

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores pronósticos clínicos y morfológicos determinantes en la supervivencia global en los carcinomas mamarios infiltrantes. Evaluación del volumen tumoral

Determinants in overall survival in invasive breast carcinomas clinical and morphological prognostic factors. Assessment of tumor volume

Dra. Lissette Ruiz Jorge¹

DrC. Milagros Alegret Rodríguez²

DrC. Antonio Lombart-Bosh³

DrC. Isidro Machado Puerto⁴

Dr. Johamel Ramos Valdez⁵

¹ Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: lissetterj@hamc.vcl.sld.cu

² Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora Titular del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, Santa Clara. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: malegret@capiro.vcl.sld.cu

³ Doctor en Ciencias Médicas. Catedrático Emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, España. Correo electrónico: antonio.lombart@uv.es

⁴ Doctor en Ciencias Médicas. Médico Patólogo Adjunto. Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España. Correo electrónico: Isidro.Machado@uv.es

⁵ Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: johamelrv@hamc.vcl.sld.cu

RESUMEN

Los factores pronósticos clínicos y morfológicos se evaluaron con relación a su capacidad predictora en la aparición evolutiva del fallecimiento en las pacientes con carcinoma mamario infiltrante. Material y método: se definió una muestra no probabilística de 373 mujeres con carcinomas mamarios infiltrantes en un período de 15 años (1992-2007). Resultados: el evento muerte ocurrió con más frecuencia antes de los primeros cinco años de evolución. Fallecieron 87 pacientes con una supervivencia global de 76.7% y una media de 13.53 años. De los factores evaluados los que más aportaron a la supervivencia global fueron: la posición del tumor en el cuadrante inferior interno, con 21 pacientes -10 fallecidas, 52.4% de supervivencia global y una media de 4.35 años-; la bilateralidad, con 12 pacientes -siete fallecidas, 41.7% de supervivencia global y una media de 7.27 años-; el volumen tumoral de más de 125cm³, con seis pacientes -tres fallecidas, un 50.0% de supervivencia y una media de 8.87 años-; el estado ganglionar con más de tres ganglios metastáticos, con 77 pacientes -33 fallecidas, 57.1% de supervivencia global y una media de 8.54 años-; la presencia de infiltración periganglionar tumoral, con 72 pacientes -31 fallecidas, 56.9% de supervivencia global y una media de 8.63 años-; la afectación del nivel III, con 53 pacientes -20 fallecidas, 62.3% de supervivencia y una media de 9.47 años-; el grado histológico modificado poco diferenciado, con 116 pacientes -41 fallecidas, 64.7% de supervivencia global y una media de 11.84 años- y el conteo mitótico con más de 22 mitosis por campo de mayor aumento, con 65 casos -26 fallecidas, 60.0% de supervivencia y una media de 11.24 años-. Conclusión: el volumen tumoral puede considerarse un factor pronóstico morfológico determinante en la supervivencia global en el cáncer de mama infiltrante.

Palabras clave: neoplasias de la mama, pronóstico, análisis de supervivencia

ABSTRACT

The clinical and morphological prognostic factors were evaluated regarding their predictive capacity on the evolutionary appearance of death in patients with invasive breast carcinoma. Material and method: a nonrandom sample of 373: it was defined a women

with invasive breast carcinomas by a period of 15 years (1992-2007). Results: the death event occurred more frequently before the first five years of evolution. 87 patients died with an overall survival of 76.7% and an average of 13.53 years. From the evaluated factors the most contributed to overall survival were: tumor position in the lower inner quadrant, with 21 patients -10 of them died, 52.4% overall survival and an average of 4.35 years; bilateralism, with 12 patients -seven of them died, 41.7% overall survival and an average of 7.27 years; tumor volume of more than 125cm³, with six patients - three died, 50.0% survival and an average of 8.87 years; nodal status with more than three metastatic nodes, with 77 patients -33 died, 57.1% overall survival and an average of 8.54 years; the presence of periganglionic infiltration tumor, with 72 patients -31 dead, 56.9% of overall survival and an average of 8.63 years; involvement of level III, with 53 patients died -20 died, 62.3% survival and an average of 9.47 years; the modified histological grade poorly differentiated, with 116 patients -41 died, 64.7% overall survival and an average of 11.84 years and the mitotic count with more than 22 mitoses per field further increase with 65 cases -26 dead, 60.0% overall survival and an average of 11.24 years. Conclusion: tumor volume can be considered a morphological prognosis factor determinant in overall survival in infiltrating breast cancer.

Key words: breast neoplasms, prognosis, survival analysis

INTRODUCCIÓN

El cáncer mamario es una enfermedad maligna y heterogénea muy frecuente en la mujer. En Cuba representa un grave problema de salud pues ocupa el primer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad entre las neoplasias malignas del sexo femenino. La tasa de incidencia ajustada a la población mundial informada en 2009 en Cuba fue de 37.1 por 100 000 mujeres y la de mortalidad 27.1 por 100 000 féminas.¹

El pronóstico de las mujeres con cáncer de mama varía ampliamente en dependencia de múltiples factores; algunas tienen una probabilidad del 13% de sobrevivir cinco años, mientras otras tienen la misma esperanza de vida que las que no padecen cáncer de mama. El pronóstico está determinado, fundamentalmente, por los resultados del examen anatomopatológico del carcinoma primario y de los ganglios linfáticos, pero en un pequeño grupo de mujeres, que representan menos del 10%, son el carcinoma inflamatorio o las metástasis a distancia quienes lo determinan.²

Los factores pronósticos están constituidos por cualquier medición utilizable que aporte información en el momento del diagnóstico clínico o la intervención quirúrgica y tienen relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad en ausencia de terapia sistémica adyuvante y que cumplan los requisitos de ser reproducibles y proporcionar información independiente, lo que requiere de un análisis multivariante de otros factores establecidos y que demuestren su valor pronóstico en ensayos clínicos.^{2,3}

Los factores pronósticos se agrupan en diferentes formas, entre ellas: principales o mayores y menores,² por categorías⁴ y según su importancia pronóstica, entre otras; en el presente estudio los factores pronósticos se agruparon en: clínicos, morfológicos, inmunohistoquímicos o moleculares y constructos clasificatorios.

El propósito de este trabajo es evaluar los factores pronósticos clínicos y morfológicos con relación a su capacidad predictora en la aparición evolutiva del fallecimiento o la supervivencia global en las pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes. Se plantea como hipótesis que la evaluación de los factores pronósticos clínicos y morfológicos permite conocer las variables predictoras determinantes de la aparición del evento muerte o la supervivencia global en las pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes.

MATERIAL Y MÉTODO

La población objeto de la investigación fueron las mujeres operadas con diagnóstico de carcinomas mamarios en un período de 15 años (1992-2007); de ellas se definió una muestra no probabilística de 373 mujeres con carcinomas mamarios procesados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara. Se incluyeron aquellas con diagnóstico de carcinoma mamario infiltrante, con independencia del tipo de intervención quirúrgica, pero se excluyeron los carcinomas infiltrantes con un número menor de 10 ganglios en el vaciamiento axilar, así como las pacientes con diagnóstico de carcinoma *in situ* y los carcinomas de la mama masculina.

El fundamento metodológico empleado en la investigación fue cuantitativo y cualitativo, con la alternativa metodológica de la triangulación en cuanto a los datos (se usaron varias fuentes de información), la teoría (aplicación de varias perspectivas teóricas en la interpretación de los datos) y la metodología (empleo de varios métodos como observaciones, documentos y técnicas estadísticas).

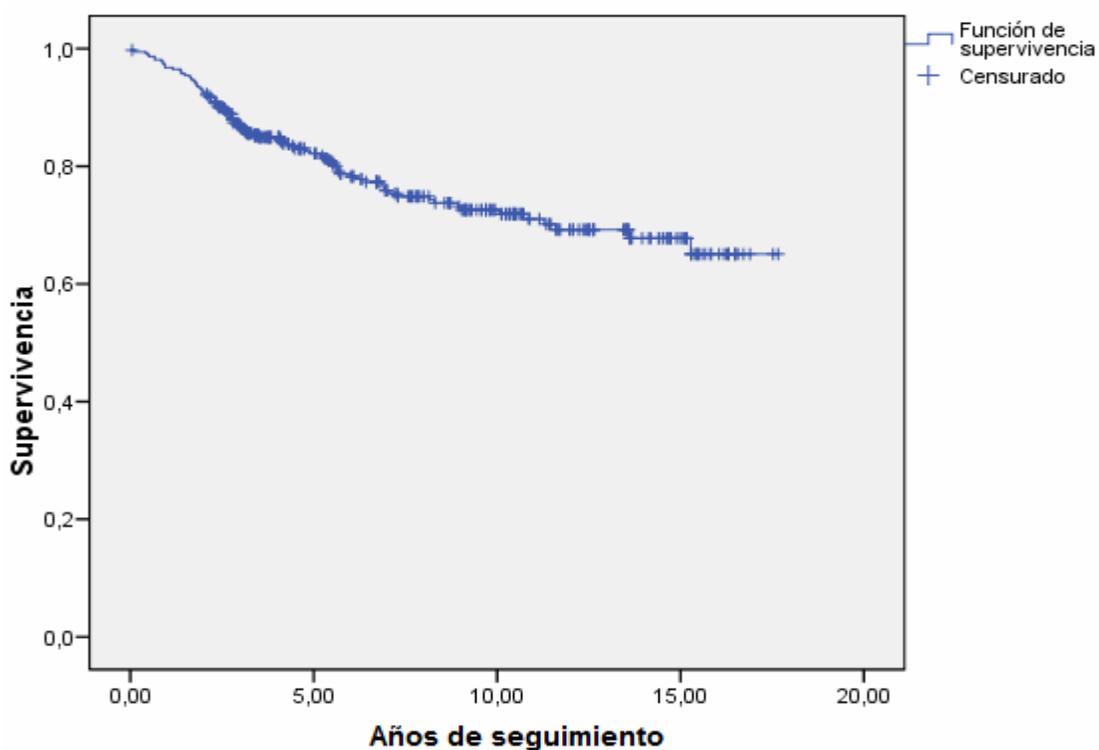
Los métodos utilizados fueron: a) el método de observación científica para el nivel macroscópico de las piezas quirúrgicas: mama en su totalidad, con resección o no del músculo pectoral o tejido mamario, en relación con tumorectomías o cuadrantectomías y vaciamiento ganglionar axilar, con los niveles identificados o no por el Especialista en Cirugía, y márgenes de sección teñidos con tinta china y, en el nivel microscópico: láminas histológicas para examen de muestras de tumor, con bordes de sección quirúrgicos teñidos con tinta china, de los ganglios linfáticos para la determinación de la presencia o no de metástasis ganglionares e infiltración periganglionar tumoral y b) el análisis documental de fuentes escritas como el modelo de factores pronósticos, del que se recogió información sobre las variables clínicas y morfológicas de los niveles macroscópico y microscópico y la base de datos del Departamento de Estadística del Sectorial Provincial de Salud Pública de registro de fallecidas por cáncer de mama desde 1992 a 2009, con datos generales de identificación de las pacientes, fecha de defunción y causas de muerte para determinar la SG.

Con todos los datos obtenidos de este análisis documental se confeccionó una base de datos única sobre el paquete de análisis estadístico SPSS versión 15. Se procedió al análisis de la SG o del evento muerte en la totalidad de la muestra en relación con las variables clínicas y morfológicas en un período de seguimiento de 17 años. Se discutieron los resultados y se compararon con la literatura consultada.

RESULTADOS

En cuanto a la supervivencia global en el cáncer de mama infiltrante operado el gráfico 1 muestra la mayor declinación de la supervivencia (SG) en los primeros tres años, con un valor de 0.9, a partir de los que decrece y luego tiende a estabilizarse, con valores por encima de 0.6 a los 15 años de seguimiento, lo que demuestra que el evento muerte ocurre con más frecuencia antes de los primeros cinco años de evolución. Fallecieron 87 pacientes con una SG de 76.7% y una media de supervivencia de 13.53 años al final del período analizado.

Gráfico 1. Análisis de la supervivencia global en el cáncer de mama infiltrante operado



No. total	Fallecidas	Estadísticos	
No.	No.	% supervivencia global	Media de la supervivencia (años)
373	87	76.7	13.53

En la tabla 1 se analizan las variables clínicas por subgrupos comparativos en relación a la aparición de la muerte. De las seis variables evaluadas la posición del tumor, con nueve estratos, y la bilateralidad, con dos subgrupos comparativos, fueron las que influyeron de forma muy significativa en la supervivencia; en la tabla 2 se muestran las características de estas variables, que son las que se discuten, por ser las que incidieron en la aparición de la muerte o en la disminución del tiempo de supervivencia. Respecto a la posición del tumor de 21 pacientes en las que este se encontraba en el cuadrante inferior interno fallecieron 10, para un 52.4% de SG y una media de supervivencia de 4.35 años; la bilateralidad se presentó en 12 pacientes, de las que fallecieron siete, para un 41.7% de SG y una media de supervivencia de 7.27 años.

Tabla 1. Análisis de las variables clínicas por subgrupos comparativos que tienen aporte al evento muerte

Variables	Número de estratos (subgrupos de comparación)	Estadígrafos de la comparación interestratos (Log-Rank)	
		X ²	p
Edad	7	0.368	0.544
Localización	2	1.614	0.204
Posición del tumor	9	21.595	0.006
Bilateralidad	2	8.471	0.004
Enfermedad localmente avanzada	2	2.789	0.095

Fuente: modelo de factores pronósticos e informes de biopsia

Tabla 2. Características de las variables clínicas que tienen aporte al evento muerte

Característica de la variable	Variables	Estratos (subgrupos de comparación)	Estadígrafos			
			Casos en el estrato	Fallecidas	% supervivencia	Media de supervivencia
Clínica	Posición del tumor	Cuadrante superior externo	177	40	77.4	16.00
		Línea media externa	15	2	86.7	17.00
		Cuadrante inferior externo	35	9	74.3	15.65
		Línea media inferior	11	3	72.7	15.00
		Cuadrante inferior interno	21	10	52.4	4.35
		Línea media interna	8	0	100	16.00
		Cuadrante superior interno	53	14	73.6	17.00
		Línea media superior	36	4	88.9	14.00
		Región retroareolar	17	5	70.6	15.00
Clínica	Bilateralidad	Si	12	7	41.7	7.27
		No	361	80	77.8	13.74

Fuente: modelo de factores pronósticos, informes de biopsia y base de datos de fallecidas

Las variables morfológicas por el nivel anatómico (macro y microscópico) y los subgrupos comparativos en relación con la aparición de la muerte se analizan en la tabla 3. De todas ellas el volumen tumoral, el estado ganglionar, la infiltración periganglionar, la afectación por niveles ganglionares del I al III, el grado tumoral y el conteo mitótico fueron las que incidieron, de forma muy significativa, en la reducción del tiempo de supervivencia o en la aparición del evento muerte, seguidas por la invasión linfovascular, la talla tumoral y la formación de tubos; en

la tabla 4 se muestran las características de estas variables morfológicas por ser las que influyeron en la aparición de la muerte o en la disminución del tiempo de supervivencia. El volumen tumoral de más de 125cm³ fue el estrato que más incidió en el evento muerte, con seis pacientes, tres fallecidas y un 50.0% de supervivencia, con una media de 8.87 años, seguido por el estrato de más de 8cm³ a ≤125cm³ con 143 pacientes, 42 fallecidas, 70.6% de supervivencia global y con una media de 12.28 años; el estado ganglionar, con más de tres ganglios metastáticos, fue el subgrupo que más incidió en el evento muerte con 77 pacientes, 33 fallecidas, 57.1% de SG y una media de supervivencia de 8.54 años; la presencia de infiltración periganglionar tumoral se observó en 72 pacientes, 31 de ellas fallecidas, con 56.9% de SG y una media de supervivencia de 8.63 años; la afectación metastásica de cualquiera de los niveles ganglionares estuvo relacionada con las peores supervivencias pues significa que la enfermedad ya se ha diseminado a otros órganos, en este caso a los ganglios regionales, pero la afectación del nivel III fue la que más incidió en el evento muerte, con 53 pacientes en el estrato, 20 fallecidas, para un 62.3% de supervivencia y una media de 9.47 años; el grado tumoral o histológico modificado mostró las más bajas supervivencias para los carcinomas poco y moderadamente diferenciados, pero los poco diferenciados aportaron más, con 116 pacientes, 41 fallecidas, un 64.7% de SG y una media de supervivencia de 11.84 años; los componentes que forman el grado tumoral fueron evaluados de forma individual para conocer su aporte a la supervivencia, de ellos el conteo mitótico, con más de 22 mitosis por campo de mayor aumento (HPF, por sus siglas en inglés), fue el que más incidió en el evento muerte, con 65 casos en el estrato, 26 fallecidas, un 60.0% de supervivencia y una media de 11.24 años. A estas variables morfológicas muy significativas les siguieron, en el aporte al evento muerte, la invasión linfovascular por embolismos tumorales, con 67 pacientes, 23 fallecidas, un 75.70% de supervivencia y una media de 10.16 años; la talla tumoral mayor de 5cm, con 16 casos en el estrato, cinco fallecidas, 68.8% de SG y una media de supervivencia de 11.60 años y la escasa proporción de formación de tubos, otro componente del grado tumoral, aportó 278 casos, 77 fallecidas, un 72.3% de SG y una media de 12.76 años.

Tabla 3. Análisis de las variables morfológicas por nivel anatómico y subgrupos de comparación que tienen aporte al evento muerte

Variables	Nivel anatómico	Número de estratos (subgrupos de comparación)	Estadísticos de la comparación interestratos (Log-Rank)	
			X ²	p
Talla tumoral	Macro	3	8.803	0.003
Volumen tumoral total	Macro	3	13.975	0.000
Multicentricidad	Macro	2	0.862	0.353
Multifocalidad	Micro	2	2.730	0.098
Estado ganglionar	Micro	3	39.034	0.000
Infiltración periganglionar	Micro	2	28.267	0.000
Afectación nivel ganglionar I	Micro	2	25.865	0.000
Afectación nivel ganglionar II	Micro	2	23.942	0.000
Afectación nivel ganglionar III	Micro	2	16.394	0.000
Subtipo histológico	Micro	21	25.008	0.034
Grado tumoral	Micro	3	20.522	0.000
Formación de tubos	Micro	3	8.937	0.003
Conteo mitótico	Micro	3	14.899	0.000
Pleomorfismo nuclear	Micro	3	6.248	0.012
Necrosis	Micro	2	4.958	0.026
Calcificaciones	Micro	2	0.440	0.507
Respuesta inflamatoria peritumoral	Micro	4	2.080	0.149

Invasión linfovascular	Micro	2	9.442	0.002
Componente intraductal	Micro	4	0.217	0.641
Borde tumoral	Micro	2	0.056	0.814
Márgenes quirúrgicos	Micro	4	18.941	0.967

Fuente: modelo de factores pronósticos e informes de biopsia

Tabla 4. Características de las variables morfológicas que tienen aporte al evento muerte

Característica de la variable	Variables	Estratos (subgrupos de comparación)	Estadígrafos			
			Casos en el estrato	Fallecidas	% supervivencia	Media de supervivencia
Morfológica	Talla tumoral	0.1 a <=2cm	123	19	84.6	15.03
		>2.0 a <=5cm	234	63	73.1	12.75
		Mayor de 5cm	16	5	68.8	11.60
Morfológica	Volumen tumoral total	0.1 a <=8cm ³	224	42	81.3	14.39
		>8 a <=125cm ³	143	42	70.6	12.28
		Más de 125cm³	6	3	50.0	8.87
Morfológica	Estado ganglionar	Cero ganglios afectados	176	23	86.9	15.30
		Uno a tres ganglios afectados	99	25	74.7	12.52
		Más de tres ganglios afectados	77	33	57.1	8.54
		No se realizó vaciamiento axilar	21	6	71.4	13.33
Morfológica	Infiltración periganglionar	Si	72	31	56.9	8.63
		No	280	50	82.1	14.46
Morfológica	Afectación nivel ganglionar I	Si	131	45	65.6	10.22
		No	198	28	85.9	15.13
Morfológica	Afectación nivel ganglionar II	Si	94	35	62.8	10.03
		No	235	38	83.8	14.80
Morfológica	Afectación nivel ganglionar III	Si	53	20	62.3	9.47
		No	276	53	80.8	14.24
Morfológica	Subtipo histológico	C. tubular	6	0	100	16.00
		C. papilar infiltrante	13	0	100	15.00
		C. coloide o mucinoso	9	0	100	15.00
		C. cribiforme infiltrante	7	0	100	13.85
		C. medular clásico	9	2	77.8	10.28
		C. lobulillar infiltrante	23	6	73.9	7.00
		C. mucinoso mixto	4	1	75.0	6.00
		C. tubular mixto	2	0	100	13.20
		C. ductolobular	7	4	42.9	8.13
		C. apocrino	9	3	66.7	10.0
		C. metaplásico epidermoide	10	5	50.0	6.66
		C. medular atípico	3	1	66.7	10.45
		Comedocarcinoma infiltrante	29	4	86.2	17.00

		C. ductal infiltrante NOS	239	61	74.5	17.00
		C. micropapilar anaplásico	3	0	100	15.00
Morfológica	Grado tumoral	Bien diferenciado	89	7	92.1	16.04
		Moderadamente diferenciado	168	39	76.8	12.70
		Poco diferenciado	116	41	64.7	11.84
Morfológica	Formación de tubos	La mayor parte (+75%)	40	6	85.0	15.13
		Moderada proporción	55	4	92.7	14.59
		Escasa proporción	278	77	72.3	12.76
Morfológica	Conteo mitótico	Cero-11 mitosisxHPF	222	37	83.3	14.32
		12-22 mitosisxHPF	86	24	72.1	12.51
		Más de 22 mitosisxHPF	65	26	60.0	11.24
Morfológica	Pleomorfismo nuclear	1	45	2	95.6	16.78
		2	149	36	75.8	12.28
		3	179	49	72.6	13.11
Morfológica	Necrosis	Si	215	61	71.6	12.86
		No	158	26	83.5	13.97
Morfológica	Invasión linfovascular	Si	67	23	75.70	10.16
		No	306	64	79.1	14.01

Nota: C significa carcinoma

Fuente: modelo de factores pronósticos, informes de biopsia y base de datos de fallecidas

DISCUSIÓN

La disminución de la supervivencia en el carcinoma mamario infiltrante está relacionada con una mayor frecuencia de eventos adversos: recurrencia local y metástasis a distancia, lo que está estrechamente vinculado a múltiples factores pronósticos.^{5,6}

Entre los factores clínicos la localización medial del tumor (cuadrantes internos) tiene un impacto adverso sobre la SG en relación con los tumores localizados en los cuadrantes externos y con independencia del estado ganglionar axilar. Esta observación está relacionada con el drenaje linfático de los tumores localizados en los cuadrantes internos hacia los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, que determina estadios patológicos más avanzados (estadios III A, B y C); esto se basa en la teoría de Halsted, que plantea que el flujo linfático es dinámico, ordenado y previsible y, por tanto, las células tumorales se diseminan por el sistema linfático entre el tumor y su primera estación ganglionar.^{7,8}

Se señala que el cáncer de mama bilateral está asociado a antecedentes familiares, al carcinoma lobular y a la multicentricidad. En este estudio tres pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de mama (en dos de primer orden); en relación con el tipo histológico dos eran carcinomas ductolobulares y 10 carcinomas ductales infiltrantes comunes o sin otra especificación -NOS, por sus siglas en inglés- (uno de ellos con carcinoma lobulillar previo). En la asociación con la multicentricidad cuatro de ellos eran multifocales o multicéntricos (datos no mostrados). De todos los factores que se han relacionado con el cáncer de mama bilateral solo se han encontrado diferencias significativas en el carcinoma lobulillar, la enfermedad multicéntrica y el antecedente familiar de carcinoma de mama. De los 12 carcinomas bilaterales seis eran metacrónicos y uno sincrónico, en el resto no se precisó la fecha del diagnóstico de uno de los tumores, lo que concuerda con lo informado, donde se plantea que los tumores metacrónicos son más frecuentes que los sincrónicos, aunque se señala que la incidencia de tumores sincrónicos aumenta cuando se introduce la mamografía bilateral durante el estudio de las pacientes. Los tumores bilaterales sincrónicos

tienen peor supervivencia que los carcinomas unilaterales o bilaterales metacrónicos pero, en esta serie, la presencia de bilateralidad disminuyó significativamente la supervivencia, con independencia del tipo sincrónico o metacrónico.^{9,10}

El volumen tumoral fue una variable evaluada en este estudio, pero no se menciona en la literatura como factor pronóstico o variable morfológica para analizar en el cáncer de mama, se hace referencia a este en el tratamiento conservador de la mama, donde una de sus indicaciones se basa en la relación que existe entre el volumen tumoral y el de la mama. Uno de los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante es reducir el volumen tumoral para facilitar el tratamiento locoregional¹¹ y en la radioterapia conformada tridimensional se considera el volumen tumoral a irradiar, que tiene el objetivo de delimitar el volumen blanco, para entregar altas dosis de radiación con mínima dosis en el tejido sano y órganos en riesgo.¹² Se consideró en la investigación el volumen tumoral como variable morfológica debido a que los tumores ocupan un lugar en el espacio, que es tridimensional, se evaluó su significado con la supervivencia y se comparó con la talla tumoral. Se informa que el volumen tumoral es un factor pronóstico significativo en el tratamiento de los tumores malignos y estudios previos han revelado que el volumen tumoral primario está estrechamente relacionado con el índice de supervivencia en el carcinoma nasofaríngeo. El volumen tumoral primario tiene una estrecha relación con el índice de supervivencia de los pacientes con carcinoma nasofaríngeo que fueron tratados con quimioterapia o radioterapia.¹¹⁻¹³ Aunque la talla de los tumores se mide en tres dimensiones (largo, ancho y altura) solo se emplea el diámetro mayor en centímetros para definir el valor de la T de la clasificación TNMp y se excluyen el resto de las dimensiones, las que también forman parte del tumor y ocupan un espacio en la glándula mamaria que será tratada. El volumen tumoral es conocido por ser un factor pronóstico en el tratamiento de tumores malignos. Estudios previos han revelado que el volumen tumoral primario está estrechamente relacionado con los índices de supervivencia en el carcinoma nasofaríngeo. El más popular sistema de estadiamiento TNMp en este tipo de tumor usa el número de regiones nasofaríngeas involucradas y el nervio craneal afectado. Los objetivos del sistema de estadiamiento son: añadir la clínica en la planificación del tratamiento, dar una indicación del pronóstico, asistir en la evaluación de los resultados del tratamiento, facilitar el intercambio de información y contribuir a la continuidad de las investigaciones. Uno de los más importantes objetivos del estadiamiento es categorizar a las pacientes con severidad similar, modalidad pronóstica y pronóstico dentro del mismo grupo. Acerca de los criterios basados sobre la localización anatómica se ha observado gran variación en el volumen tumoral primario en todos los estadios y mucha coincidencia entre ellos. Esto indica la limitación del actual sistema TNMp en la separación de los tumores grandes de los pequeños. El análisis de supervivencia demostró una diferencia significativa en la SG con un volumen tumoral más grande. Por todo esto se propone el volumen tumoral como factor pronóstico morfológico en el cáncer de mama, pues cumple con los requisitos para ser incluido: a) tiene valor pronóstico significativo e independiente, lo que quedó demostrado en el análisis de la SG, en el que resultó ser una variable muy significativa, aún por encima de la talla tumoral; b) es reproducible, pues la medición de los tumores en tres dimensiones permite el cálculo del volumen, por tanto, se puede aplicar a la mayoría de las pacientes, y c) es de fácil interpretación, porque el cálculo del volumen da, en un único valor en cm^3 , la verdadera carga tumoral, lo que puede implicar conductas terapéuticas más específicas e individualizadas como una variable más exacta de las dimensiones del tumor y, además, los intervalos escogidos para el volumen tumoral están relacionados con la talla tumoral o valor de la T de la clasificación TNMp; así, para los T1 (de 0.1 a $\leq 2\text{cm}$) el volumen tumoral es de 0.1 a $\leq 8\text{cm}^3$, para los T2 (>2.0 a $\leq 5\text{cm}$) es >8 y $\leq 125\text{cm}^3$ y para los T3 o mayores de 5cm corresponde el volumen tumoral de más de 125cm^3 .^{2,14,15}

Cuando se presenta metástasis ganglionar la supervivencia a los 10 años disminuye de 76% a 48% y dependerá del número de ganglios metastásicos presentes. A los 10 años la supervivencia en pacientes con uno a tres ganglios positivos será del 65%, aproximadamente, a diferencia del paciente con más de 10 ganglios positivos, en el que variará del cero al 30%.¹⁶ El estado ganglionar es el factor pronóstico aislado más importante en el cáncer de mama, especialmente en el estadio precoz, que es una de las mayores determinantes para el

tratamiento neoadyuvante. La evaluación clínica de los ganglios es muy inexacta, con resultados falsos positivos que se informan en el 50% (ganglios reactivos palpables) y falsos negativos (ganglios con depósitos metastásicos pequeños) en el 40%; por tanto, es necesario realizar la biopsia para confirmar la afectación metastásica. Del número de ganglios afectados dependen la supervivencia libre de enfermedad o libre de eventos adversos y la SG; esta es una de las mayores determinantes para el tratamiento pues está relacionada con la N del TNMp.¹⁶

En pacientes con metástasis ganglionar y extensión extracapsular se ha informado un índice de recaídas de 9.3%. La extensión de las metástasis a través de la cápsula de los ganglios afectados es un hecho ominoso que ocurre con mayor frecuencia en mujeres con cuatro o más ganglios metastásicos (aproximadamente el 70%). La presencia de infiltración periganglionar o extracapsular en los ganglios linfáticos centinelas metastásicos es un fuerte predictor de metástasis en los ganglios linfáticos no centinelas y su presencia debe ser indicación de vaciamiento axilar radical o de enfermedad residual en la axila y, por tanto, de peor supervivencia, y esta característica, asociada a la talla del depósito metastásico (presencia de macrometástasis o foco de células neoplásicas mayor de 2mm en el ganglio afectado), al número de ganglios centinelas involucrados y a la invasión vascular peritumoral en el tumor primario y el sitio anatómico del depósito metastásico (sinusal o intranodal), aumenta la posibilidad de metástasis en los ganglios linfáticos no centinelas.^{3,17-20} La mayor disminución del tiempo de supervivencia estuvo relacionada con el nivel axilarapical o el nivel más alejado de la axila, al que drenan los tumores después de afectar los más cercanos: axila baja (nivel I) y axila media (nivel II), pues las metástasis involucran primero el nivel I, luego el nivel II y solo más tarde el nivel III, según la progresión metastásica, en relación con el crecimiento del tumor primario, lo que guarda relación con el pronóstico. Es bien conocido que la invasión de los ganglios linfáticos del vértice de la axila (nivel III de Berg) es de grave pronóstico y se asocia a una caída al 55% de la supervivencia a los cinco años.^{2,3,21-23} La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama ha sido demostrada, en numerosos estudios, como factor pronóstico de metástasis a distancia y peor SG en pacientes con tumores poco diferenciados, independiente de otros factores pronósticos como el tamaño tumoral o el estado de los ganglios axilares; en cuanto al tiempo de recaída por metástasis a distancia otros estudios señalan que el pronóstico de los carcinomas moderadamente diferenciados se iguala al de los poco diferenciados a los tres años de seguimiento; esto debe estar relacionado con las observaciones que llevaron a la creación del índice de grado de expresión génica (IGG), que concluyó que la mayoría de los tumores grado 1 (bien diferenciados) no progresan al grado 3 (poco diferenciados) y que son dos enfermedades diferentes que pueden tener distinto origen molecular, patogénesis y comportamiento. El IGG se dicotomizó en dos subgrupos: bajo y alto, en correspondencia con estos dos grados tumorales, y reclasifica el grado histológico 2 (moderadamente diferenciado) en estos dos subgrupos, de bajo y alto grado de recurrencias, pues no muestra perfiles de expresión génica diferentes de los que distinguen a los tumores grados histológicos 1 y 3 y tiene consecuencias clínicas similares, respectivamente; todo ello mejora la exactitud del grado y su valor pronóstico, pues el grado histológico 2 significa riesgo intermedio y esto no es informativo para decisiones terapéuticas. La mayoría de los genes relacionados con el grado histológico están involucrados en la regulación del ciclo celular, la proliferación y la diferenciación, los que están sobreexpresados en los tumores grado 3 o poco diferenciados. Esto no es sorprendente porque el grado histológico está basado sobre el índice mitótico, el pleomorfismo nuclear y la diferenciación.^{2,24-26}

El conteo mitótico es el más importante constituyente del grado histológico o tumoral y su forma más altamente estandarizada es el índice de actividad mitótica. El conteo mitótico puede proveer una estimación de la fracción de proliferación similar a otros métodos. El incremento de la proliferación es indicio de un peor pronóstico, independiente de la metodología utilizada, pero el conteo mitótico es reproducible y tiene valor pronóstico independiente; es un método práctico, de los mejores estudiados desde el punto de vista metodológico y usado en los más largos estudios retrospectivos y prospectivos; por sí mismo se considera un factor pronóstico independiente, pues es un determinante del comportamiento biológico del cáncer de mama que permite detectar a pacientes con riesgo de recurrencias. Algunos autores señalan que es un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad (SLE), pero no para la

SG; sin embargo, los resultados demostraron un valor muy significativo para el evento muerte o SG.^{2,27}

La infiltración linfovascular tumoral se asocia a la presencia de metástasis ganglionares y es un factor de mal pronóstico en mujeres sin adenopatías. En pacientes con tumores T1N0 la infiltración linfovascular permite identificar a un subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de sufrir metástasis axilares y a distancia. Se informa en las que presentan ganglios centinelas positivos e invasión linfovascular tumoral: 73.3% de metástasis en el resto de los ganglios, y consideran esta característica morfológica, junto al tamaño de la metástasis y al tamaño tumoral, como los mayores predictores de riesgo de metástasis en el resto de los ganglios axilares, frente a un ganglio centinela positivo. Asimismo, la afectación vascular linfática en el carcinoma infiltrante de mama resulta un potente predictor de recurrencia local tras tratamiento quirúrgico conservador y tras mastectomía.^{2,28} La talla tumoral se considera el factor pronóstico más importante tras la afectación ganglionar y es independiente del estado de los ganglios linfáticos, además de ser un factor pronóstico de la presencia de metástasis axilares, tasas de recidiva y supervivencia, incluso dentro del grupo de tumores de menor tamaño (T1); sin embargo, el riesgo de las adenopatías axilares metastásicas aumenta con el tamaño del carcinoma. Las mujeres con carcinomas menores de 1cm de diámetro, sin metástasis ganglionares, tienen un pronóstico que se aproxima al de las mujeres sin cáncer de mama; la tasa de supervivencia a los 10 años de estas mujeres es de aproximadamente el 90%, sin tratamiento.^{2,3,14} La escasa proporción de formación de tubos está relacionada con una proporción de menos de 10%, lo que coincide con tumores poco diferenciados y, por tanto, de peor pronóstico.^{2,14}

En esta investigación la localización medial del tumor, la bilateralidad, el volumen tumoral, el estado ganglionar, la infiltración periganglionar, la afectación por niveles ganglionares del I al III, el grado tumoral y el conteo mitótico fueron los factores pronósticos determinantes en la SG, seguidas por la invasión linfovascular, la talla tumoral y la formación de tubos; además, se demostró que el volumen tumoral puede considerarse un factor pronóstico morfológico determinante en la SG en el cáncer de mama infiltrante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo editorial del programa integral para el control del cáncer. Cáncer de mama. En: Guía de práctica clínica en diagnóstico y tratamiento. Valenciana: POCV; 2013. p. 13.
2. Lester SC. The breast. En: Kumar V, editor. Robbins and Cotran Pathology basis of disease [CD-ROM]. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.
3. González Ortega JM, Morales Wong MM, López Cuevas Z, Díaz Valdéz M Factores pronósticos del cáncer de mama. Rev Cubana Cir [Internet]. 2011 [citado 30 Jun 2013];50(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-74932011000100013&script=sci_arttext
4. Hurtado Estrada G, Sánchez Forgach E, Miranda Hernández H, Noé Mares Corona J. Factores de pronóstico en cáncer de mama. Gamo [Internet]. 2004 Abr-Jun [citado 30 Jun 2013];3(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?...id
5. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients. J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1205-13.
6. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S y cols. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. Cancer. 2003 Feb 1;97(3):545-53.
7. Sarp S, Fioretta G, Verkooijen HM. Tumor location of the lower inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14(3):1031-9.
8. Suárez Quevedo M, Rodríguez Marzo I, Prieto M, Ropero Toirac R. Cáncer de mama. Estudio morfológico de los ganglios linfáticos axilares. IX Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y II Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet. España: Universidad de Castilla La Mancha; del 1 al 31 de Mayo de 2007. p. 1-7.
9. González Ortega JM, Gómez Hernández MM, López Cuevas ZC, Morales Wong MM, Fernández Martell MI. Cáncer de Mama bilateral. Estudio clínico-patológico de 30 años. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica [Internet]. España: Universidad de Castilla La Mancha; 2005 [citado 30 Jun 2013]. Disponible en: http://www.conganat.org/7congreso/final/vistaImpresion.asp?id_t

10. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2002 Jun;28(4):388-91.
11. Fernández Carro A. Quimioterapia complementaria en el cáncer de mama. Adyuvancia, neoadyuvancia. Quimioterapia intensiva. Manejo y efectos secundarios [Internet]. 2011 [citado 30 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir09-06/09-06-11.htm>
12. Instituto Privado de Radioterapia S.A. (IPR) Radioterapia Conformada Tridimensional (3D CRT) [Internet]. c 1997 - 2010 [citado 30 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.latin-cancer.com.ar/radioterapia-servicio-ipr.html>
13. Lee C-C, Chu S-T, Ho H-C, Lee C-C, Hung S-K. Primary tumor volume calculation as a predictive factor of prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:93-7.
14. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V. Tumours of the breast. En: Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: OMS; 2003. p. 10-59.
15. Evaluación y Factores pronósticos en el cáncer de mama Ginecológica Oncología [Internet]. United States of America: Women's Health & Education Center; 2009 [actualizado 29 Sept 2009; citado 30 Jun 2013]. Disponible en: www.womenshealthsection.com [Los factores pronósticos de cáncer de mama](#)
16. Gómez Rodríguez A. Nuevas indicaciones de ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2005 jul [citado 30 Jun 2013];17(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798...script=sci_arttext
17. Fujii T, Yanagita Y, Fujisawa T, Hirakata T, Iijima M, Kuwano H. Implication of extracapsular invasion of sentinel lymph nodes in breast cancer: prediction of nonsentinel lymph node metastasis. *World J Surg*. 2010 Mar;34(3):544-8. doi: 10.1007/s00268-009-0389-4.
18. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemain F, et al. Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2800-808.
19. Meretoja TJ, Audisio RA, Heikkilä PS, Bori R, Sejbien I, Regitnig P International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Apr;138(3):817-27. doi: 10.1007/s10549-013-2468-3.
20. Estudio histopatológico del ganglio centinela en cáncer de mama. *An Med Asoc Med Hosp ABC* [Internet]. 2008 [citado 30 Jun 2013];53(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2008/bc081f.pdf
21. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*. 1955;8:776-8.
22. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Ann Surg*. 2010;251(4):595-600.
23. Saito AI, Vargas C, Benda R, Morris CG, Mendenhall NP. Is the Berg axillary lymph node categorization useful in the 3D environment? *Am J Clin Oncol*. 2007 Feb;30(1):69-77.
24. Desmedt C, Giobbie-Hurder A, Neven P, Paridaens R, Christiaens MR, Smeets A, et al. The Gene expression Grade Index: a potential predictor of relapse for endocrine-treated breast cancer patients in the BIG 1-98 trial. *BMC Medical Genomics*. 2009;2:40 doi:10.1186/1755-8794-2-40.
25. Ignatiadis M, Sotiriou C. Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade. *Pathobiology*. 2008;75:104-111 doi: 10.1159/000123848
26. Elston EW, Ellis I. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*. 1993;46:189-190 doi:10.1136/jcp.46.2.189-b
27. Baak JP, Van Diest PJ, Voorhorst FJ, Van der Wall E, Beex LV, Vermorken JB, et al. The prognostic value of proliferation in lymph-node-negative breast cancer patients is age dependent. *Eur J Cancer*. 2007 Feb;43(3):527-35. Epub 2006 Nov 15.
28. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, Reynders A, Soens J, Van Ongeval C, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast*. 2013 Jun;22(3):357-61. doi: 10.1016/j.breast.2012.09.003.

Recibido: 29-4-14

Aprobado: 26-6-14

Lisette Ruiz Jorge. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000. Correo electrónico: lissetterj@hamc.vcl.sld.cu