

Facultad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba
Universidad de Murcia, España

EL ÁREA NUCLEAR COMO INDICADOR DIAGNÓSTICO EN EL CARCINOMA DUCTAL DE LA MAMA: UN ESTUDIO METAANALÍTICO

Dr. Pedro A. Díaz Rojas y Dr. Julio Sánchez Meca

RESUMEN

Se presentaron los resultados de un metaanálisis dirigido a examinar la eficiencia del área nuclear de las células tumorales, como un indicador morfométrico capaz de detectar la presencia de malignidad en la neoplasia de la mama. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura a través de Medline entre los años 1989 a 1998, con las palabras clave *nuclear area and ductal breast cancer*. Se seleccionaron 4 artículos que dieron lugar a 5 estudios independientes que cumplían con los criterios de inclusión. Se registró de cada estudio el carácter benigno o maligno de la lesión, así como el tipo de lesión maligna. El resultado se definió como el área nuclear media obtenida en la muestra de pacientes. Los análisis estadísticos incluyeron el cálculo de la media ponderada, intervalos de confianza, prueba de homogeneidad y análisis de regresión. En todos los análisis se ponderó el resultado de cada estudio en función de la inversa de la varianza del área nuclear media. El área nuclear media obtenida con los estudios que analizaron el carcinoma ductal resultó superior a la registrada en los estudios con carcinoma lobal. A su vez, los estudios sobre tumor benigno y carcinoma lobal presentaron área nuclear media muy similar. El área nuclear se revela como un índice morfométrico adecuado en el diagnóstico del carcinoma ductal frente al carcinoma lobal y a la neoplasia benigna. En consecuencia, puede recomendarse el uso de este indicador cuantitativo para el diagnóstico diferencial.

Palabras clave: Metaanálisis, cáncer de mama, área nuclear, morfometría.

El cáncer de mama, tan antiguo como la historia de la medicina, es aún el más frecuente en el sexo femenino, afecta a 3 de cada 11 mujeres en el este de Europa y a 1 de cada 14 en los EE.UU., su incidencia ha aumentado a razón de 1,2 % desde el año 1940 y la mortalidad se ha mantenido alta de forma estable ocupando hoy el segundo lugar, superada solo por el cáncer de

pulmón.¹⁻³ Para este año se estima que se diagnostiquen 178 700 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres norteamericanas.⁴ Ya resulta irónico que una neoplasia que nace en un órgano de tan fácil acceso a la exploración continúe cobrando un tributo tan alto.^{3,5-6} Es comprensible por tanto, que el cáncer mamario haya sido motivo de intensos estudios en cuanto a orígenes, métodos

diagnósticos y tratamientos, siendo obligada para una eficaz elección de estos últimos, la evaluación anatomopatológica de la lesión, que debe incluir no solo el diagnóstico y la clasificación tumoral, sino también la información sobre una serie de parámetros morfológicos que brindan criterios pronósticos de la enfermedad; entre estos se encuentran el tamaño tumoral, su clasificación histológica, la diferenciación, el número de mitosis, el pleomorfismo nuclear y celular, la infiltración de la grasa y vasos linfáticos, sanguíneos y nervios, la presencia o no de desmoplasia, de necrosis, de infiltrado linfocitario y carcinoma *in situ* peritumoral, el número de ganglios linfáticos regionales infiltrados y los receptores hormonales tumorales, entre otros.^{1-3,5-8}. Existen además factores pronósticos llamados de segunda y tercera generación que son obtenidos por técnicas altamente costosas como son los anticuerpos monoclonales, citometría de flujo, historradiografía y otros, que informan sobre la actividad de síntesis de ADN, la ploidía, ciertos oncogenes y marcadores tumorales como el catepsín D, el PCNA y otros factores con los cuales se hace más eficiente el diagnóstico.^{3,5-8}

La morfometría y la estereología son técnicas poco costosas que permiten obtener indicadores cuantitativos de los componentes celulares y tisulares, su uso ya ha rebasado los límites de la experimentación para adentrarse en el campo diagnóstico con posibilidades pronósticas, sobre todo en la patología tumoral.⁹⁻²⁰ Son múltiples los indicadores morfométricos que pueden emplearse en el estudio de lesiones tumorales manteniendo sus principios de ser insesgados y eficientes. Entre estos destacan el área nuclear de células tumorales, el factor de forma, el volumen nuclear medio y el volumen nuclear medio ponderado; todos permiten evaluar de una forma distinta el esta-

do de la lesión, de ahí la importancia de analizar un grupo de estudios realizados por diversos investigadores que permitan conocer mejor el comportamiento de dichos indicadores. Sin embargo, el número de trabajos realizados con aplicación de estos métodos no abunda y su ausencia de uniformidad atenta contra las posibilidades de análisis de una mejor forma. Por otra parte, al hacer una revisión de estudios metaanalíticos²¹⁻²³ sobre cáncer ductal de mama, la mayoría están relacionados con el empleo de diversos tratamientos y es por ello que los autores se motivaron a la realización del presente estudio metaanalítico, evaluando un indicador presente en un grupo de publicaciones.

OBJETIVOS DEL METAANÁLISIS

Mediante la presente revisión metaanalítica se pretende examinar la eficiencia del área nuclear de las células como un indicador morfométrico en la evaluación de las lesiones tumorales malignas de la mama. Para ello se integran cuantitativamente los valores medios del área nuclear obtenidos en cada estudio y se someten a evaluación de los factores que pueden provocar variabilidad en dicho indicador, en especial el interés se centra en la variación de este indicador en función del carácter benigno o maligno de la lesión y, dentro de esta última, en la condición de carcinoma ductal o lobal.

MÉTODOS

SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para la localización de los estudios se aplicaron 2 procedimientos de búsqueda bibliográfica. En primer lugar, se consultó la base informatizada Medline con las palabras clave *nuclear area and ductal breast*

cancer, definiéndose el período temporal de 1989 a 1998. En segundo lugar, se realizó una búsqueda informal a partir de las citas bibliográficas de los artículos localizados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los estudios para ser incluidos en el metaanálisis tenían que cumplir los criterios siguientes:

- Haber sido realizados o publicados en el período temporal 1989-1998.
- Debían ser empíricos con sujetos diagnosticados y tratados por lesión tumoral de la mama supuestamente maligna.
- Tenían que especificar con claridad la clasificación tumoral por diagnóstico anatomopatológico.
- Debían incluir la medida cuantitativa del área nuclear de las células tumorales y especificar el tipo de fórmula empleada para su obtención. Además, contener los datos estadísticos pertinentes para el registro del área nuclear medio y su desviación típica.

RESULTADO DE LA BÚSQUEDA

A través de la búsqueda por Medline aplicando los requisitos de inclusión se identificaron 5 estudios recogidos en 4 informes de investigación.²⁴⁻²⁷

CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Con objeto de comprobar si la variabilidad de los estudios podía deberse a características diferenciales entre ellos se registraron las variables moderadoras siguientes: (a) el carácter benigno *versus* maligno de la lesión y (b) el tipo de lesión maligna (ductal *versus* lobal).

DEFINICIÓN DEL RESULTADO DE LOS ESTUDIOS

Dado que el objetivo del metaanálisis era comprobar la eficiencia del área nuclear como un indicador morfométrico capaz de detectar la presencia de lesión maligna, el resultado de cada estudio se definió como el área nuclear media del grupo de pacientes diagnosticados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El modelo de análisis que se aplicó es el propuesto por *Hedges y Olkin*,^{28,29} según el cual el resultado de cada estudio se pondera en función de la inversa de su varianza con objeto de que los estudios con datos más precisos ejerzan un mayor peso específico en los análisis. Dado que el resultado de cada estudio se definió como el área nuclear media, el factor de ponderación de cada estudio se determinó como la inversa del cociente entre la varianza y el tamaño muestral. Los pasos a seguir en el modelo son los siguientes:

- Estimación de la media ponderada sobre el área nuclear obtenida en el conjunto de los estudios.
- Estimación por intervalo de dicha media ponderada (n.c. = 95 %).
- Comprobación de la homogeneidad del indicador de área en torno a su media.
- Si el supuesto de homogeneidad no se cumple, se procede al análisis de posibles variables moderadoras influyentes en el área nuclear aplicando análisis de varianza o de regresión por el método de estimación de mínimos cuadrados ponderados.

RESULTADOS

Los cálculos están basados en un total de 318 sujetos diagnosticados de lesión

tumoral de la mama. En la tabla 1 se presentan los estadísticos descriptivos básicos obtenidos al integrar el área nuclear media de los 5 estudios. La media ponderada global asciende a 37,235 con un intervalo de confianza comprendido entre los valores 36,24 y 38,23. La prueba de homogeneidad de los valores del área nuclear resultó ser altamente significativa ($Q_7[4] = 601,003$, $p < 0,0001$). En consecuencia, se analizaron variables potencialmente moderadoras de los resultados, como el tipo de lesión tumoral.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos del área nuclear media

Estadístico	Área nuclear
K	5
No. de sujetos	318
Media	35,380
Media ponderal	37,235
Mediana	34,400
Mínimo	24,400
Máximo	52,000
Cuartil 1	25,000
Cuartil 3	41,1000
IC 95 %	36,24; 38,23
Prueba de homogeneidad	601,003*

$p < 0,0001$; k: número de estudios.

Para realizar los análisis se aplicó el modelo de análisis de varianza ponderado tomando como variable dependiente el área nuclear media de cada estudio y como factor el tipo de lesión, distinguiendo en primer lugar entre lesión benigna *versus* maligna y, en segundo lugar dentro de las lesiones malignas se distinguió entre lesión ductal *versus* lobal. Los resultados de los análisis estadísticos se presentan en la tabla 2.

La comparación de los tipos de lesión benigna frente a maligna reflejó diferencias significativas ($Q_B[1] = 32,245$, $p < 0,0001$), presentando la lesión maligna un área nuclear media superior a la de lesión benigna (medias de 37,914 y 25,00, respectivamente). Diferencias todavía más marcadas se observaron al comparar los 2 tipos de lesión maligna ($Q_B[1] = 441,763$, $p < 0,0001$). En efecto, como se muestra en la tabla 1, la lesión ductal presenta un área nuclear media claramente superior a la obtenida en el estudio de la lesión lobal (medias de 46,804 y 24,400, respectivamente), explicando esta variable 77,67 % de la varianza de la variable dependiente. El examen de las medias obtenidas con cada tipo de lesión refleja

Tabla 2. Resultados de los análisis de varianza ponderados de las variables moderadoras

Variable:	Categorías	k	Media	I.C 95 %	Q_B
			Li Ls		
Tipo de lesión:	Maligna	4	37,914	36,892 38,936	32,245*
	Benigna	1	25,000	20,661 29,339	
Tipo de lesión maligna:	Ductal	3	46,804	45,488 48,120	441,763*
	Lobal	1	24,400	22,777 26,023	
Tipo de lesión: ^a	Maligna	3	46,804	46,804 45,488	88,848*
	Benigna	1	25,000	25,000 20,661	

^a Se excluyó del análisis el estudio sobre lesión lobal; k: número de estudios en cada categoría; IC 95 %: intervalo de confianza 95 %; Li y Ls: límites confidenciales inferior y superior del intervalo de confianza, respectivamente; Q_B : prueba chi-cuadrado, con 1 grado de libertad, que contrasta la significación estadística de la diferencia entre las medias de las 2 categorías.

* $p < 0,0001$.

que bajo lesión lobal el área nuclear media no difiere de la obtenida bajo lesión benigna. Esto llevó a realizar un último análisis en el que se compararon la lesión ductal con la lesión benigna, el cual también alcanzó una alta significación estadística ($Q_b[1] = 88,848, p < 0,0001$).

En este trabajo se presentan los resultados de un estudio metaanalítico que integra 5 estudios empíricos en los que se registra el área nuclear media de las células de lesiones tumorales de la mama, con objeto de estudiar la eficiencia de este indicador morfométrico para detectar la presencia de malignidad en dicha lesión.

Estos resultados apuntan hacia la idea de que el área nuclear es un indicador

morfométrico válido para detectar malignidad en las lesiones tumorales, en el grupo de estudios que se han analizado, en concreto cuando la lesión maligna es de tipo ductal. En este caso el área nuclear es significativamente mayor que la correspondiente en las lesiones benignas, no se puede decir lo mismo con respecto a la lesión lobal, que presenta un área nuclear muy similar a la de las lesiones benignas.

Los autores de este trabajo consideran necesario medir la eficiencia del área nuclear, como un indicador morfométrico válido para el diagnóstico a la luz del incremento de estudios morfométricos en los últimos años en relación con el cáncer de mama, así como en otros tipos de lesión tumoral.

SUMMARY

The results of a meta-analysis directed to examine the efficiency of the nuclear area of the tumoral cells as a morphometric indicator capable of detecting the presence of malignancy in the breast neoplasia were presented. An exhaustive search of the literature was made through Medline from 1989 to 1998 by using the key words "nuclear area and ductal breast cancer". 4 articles were selected that gave rise to 5 independent studies that fulfilled the inclusion criteria. The benign or malignant character of the injury as well as the type of malignant injury were registered in every study. The result was defined as the median nuclear area obtained in the sample of patients. The statistical analyses included the calculation of the weighted mean, confidence intervals, homogeneity test and regression analysis. In all the analyses, the result of each study was weighted according to the inverse of the variance of the median nuclear area. The median nuclear area obtained by the studies that analyzed the ductal carcinoma was higher than the registered in the studies with lobal carcinoma. Likewise, the studies on benign tumor and lobal carcinoma presented a very similar median nuclear area. The nuclear area reveals itself as an adequate morphometric index in the diagnosis of ductal carcinoma against lobal carcinoma and benign neoplasia. As a result, the use of this quantitative indicator may be recommended for the differential diagnosis.

Key words: Meta-analysis, breast cancer, nuclear area, morphometry.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robins SL. Patología mamaria. En: Patología estructural y funcional. Robins SL, ed 4 ed. Madrid: Editorial Interamericana, 1990. p.1150-9.
2. Hellman S. Cáncer de Mama. En: De Vita, Hellman, Rosemberg, editores. Cáncer. Principios y prácticas de Oncología. La Habana: Editorial Científico Técnica, 1986. p.843-87.
3. Craig HJ. Cáncer de mama En: Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE, editores. Oncología Clínica. 2 ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 1996:224 -48. (Publicación Científica; No.559).
4. Landis SH. Cancer Statistics, 1998. Cancer Journal for Clinicians 1998; 48 (1).
5. Rosai J. Mama. En: Ackerman, editor. Patología Quirúrgica. La Habana: Editorial Científico-técnica, 1986; t2: 1109 - 1172 .
6. Harris RJ, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the Breast. En: De Vita VT (Jr), Hellman S, Rosemberg SA, editores. CANCER. Principles and Practice of Oncology. 4ª Ed. Philadelphia, 1993; 40: 1264-1320.

7. Algura AE. Cáncer de mama. Colombia: Ed. Dalux, 1997.
 8. Batley CA. Breast Cancer management. A Cancer Journal for Medicine 1995; 45: 201-233.
 9. Collan Y. Morphometry in pathology: another look at diagnostic histopathology. Pathol Res Pract 1984;79:189-92.
 10. Cruz Rivas JA, Sanz Pupo N, Díaz Rojas PA, Fernández Sarabia P. Caracterización morfológica de la biopsia por aspiración con aguja fina. Rev Cubana Oncol 1997; 13: 84-89.
 11. Millis RM, Girling AC. The Breast. Diagnostic Surg Pathol 1989;253-5.
 12. Baak IPA. The value of morphometric to classic prognosticator in breast cancer. Cancer 1985;56:374-87.
 13. Ruiz A, Almenar S, Cerda M, Hidalgo JJ, Puchades A, Llombart-Bosch A. Ductal carcinoma in situ of the breast: a comparative analysis of histology, nuclear area, ploidy, and neovascularization provides differentiation between low- and high-grade tumors. Breast J 2002;8(3):139-44.
 14. Rajesh L, Dey P, Joshi K. Automated image morphometry of lobular breast carcinoma. Anal Quant Cytol Histol 2002;24(2):81-4.
 15. Tan PH, Goh BB, Chiang G, Bay BH. Correlation of nuclear morphometry with pathologic parameters in ductal carcinoma in situ of the breast. Mod Pathol 2001; 14(10):937-41.
 16. Mommers EC, Page DL, Dupont WD, Schuyler P, Leonhart AM, Baak JP, et al. Prognostic value of morphometry in patients with normal breast tissue or usual ductal hyperplasia of the breast. Int J Cancer 2001;95(5):282-5.
 17. Hoque A, Lippman SM, Boiko IV, Atkinson EN, Sneige N, Sahin A, et al. Quantitative nuclear morphometry by image analysis for prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10(3):249-59.
 18. Dey P, Ghoshal S, Pattari SK. Nuclear image morphometry and cytologic grade of breast carcinoma. Anal Quant Cytol Histol 2000;22(6):483-5.
 19. Giardina C. Nuclear morphometry in node-negative breast carcinoma. Analyt Quant Cytol Hystol 1996;18:374-3823.
 20. Laderkal M. Histopatología cuantitativa en el cáncer ductal de la mama. Valor pronóstico del tamaño nuclear y el número de mitosis. Cancer 1995;75:2114-22.
 21. Cutuli B. Influence of coloproregional irradiation on local control and survival in breast cancer. Cancer Radiother 1998;2:446-59.
 22. Bradley SJ. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. Am Surg 1990;56:428-32.
 23. Yin XP. Assessment of surgical operations for ductal carcinoma in situ of the breast. Int J Technol Assess Health Care 1997;13:420-9.
 24. van Diest PJ. Cyclin D1 Expression in invasive breast cancer. Correlations and prognostic value. Am J Pathol 1997;150:705-11.
 25. Laderkal M. Quantitative histopathology in ductal carcinoma of the breast. Prognostic value of mean nuclear size and mitotic counts. Cancer 1995;15(75):2114-22.
 26. Laderkal M. Quantitative histopathological variables in in situ and invasive ductal and lobular carcinomas of the breast. APMIS 1993;101:895-903.
 27. Pienta KJ. Correlation of nuclear morphometry with progression of breast cancer. Cancer 1991;68:2012-6.
 28. Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Orlando: Academic Press; 1985.
 29. Sánchez J, Ato M. Meta-análisis: una alternativa metodológica a las revisiones tradicionales de la investigación. En: Arnau J, Carpintero H, coords. Tratado de Psicología General. I: Historia, teoría y método. Madrid: Alambra; 1989. p.617-69.
- Recibido: 12 de abril de 2004. Aprobado: 10 de junio de 2004.
- Dr. *Pedro A. Díaz Rojas*. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello" Avenida Lenin 4, Holguín, Cuba. CP 80100. Correo electrónico: pdiaz@infomed.sld.cu Teléf: 8328819