

# Carcinoma ductal infiltrante de mama. Diferencias clinicobiológicas entre mujeres mayores de 70 años y aquéllas de entre 60 y 70 años

Álvaro Ruibal<sup>a</sup>, José I. Arias<sup>b</sup> y Belén Aldecoa<sup>c</sup><sup>a</sup>Laboratorio de Biología Tumoral FJD. Departamento de Medicina Nuclear. Fundación Jiménez Díaz. Fundación Tejerina. Madrid.<sup>b</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Monte del Naranco. Oviedo. Asturias.<sup>c</sup>Servicio de Ginecología. Hospital de Jarrio. Coaña. Asturias. España.

**FUNDAMENTO:** En la bibliografía hay discrepancias acerca del comportamiento del cáncer de mama en mujeres de edad avanzada. Por ello hemos querido estudiar las diferencias clinicobiológicas que pudiera haber entre el grupo de mujeres con carcinoma ductal infiltrante de mama mayores de 70 años y el grupo de 60-70 años.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Hemos incluido a 181 mujeres afectadas de carcinoma ductal infiltrante de mama, procedentes de campañas de cribado y de una consulta de mama; 67 tenían edades superiores a 70 años y 114 tenían entre 60 y 70 años. Se han determinado las concentraciones citosólicas de receptores de estrógenos (RE), de progesterona (RP), pS2 y catépsina D, así como las del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en las membranas celulares. Se consideró, además, el tamaño, la afectación ganglionar axilar, las metástasis a distancia, el grado histológico, la ploidía y la fase de síntesis celular (FS).

**RESULTADOS:** Los carcinomas ductales infiltrantes de mama en las mujeres mayores de 70 años cursaron con mayores tamaño ( $p < 0,001$ ), fase de síntesis global ( $p = 0,009$ ) y número de ganglios axilares afectados ( $p = 0,002$ ). Asimismo, presentaron más frecuentemente metástasis a distancia ( $p < 0,001$ ) y valores de FS > 14%, que rozaron la significación estadística ( $p = 0,093$ ). Sin embargo, al considerar sólo a las mujeres procedentes de la campaña de cribado, no pudimos constatar diferencias en los diferentes parámetros analizados entre las mujeres mayores de 70 años y las del grupo de 60-70 años. Cuando analizamos a las pacientes que acudían a la consulta de mama, pudimos ver que las de edad superior a 70 años mostraban mayor número de ganglios axilares afectados ( $p = 0,027$ ). Las mujeres mayores de 70 años procedentes de la consulta de mama mostraron mayor tamaño ( $p = 0,054$ ) y tuvieron tendencia a cursar más frecuentemente con metástasis a distancia ( $p = 0,075$ ) que las de la de la campaña de cribado. También las pacientes de consultorio de mama con edades entre 60 y 70 años mostraron tumores de mayor tamaño ( $p < 0,001$ ), afectación ganglionar ( $p = 0,022$ ), número de ganglios afectados ( $p = 0,022$ ) y metástasis a distancia ( $p = 0,048$ ) que las pacientes del mismo intervalo etario provenientes de la campaña de cribado.

**CONCLUSIONES:** Los carcinomas ductales infiltrantes de mama en mujeres mayores de 70 años tienen características clinicobiológicas que indican peores comportamiento y evolución. Sin embargo, ello se constata sólo en aquellas mujeres que acuden a la consulta de mama, pero no en las que proceden de las campañas de cribado. Por ello, la procedencia de las pacientes parece ser significativa en las diferencias clinicobiológicas respecto a los carcinomas mamarios en mujeres de edad avanzada.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Edad. 70 años.

Clinical and biological differences between infiltrating ductal carcinomas of the breast in women over 70 years-old and those aged 60-70

**BACKGROUND:** There is discrepancy in the literature regarding the behavior of breast cancer in elderly women. For this reason we decided to study the possible clinical and biological differences of infiltrative ductal breast carcinoma between women over 70 years and those aged between 60 and 70 years.

**PATIENTS AND METHOD:** The study group included 181 women with infiltrative ductal carcinomas (IDCs) who were referred from a breast clinic (BC) and a breast cancer screening campaign (BCS). 67 of them were older than 70 and 114 were between 60 and 70 years old. Estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), pS2 and cathepsin D cytosolic levels were determined, as well as levels of epidermal growth factor receptor (EGFR) in cell surfaces. Likewise, size, axillary lymph node involvement, distant metastasis, histological grade, ploidy and cellular S-phase fraction were also considered as variables of the study. **RESULTS:** IDCs in women older than 70 had greater size ( $p < 0,001$ ), global S-phase ( $p = 0,009$ ) and number of axillary lymph nodes involved ( $p = 0,002$ ). Likewise, these tumors showed more frequently distant metastasis ( $p = 0,001$ ) and S-phase values >14% ( $p = 0,093$ ). However, when we considered only women referred from BCS, no differences in the parameters studied between women older than 70 and those aged between 60 and 70 years were observed. When only patients coming from BC were considered, women older than 70 had a greater number of axillary lymph nodes involved ( $p = 0,027$ ). Patients older than 70 years from BC showed greater size ( $p = 0,054$ ) and more common distant metastasis ( $p = 0,075$ ) than those from BCS. Also, patients between 60 and 70 referred from BC had tumors with greater size ( $p < 0,001$ ), nodal involvement ( $p = 0,022$ ), number of lymph nodes involved ( $p = 0,022$ ) and distant metastasis ( $p = 0,048$ ) than those from BCS with the same age.

**CONCLUSIONS:** Our results suggest that IDCs in women older than 70 years show clinical and biological features associated with a worse behaviour. However, this is only observed in women referred from BC but not in those coming from BCS. For this reason, the patient's referral site seems to be essential for the observed clinical and biological differences of breast carcinomas in the elderly.

**Key words:** Breast cancer. Age. Elderly. 70 years

Correspondencia: Dr. A.Ruibal.

Departamento de Medicina Nuclear. Fundación Jiménez-Díaz.

Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.

Correo electrónico: ARuibal@fjd.es

Recibido el 14-3-2002; aceptado para su publicación el 16-9-2002.

El cáncer de mama está íntimamente relacionado con la edad, de tal manera que se considera uno de los más importantes factores de riesgo. Asimismo, un 30% de los casos es diagnosticado pasados los 70 años de edad. Este hecho ha llevado que algunos autores defiendan que las mujeres mayores de 65 años no sean excluidas del cribado de este tumor<sup>1</sup>.

En cuanto a las características clinicobiológicas de los tumores mamarios, se acepta que los presentes en mujeres jóvenes suelen ser más agresivos<sup>2,3</sup>, pero cuando afectan a mujeres de edad avanzada no todos los autores coinciden en sus apreciaciones e incluso se han señalado las variaciones geográficas como condicionantes de la mortalidad en mujeres de edad avanzada. Algunos describen mejores comportamiento y evolución<sup>5</sup>; otros señalan una menor proliferación celular y ciertos grupos no constatan diferencias importantes entre los carcinomas de mujeres jóvenes y de edad avanzada<sup>6</sup>. Fisher et al<sup>7</sup> han visto que en las mujeres mayores predominan los carcinomas lobulares, con menor afectación axilar, invasión vascular y reacción estromal linfoplasmocítica conforme aumenta la edad, por lo cual la agresividad es menor. En relación con la edad y la posibilidad de presentar afectación axilar ganglionar, Holmberg et al<sup>8</sup> comprueban que ese riesgo varía, escaso en las mujeres más jóvenes y las mayores, y muy grande en las de edades comprendidas entre los 40 y 59 años. En relación con la mortalidad, Mueller et al<sup>9</sup>, examinando un registro de tumores con 3.558 mujeres, comprueban que fue mayor en el grupo de pacientes con edades superiores a los 70 años (50% a los 5 años, frente a los 13 años en mujeres entre los 21 y 50, y los 8 años para aquellas entre los 51 y 70 años). Adami et al<sup>10</sup>, analizando también un gran número de casos, observan que las mujeres de edades entre 45 y 49 años tuvieron el mejor pronóstico; posteriormente la supervivencia fue disminuyendo hasta alcanzar el valor mínimo en las mayores de 75 años. También merece destacarse el trabajo de Chung et al<sup>11</sup>, quienes comprobaron que el intervalo libre de

cáncer a los 5 años fue peor en las mujeres jóvenes (< 41 años), seguido de aquellas con edades superiores a los 80 años, hecho este último constatado también por Gatta et al<sup>12</sup>.

En un estudio previo<sup>13</sup> hemos observado que los carcinomas ductales infiltrantes de mama en mujeres mayores de 60 años cursaban con menores concentraciones de proteína pS2, ácido hialurónico de membrana y citosólico y valores de fase de síntesis celular mayores, que cuando la edad de la paciente estaba comprendida entre 40 y 60 años, lo cual sugería posiblemente peores comportamiento y evolución. Apoyaban nuestros hallazgos los estudios de Gruenberger et al<sup>14</sup>, quienes consideran que la edad superior a 70 años es un factor pronóstico independiente de peor evolución, manteniéndose este efecto en los estadios T1 y en ausencia de adenopatías axilares. Nosotros, siguiendo nuestra línea de trabajo, hemos querido analizar las posibles diferencias clinicobiológicas de los carcinomas ductales infiltrantes de mama entre

las mujeres mayores de 70 años y aquéllas entre los 60 y 70 años, consideradas globalmente y en función de su procedencia: consulta de mama (CM) y campaña de cribado, distantes geográficamente.

### Pacientes y método

El grupo de estudio incluyó a 181 mujeres afectadas de carcinoma ductal infiltrante de la mama, de las cuales 67 tenían más de 70 años y 114, entre 60 y 70 años. Las pacientes pertenecían en su gran mayoría a la consulta del cribado de cáncer de mama del Hospital Monte del Naranco de Oviedo (91) y a la de Mama del Hospital de Jarrio (84), y habían sido examinadas entre 1995 y 2000.

Las muestras tisulares fueron limpiadas de sus componentes grasos, congeladas y almacenadas en nitrógeno líquido hasta su homogeneización, que se llevó a cabo en un buffer (TRIS 0,1 M, EDTA Na2 0,015 M, glicerol al 10%, monotigliocícerol 0,01%, pH 7,5) y en frío mediante un microhomogeneizador (OMNI 1000, Waterbury, CT, EE.UU.); después fueron centrifugadas a 1.500 rpm durante 10 min; posteriormente, el sobrenadante se sometió a una ultracentrifugación a 100.000 g durante 1 h a 4 °C. El nuevo sobrenadante (citosol) fue utilizado para la determinación de los receptores de estrógenos (RE; EIA, Abbott, EEUU), de progesterona (RP; EIA, Abbott, EE.UU.), pS2 (IRMA, CIS Biointernacional, Francia) y catepsina D (CAT-D; IRMA, CIS Biointernacional). El precipitado (*pellet*) fue empleado para determinar el receptor del factor

de crecimiento epidérmico (EGFR; RLG; Viennalab, Austria). La ploidía y fase de síntesis (fase S) fueron medidas, cuando fue posible, por citometría de flujo (Becton Dickinson, Fascam) a partir de muestras en fresco. Asimismo, se tuvo presente el tamaño, la afectación ganglionar axilar, el número de ganglios axilares afectados, las metástasis a distancia y el grado histológico. Los resultados fueron expresados por miligramos (mg) de proteína, determinada mediante el método de Bradford. El estudio estadístico fue realizado mediante el programa BMDP3, como los diferentes parámetros biológicos no siguieron una distribución normal tras el test de Smirnov-Kolmogorov, hemos empleado la prueba de Mann-Whitney, así como la de la  $\chi^2$  para la comparación de proporciones. Por ello, los resultados se han expresado mediante la mediana y el intervalo. Se consideró estadística una diferencia cuando el valor de *p* fue inferior a 0,05.

### Resultados

Al considerar todo el grupo de estudio y tal como se puede observar en la tabla 1, los carcinomas ductales infiltrantes de mama en las mujeres mayores de 70 años cursaron con mayores tamaño (*p* < 0,001), fase de síntesis global (*p* = 0,009) y número de ganglios axilares afectados (*p* = 0,002).

Asimismo, presentaron más frecuentemente metástasis a distancia (*p* < 0,001)

y valores de fase S > 14%, que rozaron la significación estadística (*p* = 0,093).

No se constataron diferencias significativas con los receptores de estrógenos, de progesterona, pS2, catepsina D, receptor del factor de crecimiento epidérmico, grado histológico, ploidía y afectación ganglionar axilar.

Con objeto de obviar la posible influencia de la procedencia de las pacientes en los resultados descritos, analizamos dos grandes grupos: aquellas mujeres provenientes de las campañas de cribado y las que acudían a una consulta de mama (CM). En aquéllas, tal como se puede ver en la tabla 2, no constatamos diferencias significativas en los diferentes parámetros analizados entre mujeres mayores de 70 años y del grupo entre 60 y 70 años. Sin embargo, cuando se examinaron las que acudían a la CM, pudimos constatar (tabla 3) que las de edad superior a 70 años cursaron con un mayor número de ganglios axilares afectados (*p* = 0,027).

Cuando comparamos a las pacientes mayores de 70 años en función de su procedencia, pudimos ver (tabla 4), que las provenientes de la CM mostraron tumores de mayor tamaño (*p* = 0,054) y una tendencia a presentar diseminación a distancia (*p* = 0,073). Asimismo las pacientes de edades entre los 60 y 70 años procedentes de la CM presentaron tumores de mayor tamaño (*p* < 0,001), diseminación a distancia (*p* = 0,048) y número de ganglios axilares afectados (*p* = 0,022) que las provenientes de la campaña de cribado (tabla 5).

### Discusión

Con la mayor esperanza de vida en el mundo occidental, estamos asistiendo a

TABLA 1

Distribución de los valores de los diferentes parámetros analizados en los dos subgrupos de pacientes

Parámetro	> 70 años		60-70 años		<i>p</i>
	Intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	
RE <sup>a</sup>	1,0-605	18	1,0-550	10,6	NS
RP <sup>a</sup>	1,0-1.084	5,0	1,0-357	6,0	NS
pS2 <sup>b</sup>	0,1-165	7,0	0,1-118	4,7	NS
CATD <sup>c</sup>	13-1.228	41	8-202,5	45,7	NS
EGFR <sup>a</sup>	0,9-1.575	3,7	0,5-1.243	6,0	NS
Tamaño <sup>d</sup>	0,7-8,0	2,5	0,3-9,0	1,6	< 0,001
Fase S	3,0-51	7,4	1,0-33,0	7,2	0,009
N.º N+	1,0-30	6,0	1,0-27,0	2,0	0,002
GHIII	21/67		35/107		NS
Aneuploide	23/40		27/49		NS
N+	32/67		46/114		NS
M+	18/67		3/114		< 0,001
> 2 cm	41/67		36/114		< 0,001
FS > 7%	21/39		26/49		NS
FS > 14%	8/39		5/49		0,093

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona, CATD: catepsina D; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; N.º N+: número de ganglios axilares afectados; GH: grado histológico; N: afectación ganglionar axilar; M: metástasis a distancia; FS: fase de síntesis celular; NS: no significativo. <sup>a</sup>fmol/mg prot.; <sup>b</sup>ng/mg prot.; <sup>c</sup>pmol/mg prot.; <sup>d</sup>cm.

TABLA 2

Distribución de los resultados obtenidos de pacientes procedentes de campaña de cribado, por grupos de edad

Parámetro	> 70 años (n = 10)		60-70 años (n = 81)		
	Intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	
RE	0,9-126	11	0,1-550	6,6	
RP	0,1-100,6	6	0,1-357	10,5	
pS2	0,2-77,8	10	0,1-118	4,5	
CATD	25-1.228	45,4	8-201,5	46,4	
EGFR	2,4-365	3,0	0,5-1.130	4,1	
Tamaño	0,7-6	1,6	0,3-3,5	1,3	
Fase S	4,9-51	7,2	1,0-33	6,6	
N+		3/10		27/81	
M+		0/10		4/81	
Aneuploides		6/10		29/65	
GH III		2/10		24/81	
FS > 7%		4/10		30/65	
FS > 14%		4/10		11/65	

Las diferencias no alcanzaron significación estadística.

la aparición de numerosos carcinomas de mama en mujeres de edad avanzada. En las que superan los 70 años y muestran tumores no palpables, se ha visto que la relación cánceres invasivos/no invasivos es de 3/1 frente a un 1/1 en las mujeres menores de 50 años<sup>15</sup>. Hoy en día sabemos que el cribado entre los 65 y 69 años es muy efectivo, sin que el número de cánceres invasivos detectados difiera del apreciado en las mujeres entre los 50 y 64 años, con un coste por cáncer evidenciado menor en las mujeres de edad avanzada<sup>16</sup>. También las mujeres mayores (> 70 años) pueden beneficiarse de la realización periódica de mamografías, pues se logra reducir la mortalidad por el tumor incluso cuando se superan los 85 años<sup>17</sup>.

No existen coincidencias entre los diferentes grupos acerca de las características biológicas y el comportamiento de estos tumores malignos en las mujeres mayores. Grosclaude et al<sup>18</sup> defienden que éstas tienen un mejor pronóstico, por lo que los tratamientos pueden ser más selectivos; sin embargo, otros autores creen que el pronóstico es más desfavorable, dada la dificultad de realizar ciertos tratamientos<sup>12</sup>.

Al comparar las características clinicobiológicas de todos los carcinomas ductales infiltrantes de mama entre mujeres mayores de 70 años y las de edades entre los 60 y 70, pudimos observar que aquéllas presentaban un mayor tamaño global, valores superiores de fase 5 y mayor número de ganglios axilares afectados. También se asociaron más frecuentemente con metástasis distantes y valores de fase S superiores al 14%. Todo ello sugiere la posibilidad de que representen un subgrupo de tumores con peores comportamiento y evolución. Sabemos que el tamaño suele ser mayor en las mujeres mayores de 70 años<sup>19</sup>, que se comporta como un factor muy importante en la afección axilar ganglionar<sup>20</sup> y que junto a otros parámetros es de utilidad para establecer subgrupos de riesgo<sup>21</sup>. Asimismo, en los casos sin afección axilar, el tamaño y el grado histológico, este último de gran valor, junto al CD44s, fueron los únicos factores pronósticos<sup>22,23</sup> para predecir la afección axilar en el estadio T1<sup>24</sup>.

La proliferación celular representa un factor ligado íntimamente a la evolución posterior de un tumor y se asocia con parámetros (hormonoindependencia, tamaño, aneuploidía, afección ganglionar axilar y grado histológico avanzado) que suelen ser reflejo de peores comportamiento y evolución. En casos de ausencia de invasión ganglionar axilar, la fase S y la ploidía se comportan como factores pronósticos independientes<sup>25</sup>.

La afección ganglionar axilar representa el primer parámetro pronóstico en el cán-

cer de mama y, en ocasiones, junto a otros factores contribuye a definir subgrupos de riesgo tras la exéresis quirúrgica<sup>26</sup> o el tratamiento neoadyuvante<sup>27</sup>. En un estudio con una amplia casuística, Silverstein et al<sup>20</sup> definen cuatro factores que identifican la afección ganglionar: invasión linfovascular, tamaño, grado nuclear y la palpación del tumor. Nosotros no hemos constatado en las mujeres de más de 70 años una significativamente mayor invasión ganglionar, pero sí un número superior de ganglios afectados, que parecen ser determinantes del comportamiento ulterior de la neformación<sup>28</sup>. No hemos analizado la invasión linfovascular

de nuestros tumores. Cuando se consideraron exclusivamente los carcinomas menores de 2 cm, también los correspondientes a mujeres mayores de 70 años presentaron un mayor número de ganglios axilares afectados.

Uno de los factores que pueden influir en el peor comportamiento de los carcinomas mamarios en mujeres de edad avanzada es el posible retraso diagnóstico por las peculiaridades de las mismas, y otros hechos como las diferencias geográficas pueden ser de importancia. Por ello nos pareció interesante analizar dos grandes grupos de mujeres: aquellas que provenían de la campaña de cribado y aquellas

TABLA 3

**Distribución de los resultados obtenidos con los diferentes parámetros clinicobiológicos de los carcinomas procedentes de la consulta de mama y clasificados en función de los dos dinteles de edad**

Parámetro	> 70 años (n = 50)		60-70 años (n = 34)		p
	Intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	
RE	0,9-605	17,5	0,9-442	13	NS
RP	0,9-302	3,5	0,9-100	5,5	NS
pS2	0,9-42	7	0,1-118	11	NS
CATD	13-147	41	11-192	52	NS
EGFR	1-157,5	6,5	1-226,7	7,5	NS
Tamaño	0,7-8	2,4	1-9	2,2	NS
FS	3,0-51	9	2-16	7	NS
NºN+	1-30	8,5	1-22	3	0,027
N+	22/50		14/34		NS
M+	14/50		6/34		NS
Aneuploides	20/28		7/13		NS
GH3	17/50		10/34		NS
FS>7%	16/28		6/13		NS
FS>14%	7/28		1/13		NS

NS: no significativo.

TABLA 4

**Diferencias clinicobiológicas de los tumores en mujeres mayores de 70 años, por su procedencia**

Parámetro	Campaña de cribado		Consulta de mama		p
	Intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	
Tamaño	0,7-6,0	1,6	0,7-8,0	2,4	0,054
N+	3/10		22/50		NS
GH III	2/10		17/50		NS
Aneuploides	6/10		20/28		NS
M+	0/10		14/50		0,073
FS > 7%	4/10		16/28		NS
FS > 14%	4/10		7/28		NS

NS: no significativo.

TABLA 5

**Diferencias clinicobiológicas de los tumores en mujeres de 60-70 años, por su procedencia**

Parámetro	Campaña de cribado		Consulta de mama		p
	Intervalo	Mediana	Intervalo	Mediana	
Tamaño	0,3-3,5	1,3	1,0-9,0	2,2	< 0,001
Nº N*	1-27	1,0	1,0-22	2,5	0,022
N+	27/81		14/34		NS
GH III	24/81		10/34		NS
Aneuploides	29/65		7/13		NS
M	4/81		6/34		0,048
FS > 7%	30/65		6/13		NS
FS > 14%	11/65		1/13		NS

NS: no significativo.

que acudían a la CM, ambas distantes geográficamente. En las primeras no pudimos constatar diferencias en los distintos parámetros de los tumores entre las mujeres mayores de 70 años y aquéllas de edades entre 60 y 70 años, si bien el reducido número de pacientes de edad avanzada nos hace ser extremadamente cautos. Por el contrario, las mujeres con edad superior a 70 años y procedentes de CM mostraron mayor número de ganglios afectados ( $p = 0,027$ ), lo que sugiere peores comportamiento y evolución. La influencia de la procedencia nos indujo a estudiar a las pacientes con el mismo rango de edad clasificadas en función de aquélla, y pudimos comprobar que las de la CM mostraban peores características. Así, las mujeres mayores de 70 años presentaron tumores con mayores diseminación a distancia y tamaño que rozaron la significación estadística; más acusadas fueron las diferencias en las mujeres con edades entre los 60 y 70 años, pues las provenientes de la CM mostraron tumores con mayores tamaño, afección ganglionar, número de adenopatías y diseminación a distancia. Todo lo anterior resalta la importancia de la procedencia de las pacientes a la hora de valorar las características de los carcinomas de mama, que refleja probablemente un cierto retraso en acudir al médico. Los resultados anteriores sugieren que sólo los carcinomas ductales infiltrantes de mama en mujeres mayores de 70 años y procedentes de una CM parecen tener características clinicobiológicas indicadoras de peores comportamiento y evolución. De confirmarse nuestros hallazgos con mayor casuística y más tiempo de evolución, posiblemente explicarán la necesidad de más agresividad en el tratamiento de esas pacientes. Asimismo, las mujeres que acuden a una CM parecen presentar tumores «más agresivos»

que las que asisten a una consulta de cribado independientemente de la edad.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edwards N, Jones D. Uptake of breast cancer screening in older women. *Age Ageing* 2000;29:131-5.
2. Yildirim E, Dalgic T, Berberoglu U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;74: 267.
3. Chan A, Pintilie M, Vallia K, Giroud C, Gross P. Breast cancer in women < or = 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann Oncol* 2000;11:1255-62.
4. Lyman GH, Lyman S, Balducci L, Kuderer N, Reintgen D, Cox C, et al. Age and the risk of breast cancer recurrence. *Cancer Control* 1996;3:421-7.
5. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:550-6.
6. Ashkanani F, Eremin O, Heys SD. The management of cancer of the breast in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:396-402.
7. Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 1997;75:593-6.
8. Mueller CB, Ames F, Anderson GD. Breast cancer in 3,558 women: age as significant determinant in the rate of dying and causes of death. *Surgery* 1978;83:123-32.
9. Adam HO, Malker B, Homberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:559-63.
10. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97-103.
11. Gatta G, Buiatti E, Conti E, De Lisi V, Falcini F, Federico M, et al. Variations in the survival of adult cancer patients in Italy. *Tumori* 1997;83:497-504.
12. Ruibal A, Arias JL, Del Rio MC, Resino C, Schneider J, Tejerina A. Carcinomas ductales infiltrantes de mama en mujeres mayores de 60 años. Asociación con mayor proliferación celular y menores concentraciones de pS2 y ácido hialurónico citosólico y de membrana. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20:525-9.
13. Gruenberger T, Gnant M, Mittboeck M, Axner L, Kandioler S, Taucher S, et al. Age as an independent risk factor for relapse after primary breast cancer treatment [abstract]. *Proc ASCO* 1997;17:1359.
14. Gajdos C, Tartter I, Bleiweiss IJ, Hermann G, De Csepel J, Estabrook A, et al. Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. *Ann Surg* 2002;235:246-51.
15. Moss SM, Brown J, Garvican L, Coleman DA, Johns LE, Blanks RG, et al. Routine breast screening for women aged 65-69: results from evaluation of the demonstration sites. *Br J Cancer* 2001;85:1289-94.
16. McCarthy EP, Burns RB, Freund KM, Ash AS, Schwartz M, Marwill SL, et al. Mammography use, breast cancer stage at diagnosis, and survival among older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1226-33.
17. Grosclaude P, Colonna M, Heden G, Tretarre B, Arveux P, Lesech JM, et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70:137-43.
18. Morillo M, Cejudo B, Díaz M, Gimeno J, Sánchez J, Jofre J, et al. La edad como factor pronóstico en el cáncer de mama. *Toko-Gin Pract* 2002; 61:134-41.
19. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:767-72.
20. Harbeck N, Dettmar P, Thomassen C, Berger U, Ulm K, Kates R, et al. Risk-group discrimination in node-negative breast cancer using invasion and proliferation markers: 6 year median follow-up. *Br J Cancer* 1999;80:419-26.
21. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2001;235:10-26.
22. Gonzalez Vela MC, Garijo MF, Fernandez F, Val-Bernal JF. MIB1 proliferation index in breast infiltrating carcinoma: comparison with other proliferative markers and association with new biological prognostic factors. *Histol Histopathol* 2001;16:399-406.
23. Schneider J, Pollan M, Ruibal A, Jiménez E, Lucas AR, Nuñez MI, et al. Histologic grade and CD44 are independent predictors of axillary lymph node invasion in early (T1) breast cancer. *Tumor Biol* 1999;20:319-30.
24. Bagwell CB, Clark GM, Spyros F, Chassevent A, Bendahl PO, Stal O, et al. DNA and cell cycle analysis as prognostic indicators in breast tumors revisited. *Clin Lab Med* 2001;21:875-95.
25. Horita K, Yamaguchi A, Hirose K, Ishida M, Noriki S, Imamura Y, et al. Prognostic factors affecting disease-free survival rate following surgical resection of primary breast cancer. *Eur J Histochim* 2001;45:73-84.
26. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, et al. Predictors of local regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:17-23.
27. Saha S, Farrar WB, Young DC, Ferrara JJ, Burak WE Jr. Variation in axillary node dissection influences the degree of nodal involvement in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;73:134-7.