ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis estadístico implicativo para la identificación de factores pronósticos de la mortalidad por cáncer de mama

Statistical analysis involving the identification of mortality prediction factors due to breast cancer

Dra. Alina Moraga Rodríguez,[I] Dra. C. Larisa Zamora Matamoros,[II] Dra. Nelsa M. Sagaró del Campo,[I] Dra. Annia Moraga Rodríguez[I] y Dra. Alina Rodríguez Griñán[III]

[I] Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.
[II] Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.
[III] Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional y analítico para evaluar la utilidad de una nueva técnica de análisis estadístico implicativo en la identificación de los factores pronósticos de la mortalidad por cáncer de mama en la provincia de Santiago de Cuba, desde septiembre de 2013 hasta igual mes de 2014. Según la regresión logística, los factores de mal pronóstico fueron la invasión neural y la radioterapia; según el análisis estadístico implicativo, la invasión neural, la radioterapia, la invasión vascular y el grado III de diferenciación histológica. El análisis estadístico implicativo resultó ser una técnica apropiada que complementa a la regresión logística en la identificación de factores pronósticos, con lo cual se logra una mejor comprensión de la causalidad y se eleva la calidad de las investigaciones de este tipo.

Palabras clave: análisis estadístico implicativo, cáncer de mama, factor pronóstico.

ABSTRACT

An analytical observational study was carried out to evaluate the usefulness of a new technique of statistical analysis involving the identification of mortality prediction factors due to breast cancer in Santiago de Cuba, from September, 2013 to the same month in 2014. According to the logistical regression, the poor prediction factors were the neural invasion, radiotherapy; according to statistical involving analysis, neural invasion, radiotherapy, vascular invasion and histological differentiation stage III. The statistical involving analysis was a suitable technique that complements the logistical regression in the identification of prediction factors, with which a better understanding of causation is achieved and the quality of this type of investigations increases.

Key words: statistical involving analysis, breast cancer, prediction factor.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada del epitelio glandular, y constituye el más frecuente en la mujer a escala mundial. A tales efectos, se han aplicado programas terapéuticos personalizados, para lo cual deben identificarse un conjunto de factores pronósticos, hacer una evaluación individual de cada paciente y conocer la evolución de estos.[1,2]

Los conocimientos actuales sobre esta enfermedad y las nuevas técnicas histopatológicas han permitido definir diversos patrones de pronóstico en el cáncer de mama, entre los clínicos se encuentran la edad, el tamaño del tumor, el tiempo de evolución, la paridad, la obesidad, la localización, el tratamiento de reemplazo hormonal, la presencia de ganglios axilares clínicamente y la clasificación tumor-nódulo-metástasis (TNM).

En el cáncer de mama operable los factores pronósticos más importantes son:

- Estadio-extensión: el estudio de extensión mediante el TNM guarda una estrecha relación con la supervivencia.

- Tamaño del tumor: conforme aumenta el tamaño, también lo hace la probabilidad de recidiva local, la presencia de metástasis y la mortalidad.

- Afectación ganglionar: en pacientes con tumor localizado, la presencia o ausencia de metástasis ganglionar es el factor pronóstico más importante en cuanto al riesgo de recidiva tras la intervención quirúrgica. La afectación de 1-3 ganglios axilares disminuye la supervivencia a los 5 años de 78-62 %.

- Tipo histológico: la mejor supervivencia se asocia con los subtipos tubular, cribiforme, coloide y papilar.

- Grado de diferenciación: valora criterios morfológicos de formación de túbulos, pleomorfismo y número de mitosis.[3]

Las técnicas estadísticas que se utilizan para el estudio de los factores pronósticos son las multivariadas y entre estas la regresión logística o regresión de Cox.[4]

Este análisis tiene como objetivo predecir la probabilidad de que ocurra cierto "evento" y determinar las variables más importantes en el aumento o disminución de la probabilidad de que a alguien le suceda el "evento" en cuestión. Esta asignación de probabilidad, así como la determinación del peso que cada una de las variables dependientes tiene en esta probabilidad, se basan en las características que presentan los sujetos a quienes les ocurren o no estos sucesos.

El análisis estadístico implicativo es un método de análisis no simétrico de datos que permite, partiendo de un conjunto de datos que interrelaciona una población de sujetos u objetos con un conjunto de variables, la extracción y estructuración del conocimiento en forma de normas y reglas generalizadas y, a partir de la contingencia de estas, la explicación y, en consecuencia, una determinada previsión en distintas ramas del saber.[5, 6]

Con el objetivo de identificar estos factores en el segundo cáncer más frecuente en el sexo femenino en la provincia de Santiago de Cuba, y de mostrar la utilidad del análisis

estadístico implicativo, se desarrolló un estudio de casos y controles en los 3 hospitales donde se trata a los pacientes con dicha afección.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y analítico para evaluar la utilidad de una nueva técnica de análisis estadístico implicativo (ASI), en la identificación de los factores pronósticos.

Al respecto, la entidad clínica seleccionada fue el cáncer de mama y el territorio escogido fue la provincia de Santiago de Cuba, donde constituye un problema de salud prioritario. El período de reclutamiento fue desde septiembre de 2013 hasta igual mes de 2014.

El universo de casos estuvo constituido por todos las personas fallecidas con el diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama, procedentes de dicha provincia y mayores de 18 años, que asistían a la consulta especializada a tal efecto en los hospitales Oncológico Provincial Docente "Conrado Benítez García", Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" y General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", donde se encontraba su historia clínica en el período de estudio; en tanto, el universo de los controles estuvo conformado por las personas vivas con los mismos criterios anteriores.

Para la selección de los casos y los controles se empleó un muestreo estratificado no proporcional, donde los estratos fueron los 3 hospitales mencionados en la definición del universo, y en cada estrato se realizó un muestreo simple aleatorio mediante el programa MS Excel para los números aleatorios, dada la existencia de un listado de las historias clínicas en los departamentos de Registros Médicos de cada centro hospitalario, lo cual facilitó la localización de las historias seleccionadas tanto de vivos (controles) como de fallecidos (casos).

En el procesamiento y la presentación de los resultados se emplearon los sistemas informáticos SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) versión 11.5; CHIC (*Classification Hiérarchique Implicative et Cohésitive*) versión 4.1 y EPIDAT versión 3.0; asimismo, se confeccionó una base de datos en MS Excel, en formato .cvs como condición necesaria para la aplicación del CHIC, la cual se exportó al SPSS.

Para determinar en qué medida estos factores actuaban como causantes y agravantes del cáncer se emplearon 2 metodologías de análisis estadístico.

En primer lugar, se aplicó la regresión logística binaria, luego de verificar el cumplimiento de los supuestos de la prueba, y se identificaron los factores que tuvieron significación estadística, según el intervalo de confianza de la exponencial de beta. Se utilizó el método por pasos hacia adelante (razón de verosimilitud), puesto que fue el que demostró un mejor ajuste al modelo, según la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Posteriormente, se empleó el ASI para identificar las variables con relación causal significativa y, por tanto, constituían factores pronósticos del empeoramiento de la enfermedad.

Por último, se compararon ambas técnicas y fueron tomadas como "medios de diagnóstico" para la identificación de factores pronósticos, mediante el empleo de la

regresión logística como estándar de oro, y se consideró cada variable como factor pronóstico o no, según los resultados de dichas técnicas. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, valores predictivos y las razones de verosimilitud del ASI, así como los índices de Youden, de validez y el de Kappa para medir la concordancia. También se identificaron las similitudes y diferencias entre estas técnicas.

RESULTADOS

Con la regresión logística

Los factores de mal pronóstico (tabla 1), resultaron ser la invasión neural y la radioterapia; de buen pronóstico, el tratamiento quirúrgico. Los que presentaron invasión neural tenían entre 2,207 y 20,402 veces más probabilidades de fallecer que los que no la mostraban, con un nivel de confiabilidad de 95 %.

Igualmente, con un nivel de confiabilidad de 95 %, los que habían recibido radioterapia tenían entre 1,59 y 11,87 veces más probabilidad de fallecer que los que no la recibieron. Esto debe estar asociado con el criterio para la radioterapia, porque lo lógico es que esta ayude en la sobrevida del paciente.

La otra variable significativa es la intervención quirúrgica, con coeficiente de regresión (β) negativo y el límite superior del intervalo de confianza para Exp(β) por debajo de 1, lo que indica que es un factor protector, o sea, que los que se operan tienen 0,073 veces más probabilidad de sobrevivir que los que no se exponen al proceder.

El valor de la constante en el modelo de regresión logística indica que, de no estar presente ninguno de los factores analizados, la probabilidad de fallecer es 3,48 veces mayor que la de no fallecer.

Tabla 1. Variables incluidas en el décimo paso de la regresión logística (modelo adelante condicional) y sus indicadores

Variables	B	DE	Wald	Gl.	p	Exp(β)	IC: 95% para EXP(β)	
							Inferior	Superior
Invasión neural	1,904	567	11,255	1	001	6,710	2,07	20,402
Cirugía	2,613	857	9,292	1	002	073	014	393
Radioterapia	1,469	513	8,203	1	004	4,344	1,590	11,870
Constante	1,247	795	2,462	1	117	3,481		

Con el análisis estadístico implicativo

Se analizó con la variable dependiente dentro de las variables principales. En el árbol de similaridad (figura 1), se aprecia la formación de 2 grandes grupos o clases que engloban a todos los factores. En una de las clases se encuentra la categoría "fallecido" y en la otra la categoría "vivo", lo cual significa que ambas tienen comportamientos diferentes y cada una se asemeja a un grupo de factores diferentes.

En la clase a la que pertenecen los fallecidos se forman 2 grandes subclases: una dada por la unión del estadio avanzado con la presencia de metástasis con un índice de

similaridad de 99,9 % y, a su vez, estas se unen con el tamaño tumoral mayor de 5 cm y estos con la presencia de ganglios. Por otro lado, se unen la invasión vascular y neural (99,9 % de similaridad) con la extensión extracapsular (99,7 %) que tienen un comportamiento similar a la variable fallecido (97,0 %).

La otra subclase está dada por la unión de la recurrencia y la complicación (99,9 %), estos con necrosis (99,5 %), grado III de diferenciación histológica (98,5 %), invasión muscular (95,3%), quimioterapia y radioterapia y, por último, la localización central del tumor.

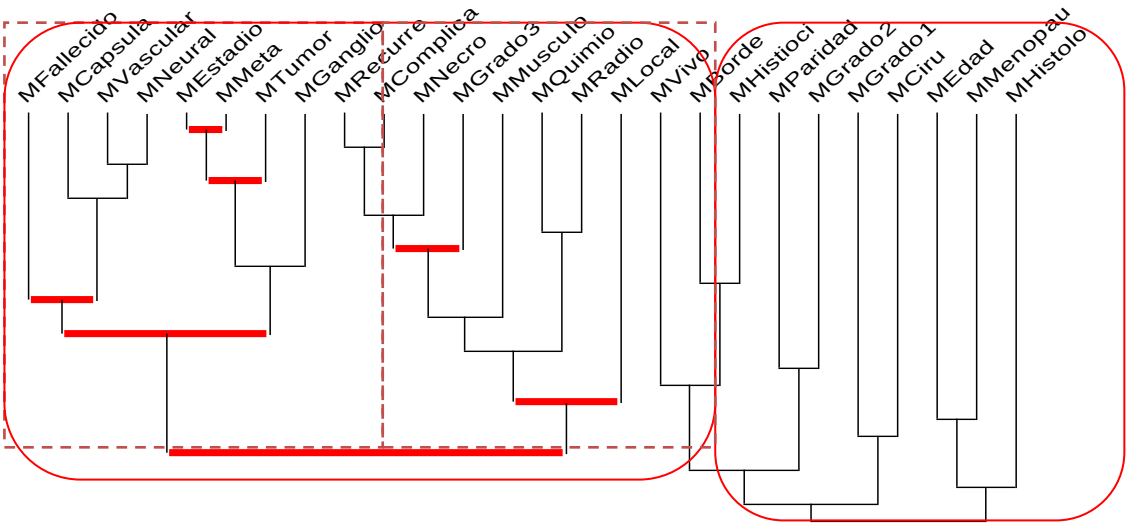

Fig. 1. Agrupación de factores pronóstico según índice de similaridad (árbol de similaridad)

Casi todos los fallecidos tuvieron metástasis, un tumor de 5 cm o más, presencia de ganglios, invasión vascular y neural, extensión extracapsular, un poco menos de recurrencia, complicaciones, necrosis, grado III de diferenciación histológica, invasión muscular, localización central del tumor y recibieron quimioterapia con radioterapia.

En la clase que contiene a los vivos hay poca similaridad en cuanto a las variables, las más parecidas son el borde del tumor bien definido y la presencia de histiocitosis con un índice de 97,3 % de similaridad. En efecto, estos son factores que se asocian con un mejor pronóstico.

Como se aprecia en la figura 2, se forman 7 nodos significativos en los niveles 1, 4, 8, 11, 13, 17 y 20. Con la ayuda del CHIC se logró formar un complejo de grafos implicativos, el cual está constituido por 3 grafos.

El primer grafo está compuesto por un solo camino C1: Mvivo-Mcirugía, el cual posee una implicación directa entre los pacientes que están vivos y han recibido cirugía, es decir, este camino muestra que cuando el paciente está vivo es porque ha sido operado.

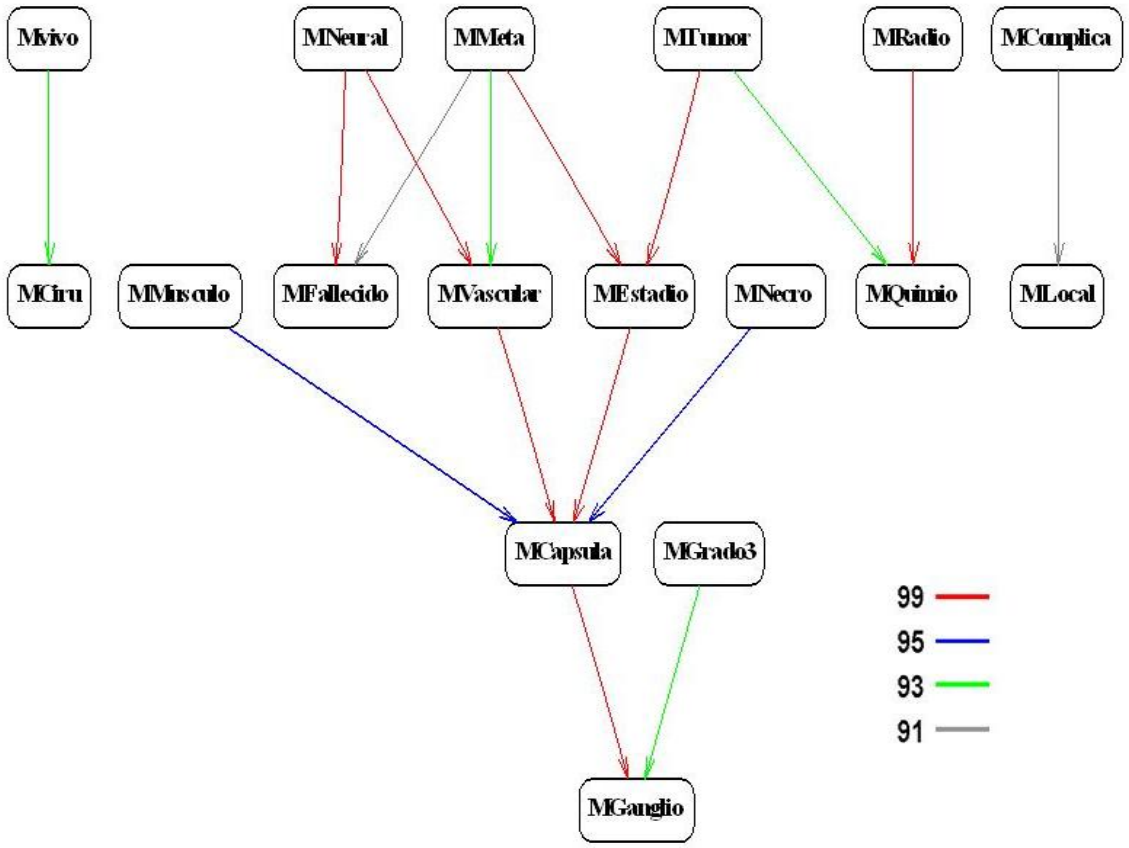

Fig. 2. Grafo implicativo de las relaciones causales entre los factores pronóstico con 95 % y más de intensidad implicativa

El segundo grafo se generó a partir de un conjunto de factores que incluyen al fallecido y está compuesto por varios caminos: poseer invasión neuronal o vascular implica que el paciente va a fallecer (C2), lo que a su vez conlleva a tener extensión extracapsular y, por último, ganglios (C3). Todas estas relaciones se manifiestan con una intensidad de 99 % o más; asimismo, tener metástasis implica que el paciente va a fallecer (C4), con una intensidad entre 91 y 93 %; con invasión vascular (intensidad entre 93 y 95 %), lo cual implica, a su vez, tener extensión extracapsular y, por último, ganglios (C5) o que el paciente está en el estadio superior, lo que quiere decir tener también extensión extracapsular y, por último, ganglios (C6).

Este grafo muestra que, con una intensidad entre 93 y 94,9 %, un paciente puede tener ganglios si ha alcanzado un estadio 3 (C7); asimismo, recibir radioterapia implica 99 % de recibir quimioterapia (C8).

El tercer grafo está compuesto por un solo camino C9: MComplica-MLocal, el cual posee una implicación directa entre los pacientes que han sufrido alguna complicación, y el tumor se localiza en el cuadrante interno (entre 91 y 92,9 %).

Del grafo implicativo se obtuvo que los factores de mal pronóstico que conllevan al fallecimiento fueron la invasión neural, con una confiabilidad de 99 % o más, la presencia de metástasis, con una intensidad de la implicación de 95 %, así como la invasión vascular, la presencia de complicaciones, el grado III de diferenciación histológica y la radioterapia, con una confianza entre 93 y 95 %. Este último parece estar asociado al criterio del paciente que lo hace depender de este tratamiento.

Al mismo tiempo, y con una confiabilidad de 91 %, el grafo muestra la relación implicativa entre haber fallecido y haber recibido quimioterapia.

El árbol cohesitivo (figura 3) muestra una jerarquía orientada, la cual estructura los 26 factores en varias clases que definen R-reglas:

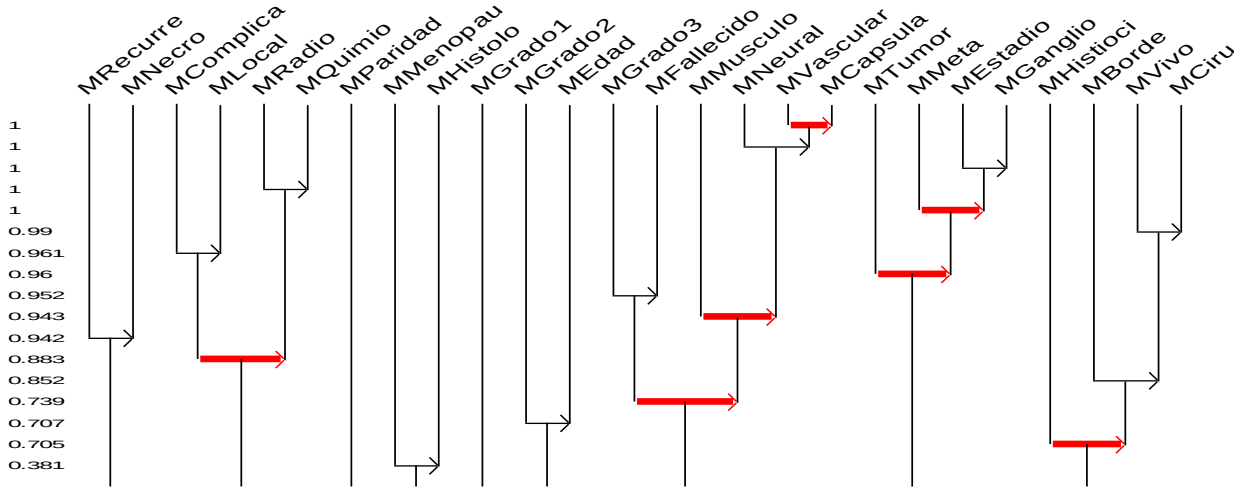

Fig. 3. Relaciones causales entre factores pronósticos (árbol cohesitivo)

R_1: MNeuronal (MVascular-MCápsula), significa que el hecho de tener invasión neural implica poseer invasión vascular, así como extensión extracapsular del tumor.

R_2: MMeta (MEstadio-MGanglio), significa que el hecho de tener afectación ganglionar implica estar en un estadio más avanzado de la enfermedad y denota siempre el hecho de presentar metástasis.

R_3: MRadio (MQuimio), significa que el paciente que recibió radioterapia siempre recibió quimioterapia.

Observe que todas estas reglas se forman con una intensidad de implicación igual a 1, que es el valor máximo posible. Con alta intensidad de cohesión, por encima de 90 %, se verifican las reglas siguientes:

R_4: MVivo (MCiru), significa que estar vivo implica, con una intensidad de 99 %, que recibió tratamiento quirúrgico.

R_5: MComplica (MLocal), significa que los que presentaron complicaciones, con una implicación de 96,1 %, tuvieron una localización tumoral central.

R_6: MTumor (MMeta-MEstadio-MGanglio), esta regla plantea que el que tuvo un tumor mayor de 5 cm, presentó metástasis y esto implicó otra regla consistente en: tener estadio avanzado implica, a su vez, afectación ganglionar con una cohesión de 96 %.

R_7: MGrado III (MFallecido), esta regla plantea que presentar un grado III de diferenciación celular implica estar fallecido, con un riesgo de 95,2 %.

R_8: MRecurre (MNecro), una recurrencia implica tener necrosis tumoral con un riesgo de 94,2 %

Análisis comparativo entre ambas técnicas

La regresión logística (RL) identificó como factores de mal pronóstico las variables invasión neural y radioterapia y como factores que mejoran el pronóstico fue identificada la intervención quirúrgica; mientras que los factores de mal pronóstico identificados por el ASI fueron la invasión neural y vascular, el grado III de diferenciación histológica, la presencia de complicaciones, la metástasis y la radioterapia; como factor de buen pronóstico fue identificada también la intervención quirúrgica (tabla 2).

Tabla 2. Variables identificadas como factores pronóstico de cáncer de mama según las técnicas del ASI y la RL

ASI	RL		Total
	Sí	No	
Sí	3	4	7
No	0	15	15
Total	3	19	22

Ambas técnicas identificaron la invasión neural, con 99 % de confiabilidad y la radioterapia, con 95 % de confiabilidad, como factores de mal pronóstico, así como la intervención quirúrgica como de mejor pronóstico, para un total de 3 factores asociados. El ASI identificó, además, 4 factores más no identificados por RL.

Al evaluar la técnica del ASI como identificador de factores pronósticos en el cáncer de mama, con 95 % de confiabilidad, arrojó una capacidad de 100 % para detectar las variables significativamente asociadas al cáncer, ya sea como factor de buen o de mal pronóstico (sensibilidad). También demostró entre 61,9 y 95,9 % de capacidad para identificar las variables que no constituyen factor pronóstico (especificidad).

Un factor pronóstico identificado por el ASI tiene una probabilidad de 42,8 % de serlo realmente (valor predictivo positivo); asimismo, una variable que no constituye un factor pronóstico tiene la máxima probabilidad de no serlo en realidad (valor predictivo negativo).

Con esta técnica es 4,75 veces más probable detectar un factor pronóstico entre los verdaderos factores pronósticos que entre las variables que no lo son (razón de verosimilitud positiva). Por otra parte, es improbable que una variable que no sea factor pronóstico salga clasificada como tal (razón de verosimilitud negativa) y la concordancia entre ambas técnicas fue de 0,51 (índice de Kappa).

La diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos fue de 78,9 % (índice de Youden). El ASI clasificó correctamente a 81,8 % de las variables (índice de validez).

DISCUSIÓN

Sung *et al*[7] describieron en su estudio como principales factores de riesgo las metástasis a nivel óseo (70 %). Por su parte, Phillips *et al*[8] encontraron mayor afectación ganglionar en mujeres con hijos que en nulíparas, con 1 % de significación, y estiman que la cercanía de un parto al diagnóstico del cáncer es predictivo de mayor mortalidad, independientemente del tipo histológico. En el presente estudio ninguno de estos constituyó un factor pronóstico.

En una investigación efectuada en más de 10 mil mujeres danesas se encontró un aumento del riesgo de morir en aquellas que tuvieron su primer hijo antes de los 20 años de edad, con respecto a las que lo tuvieron entre los 20 y los 29 años; efecto no modificado con la edad al diagnóstico, el tamaño del tumor y la afectación ganglionar.[9]

Estudios como el metaanálisis de la *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*[10] coinciden con estos resultados en afirmar que la quimioterapia es un factor decisivo en el pronóstico, como también lo señalan Hoffman *et al*.[11]

En otra investigación desarrollada por este mismo grupo[12] se señala que la radioterapia después de la mastectomía, con exéresis de ganglios axilares, reduce el riesgo tanto de las recurrencias como de la muerte; sin embargo, en este estudio la radioterapia fue identificada como factor de mal pronóstico. Algunos autores[13-15] hablan a favor de esta última; mientras que otros describen como factores pronósticos la intervención quirúrgica[16] y la invasión linfática.[17]

Pinder *et al*[18] informan que la invasión vascular se asocia con el grado de diferenciación histológica, con el tamaño y tipo de tumor, así como también con la presencia de nódulos linfáticos, de manera que las pacientes que no presentaron este factor tuvieron una reducción considerable del riesgo de recurrencias y muerte; mientras que Mannelqvist *et al*[19] verificaron la marcada reducción en la supervivencia a causa de las pacientes con invasión vascular y lo relaciona con determinado patrón genético.

Diferencia entre ambas técnicas, en general

El ASI da las relaciones entre la variable de respuesta y las covariables, también entre las propias variables independientes; la regresión logística solo da la relación entre la variable de respuesta y las independientes.

Ambas técnicas brindan tipos diferentes de indicadores, ya que la regresión logística proporciona una estimación del riesgo relativo a través de la exponencial de beta y el

ASI determina los índices de similaridad, cohesión e implicación, por lo que se complementan, de ahí que permiten una interpretación más completa del fenómeno de la causalidad.

En cuanto al nivel de confianza, en el ASI se puede modificar según el criterio del investigador, de manera que si se baja dicho nivel aparecen nuevas variables en la relación de implicación; en tanto, en la regresión logística se mantienen las mismas variables con el mismo *odd ratio*, solo se hace más estrecho o más amplio el intervalo de confianza para la exponencial de beta.

En la presentación de los resultados el ASI muestra 3 figuras que ilustran mejor los índices obtenidos, pero la regresión logística carece de un apoyo gráfico a la información que brinda.

Los factores asociados al cáncer de mama, identificados en el estudio fueron:

- Según la regresión logística, los factores pronósticos de empeoramiento fueron la invasión neural y la radioterapia. Como factor de mejoramiento, la intervención quirúrgica.

- Según el análisis estadístico implicativo, los factores pronósticos de empeoramiento resultaron ser la invasión neural, la radioterapia, la invasión vascular y el grado III de diferenciación histológica. Se encontró el mismo factor de mejoramiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Longoria LB. Factores pronósticos anatomopatológicos de supervivencia en el cáncer de mama. MEDISAN. 2012 [citado 12 Ene 2016];16(12).

2. Pita Fernández S, Valdés Cañedo FA. Determinación de factores pronósticos. Cad Aten Primaria. 1997;4:26-9.

3. Álvarez Goyanes RI. Evaluación de factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama en Cuba. Su papel en la terapia personalizada [Tesis doctoral]. La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 2011 [citado 12 Ene 2016].

4. Flores Luna L, Salazar Martínez E, Duarte Torres RM, Torres Mejía G, Alonso Ruiz P, Lazcano Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. Salud Pública Mex. 2008;50:119-25.

5. Zamora Matamoros L, Orús Báguena P, Díaz Silvera J. El análisis estadístico implicativo, instrumento común de investigación en una experiencia de cooperación multidisciplinar: "visualizar" una expresión de discontinuidad del rendimiento académico en estudiantes universitarios de Matemática y Computación usando análisis estadístico implicativo. Quaderni di Ricerca di Ricerca in Didattica (Mathematics). 2010;20(Suppl1):451-75.

6. Orús Báguena P, Zamora Matamoros L, Gregori Huerta P. Trabajos teóricos. Conceptos fundamentales del análisis estadístico implicativo (ASI) y su soporte computacional CHIC. En: Teoría y aplicaciones del análisis estadístico implicativo: primera aproximación en lengua hispana. Castellón: Universitat Jaume I de Castellón; 2009.p.65-103.

7. Sung Gwe A, Hak Min L, Sang Hoon Ch, Seung Ah L, Seung Hyun H, Joon J, *et al*. Prognostic factors for patients with bone-only metastasis in Breast Cancer. Yonsei Med J. 2013;54(5):1168–77.

8. Phillips KA, Milne RL, Friedlander ML, Jenkins MA, McCredie MR, Giles GG, *et al*. Prognosis of premenopausal breast cancer and childbirth prior to diagnosis. J Clin Oncol. 2004;22(4):699-705.

9. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Mouridsen HT, Westergaard T, Melbye M. Time since childbirth and prognosis in primary breast cancer: population based study. BMJ. 1997;315(7112):851–5.

10. Early Breast CancerTrialists' Collaborative Group, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, *et al*. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014;383(9935):2127-35.

11. Hoffman HJ, Khan A, Ajmera KM, Zolfaghari L, Schenfeld JR, Levine PH. Initial response to chemotherapy, not delay in diagnosis, predicts overall survival in inflammatory breast cancer cases. Am J Clin Oncol. 2014;37(4):315-21.

12. Early Breast CancerTrialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 2000;355(9217):1757-70.

13. Yaming Li, Meena M, Qiang H, Qifeng Y, Bruce H. Post-mastectomy radiotherapy for breast cancer patients with T1-T2 and 1-3 positive lymph nodes: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(12):81765.

14. Budach W, Kammers K, Boelke E, Matuschek Ch. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer -a meta-analysis of randomized trials. Radiat Oncol. 2013;8:267.

15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378(9804):1707–16.

16. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. Med Oncol. 2012;29(5):3282-90.

17. Sangwoo K, Hojung N, Doheon L. Exploring molecular links between lymph node invasion and cancer prognosis in human breast cancer. BMC Syst Biol. 2011; 5(Suppl 2):4.

18. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rouke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1994;24(1):41-7.

19. Mannelqvist M, Wik E, Stefansson IM, Akslen LA. An 18-gene signature for vascular invasion is Associated with Aggressive Features and Reduced Survival in Breast Cancer. PLoSOne. 2014;9(6):98787.

Recibido: 14 de diciembre de 2016.
Aprobado: 10 de marzo de 2017.

Alina Moraga Rodríguez. Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas, avenida de las Américas, entre calles I y E, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: annia@medired.scu.sld.cu