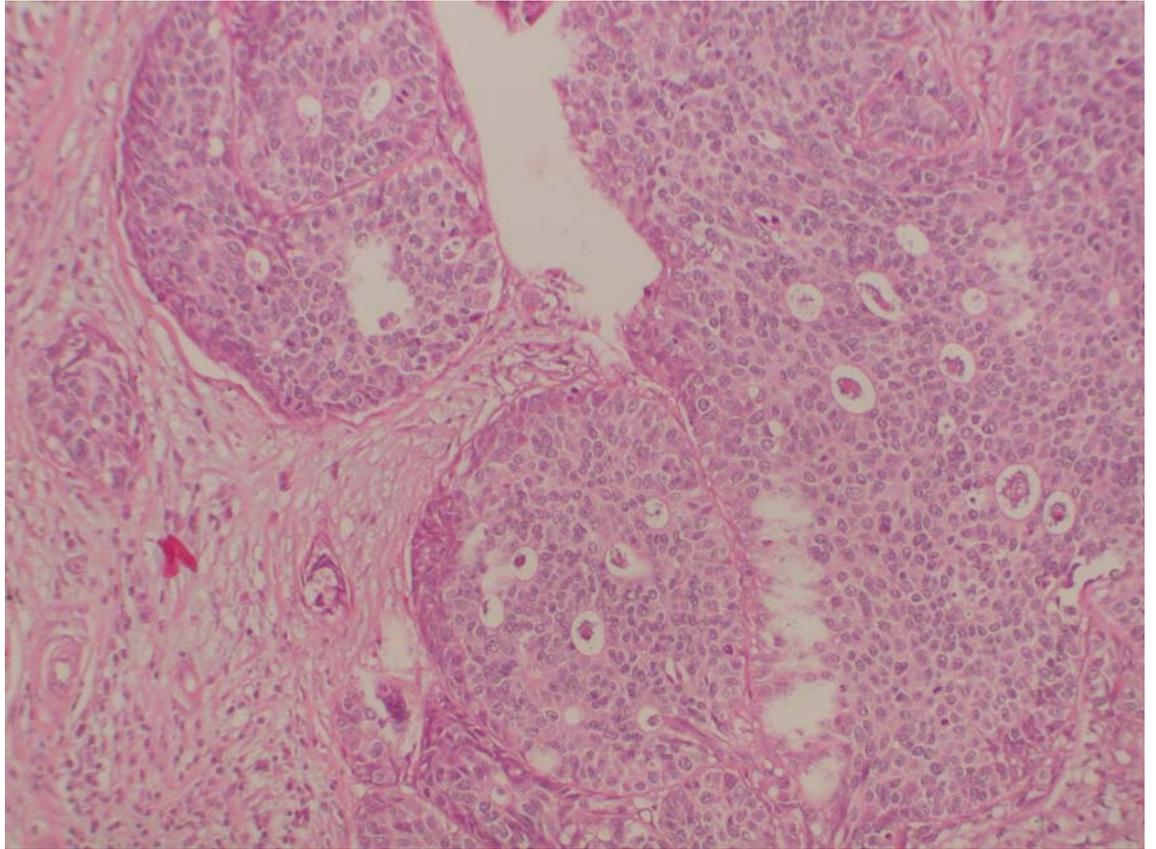


Fig 3.- Carcinoma ductal infiltrante grado II. HE. 100x

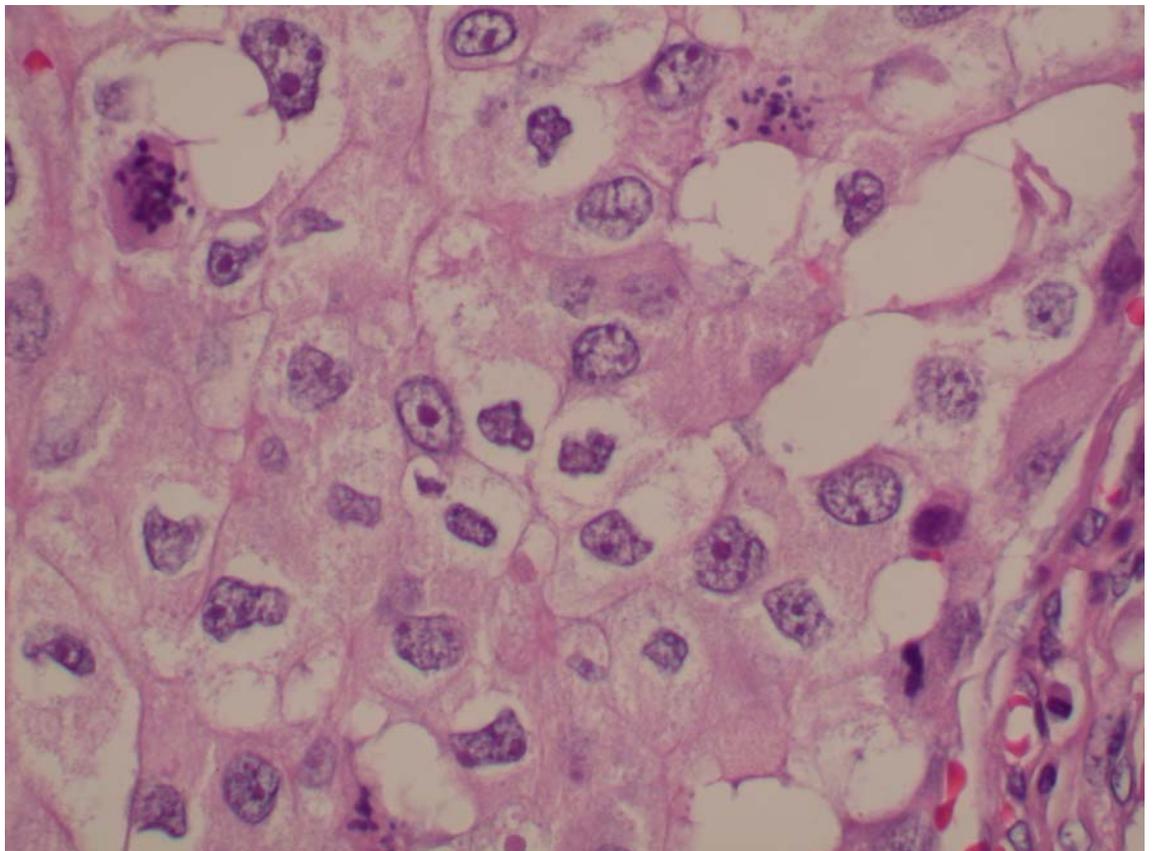


Fig 4.- Carcinoma ductal infiltrante grado III. HE. 400x

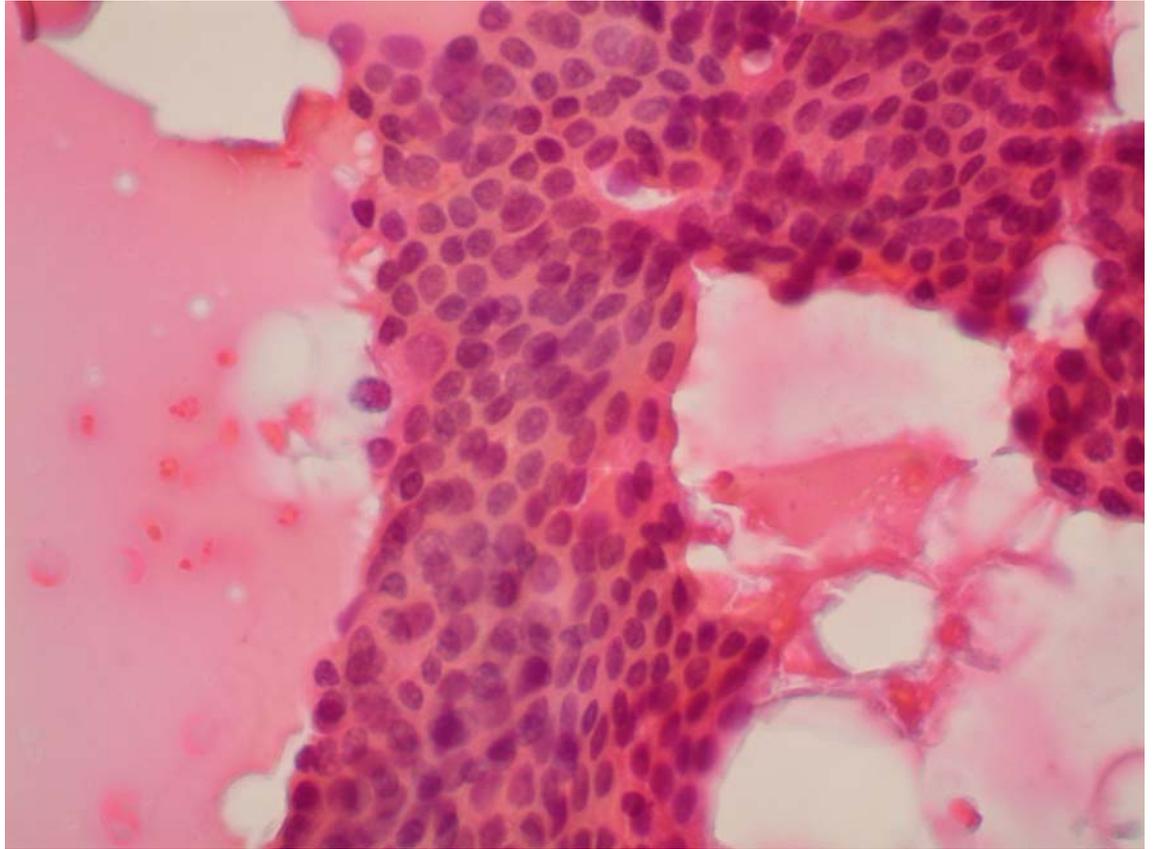


Fig 5.- Células ductales normales. PAAF .Papanicolaou 400x

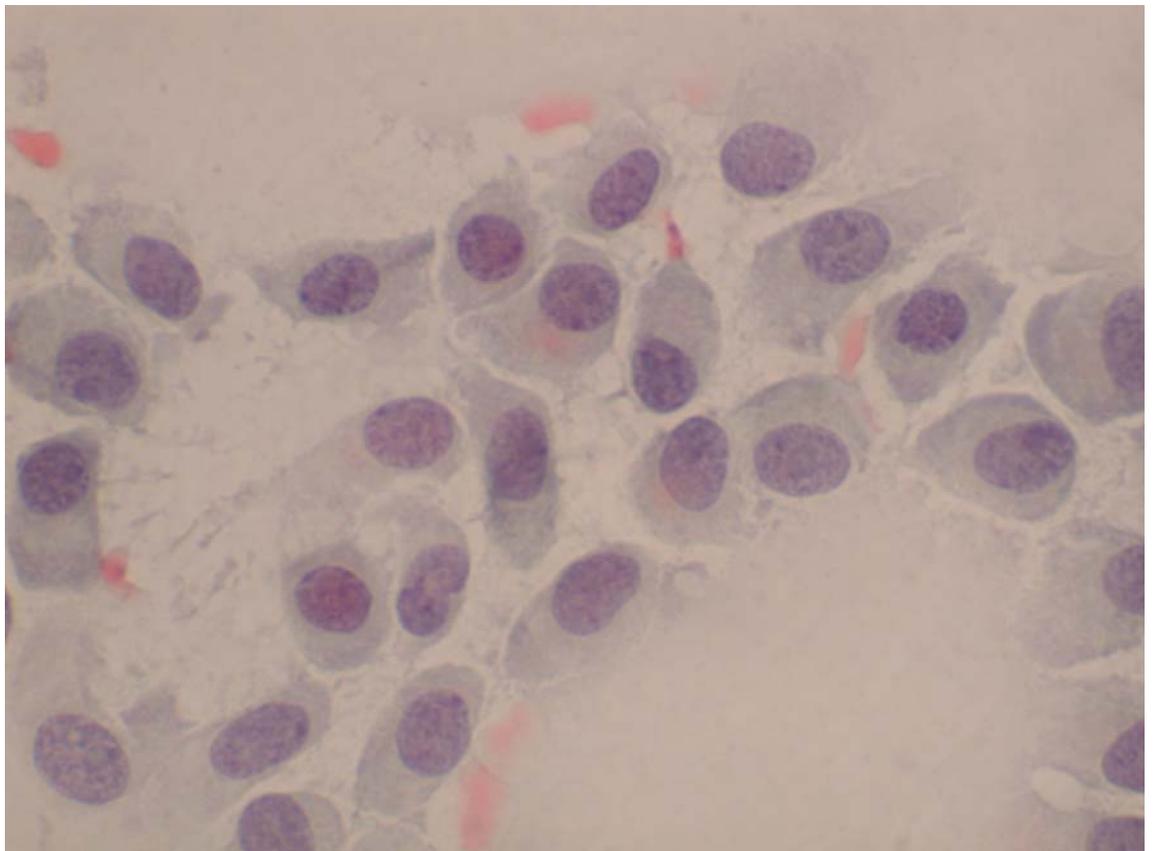


Fig 6.- Carcinoma ductal infiltrante grado I/1. PAAF. Papanicolaou 400x

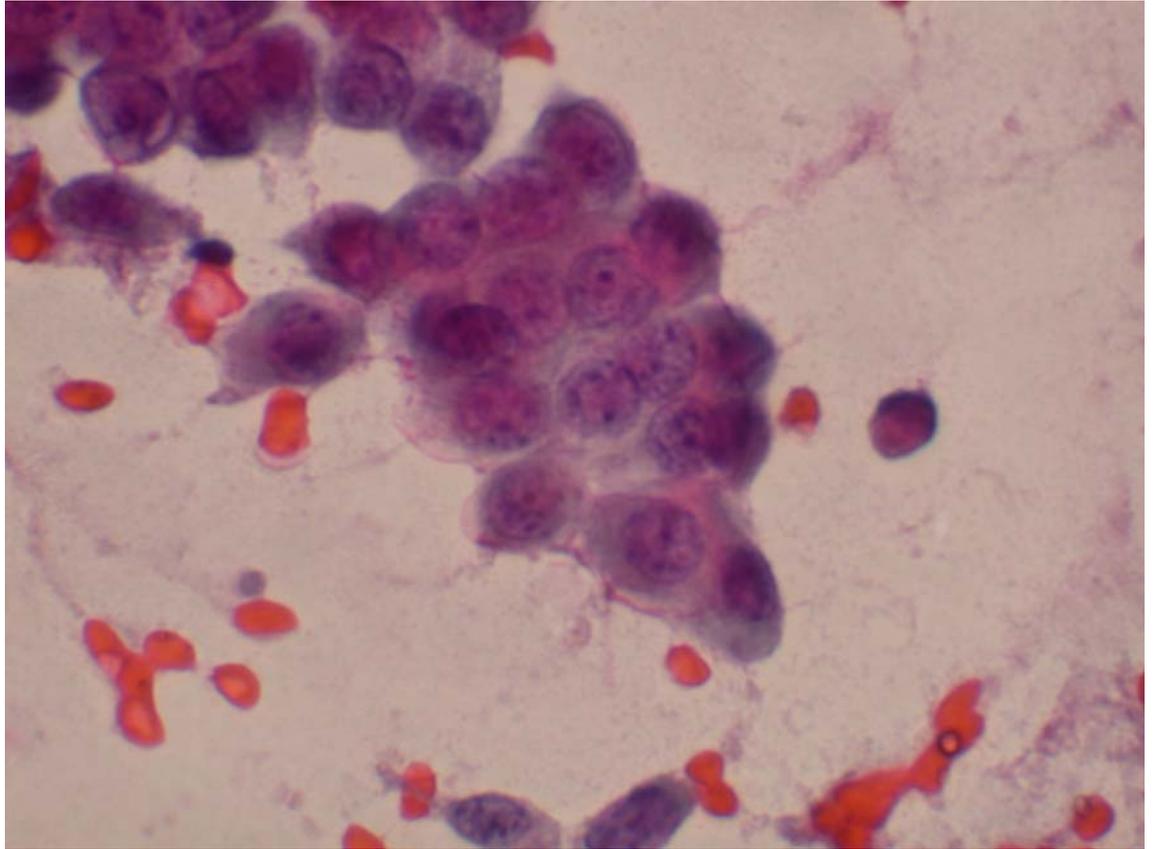


Fig 7.- Carcinoma ductal infiltrante grado II/3. PAAF. Papanicolaou 400x

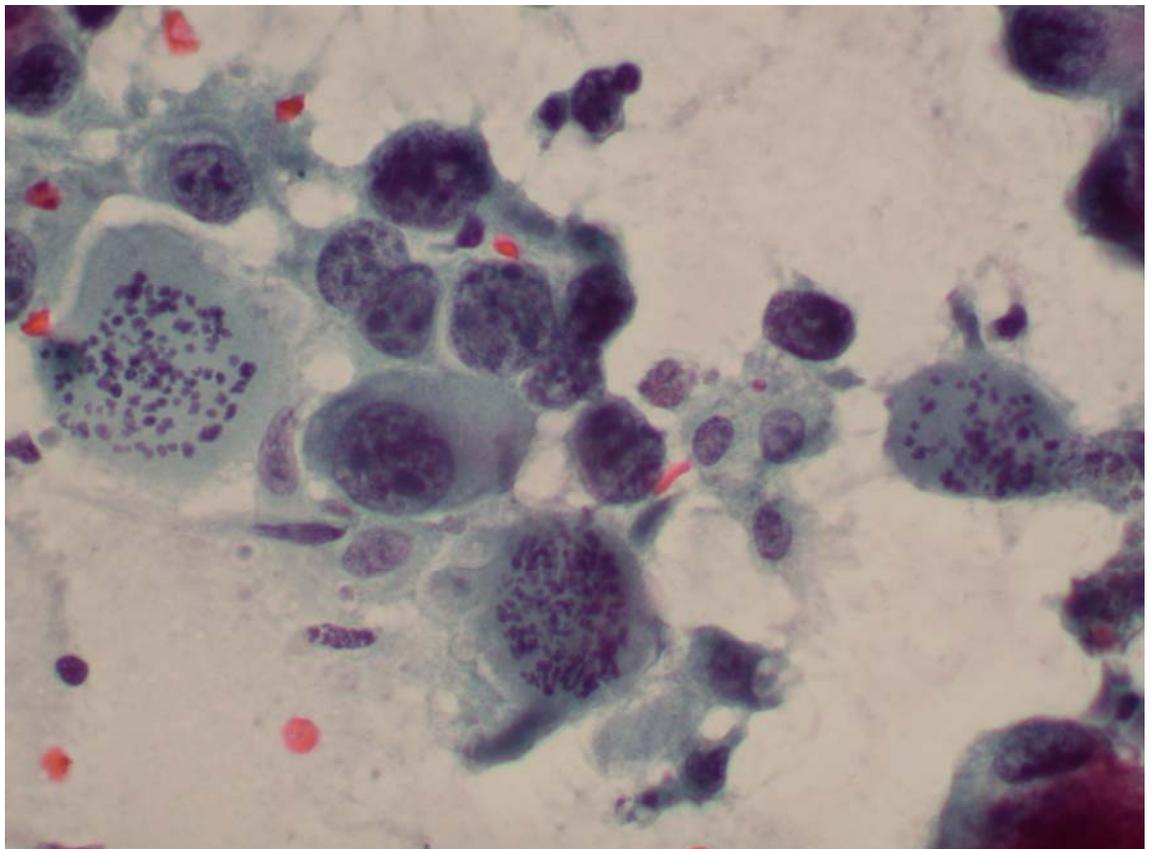


Fig 8.- Carcinoma ductal infiltrante grado III/3. PAAF. Papanicolaou 400x

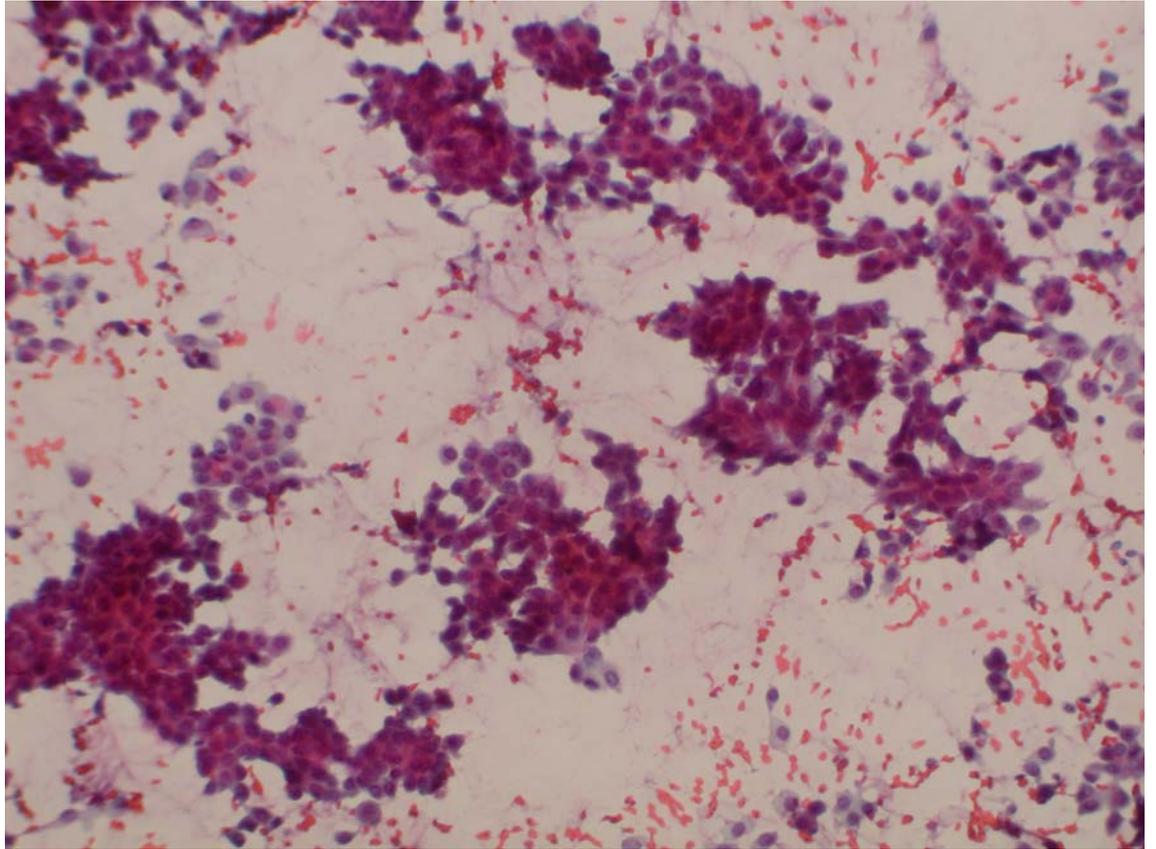


Fig 9.- Carcinoma ductal infiltrante grado I/1.PAAF. Marcado agrupamiento celular. Papanicolaou 40x

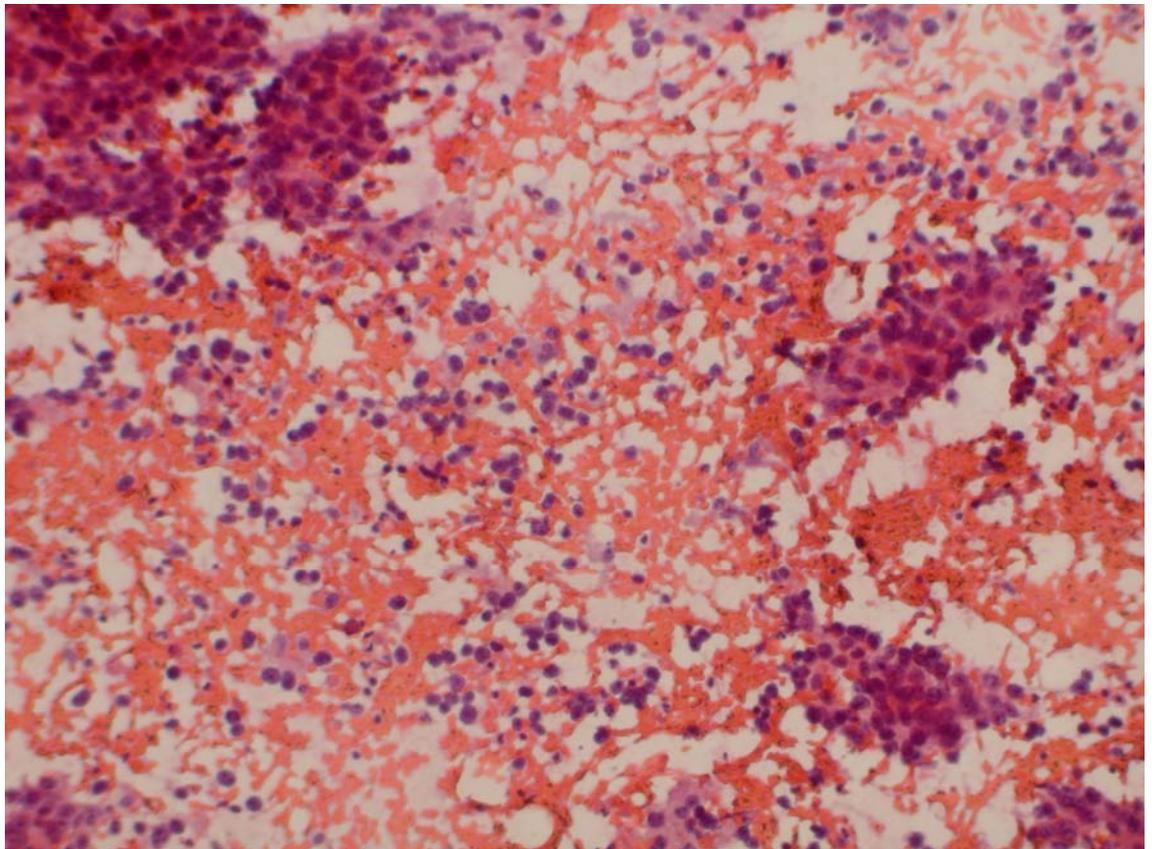


Fig 10.- Carcinoma ductal infiltrante grado II/2. PAAF. Agrupamiento y disociación celular. Papanicolaou 40x

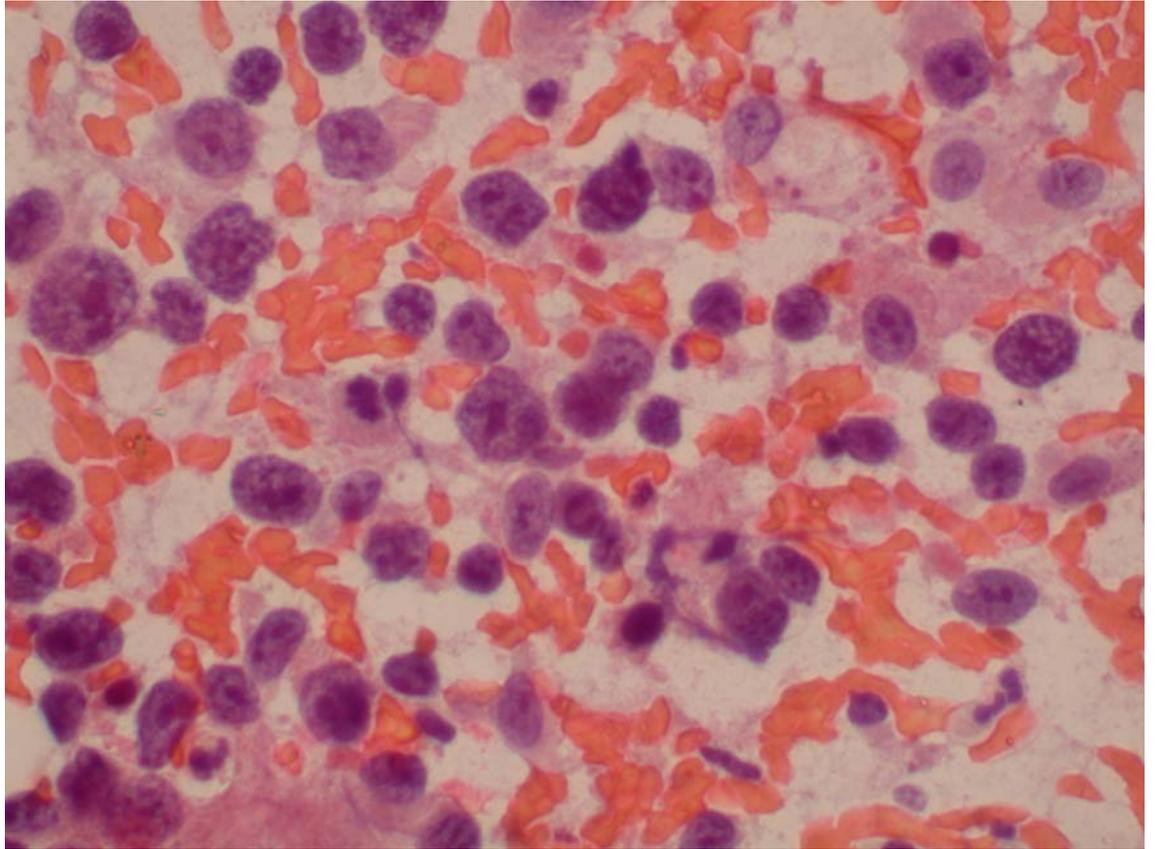


Fig 11.- Carcinoma ductal infiltrante grado III/3. PAAF. Disociación celular. Papanicolaou 400x

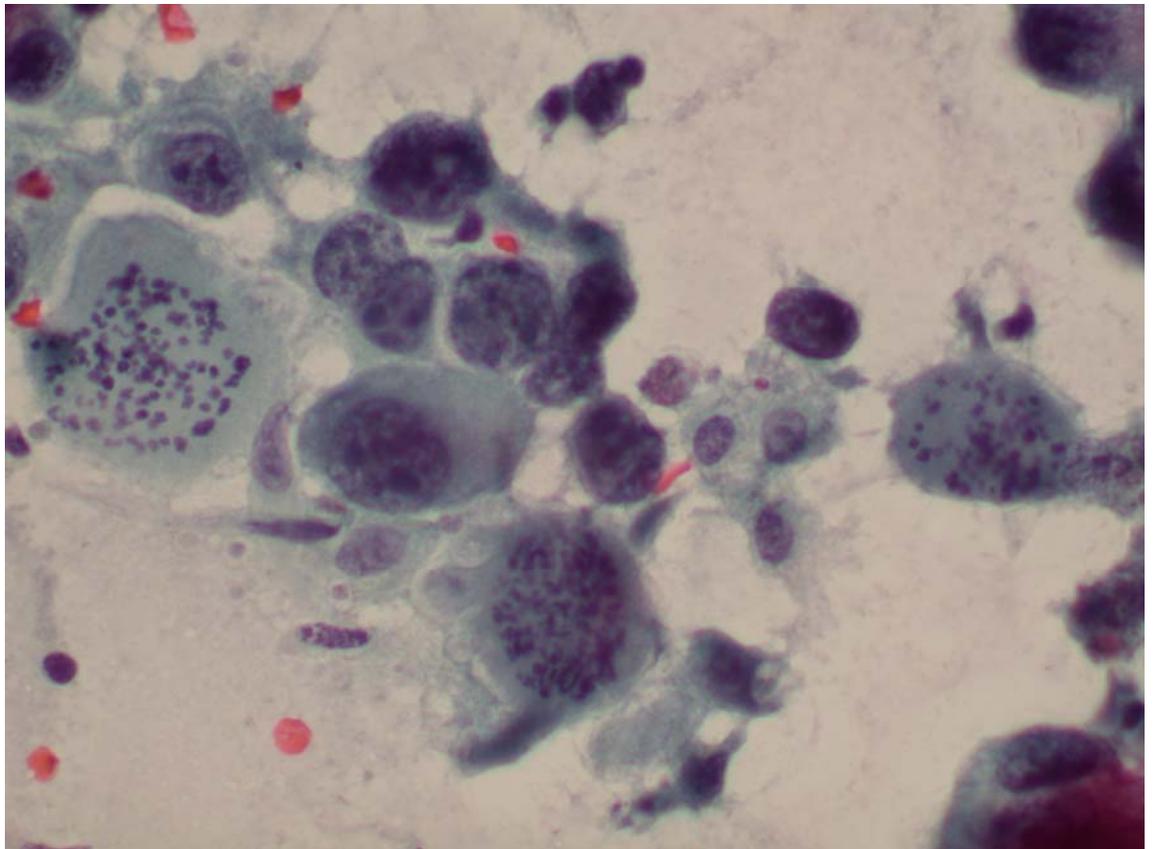


Fig 12.- Carcinoma ductal infiltrante grado III/3. PAAF. Anisocariosis, mitosis y macronucleolos. Papanicolaou 400x

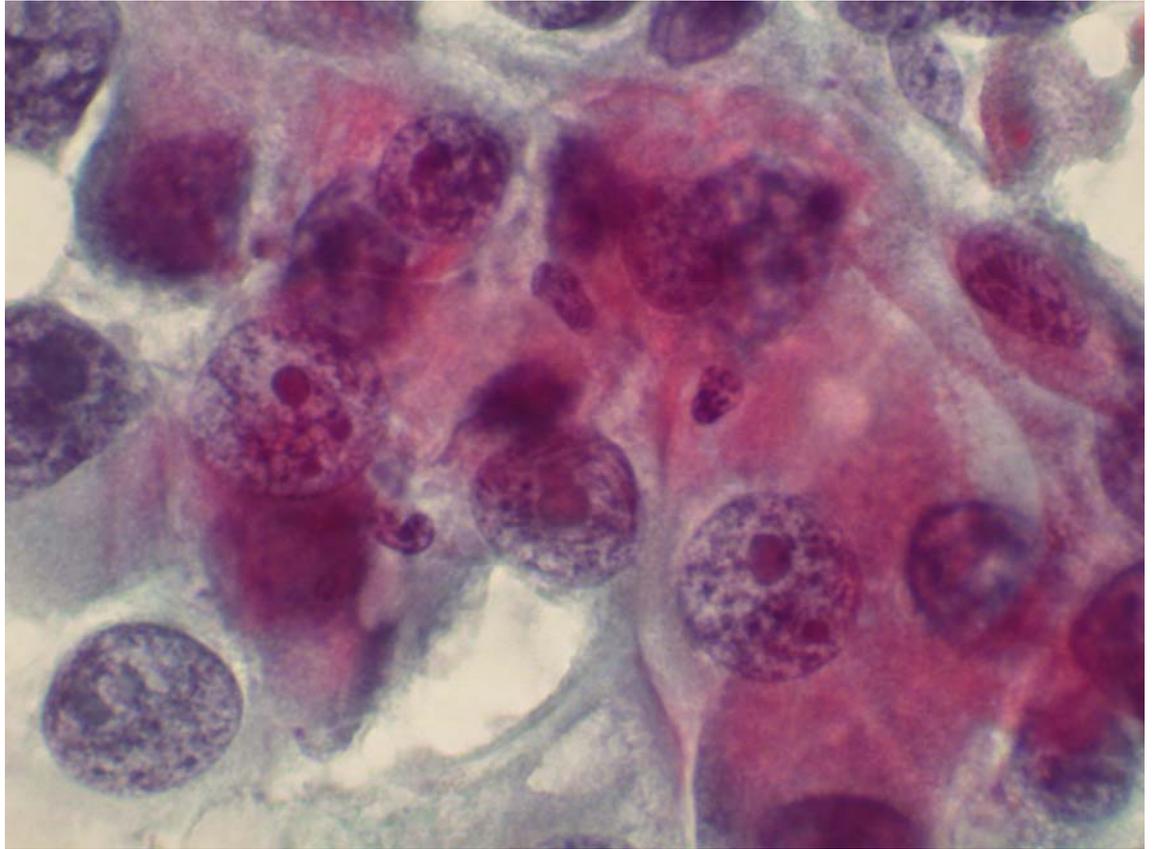


Fig 13.- Carcinoma ductal infiltrante grado III/3. PAAF. Núcleos grandes, cromatina irregular y macronucleolos. Papanicolaou 400x

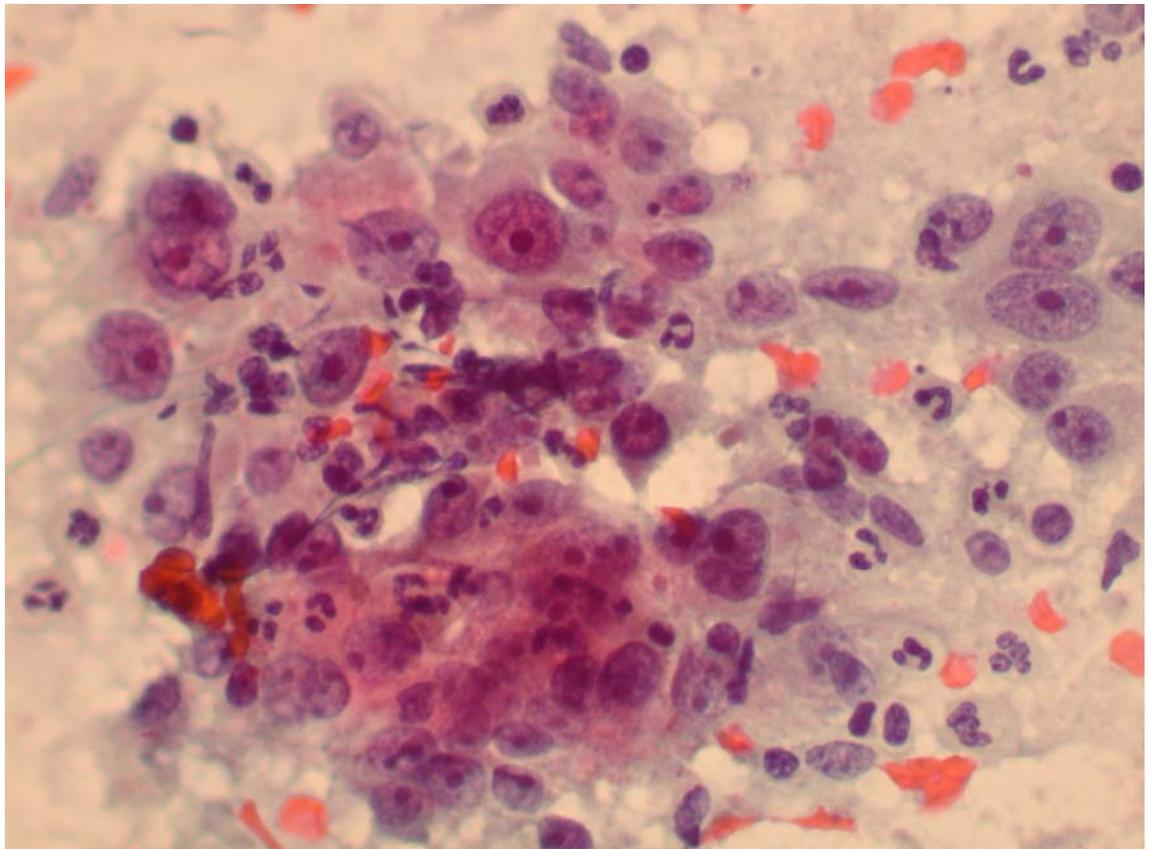


Fig 14.- Carcinoma ductal infiltrante grado III/3. PAAF. Anisocariosis marcada y macronucleolos. Papanicolaou 400x