

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores pronósticos inmunohistoquímicos, constructos clasificatorios y eventos adversos determinantes en la supervivencia global en los carcinomas mamarios infiltrantes

Immunohistochemical prognostic factors, qualifying constructs and determinant adverse events in overall survival in invasive breast carcinomas

Dra. Lissette Ruiz Jorge¹
DrC. Milagros Alegret Rodríguez²
DrC. Antonio Llombart-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: lissetterj@hamc.vcl.sld.cu

³ Doctor en Ciencias Médicas. Catedrático Emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, España. Correo electrónico: antonio.llombart@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 inmunohistoquímicos o moleculares y los constructos clasificatorios se evaluaron con relación al aporte a la supervivencia global, así como los eventos adversos. Se definió una muestra no probabilística de 373 mujeres con carcinomas mamarios infiltrantes operadas en un período de 15 años (1992-2007). Resultados: de los factores evaluados los que más aportaron a la supervivencia global fueron la p53 con siete pacientes (tres fallecidas y 57.1% de supervivencia, para el valor 2+) y 20 casos (cinco fallecidas y 75.0% de supervivencia global para el valor 3+); el gen Bcl2 con 47 pacientes - 13 fallecidas y 72.3% de supervivencia para el valor cero- y 40 casos (cinco fallecidas y 87.5% de supervivencia para el valor 1+); el índice pronóstico de Nottingham mayor de 5.4 con 91 pacientes -38 fallecidas, 69.7% de supervivencia global y una media de 9.33 años-, el estadio IV según la clasificación TNMp con una paciente -la que falleció, con una media de 1.49 años-, le siguió el estadio IIIC con 31 pacientes -21 de ellas fallecidas, 32.3% de supervivencia y una media de 4.68 años-, el componente N3 con 32 pacientes - 22 fallecidas, 31.3% de supervivencia global y una media de 4.58 años-; el componente M1 con una paciente -la que falleció, con una media de 1.49 años-, la recidiva local con 17 pacientes -nueve fallecidas, 47.1% de supervivencia y una media de 9.57 años- y las metástasis a distancia con 51 pacientes - 59 fallecidas, con una supervivencia global de 13.6% y una media de 5.16 años-. Conclusión: los valores positivos de p53 y negativos de Bcl-2, el grupo pronóstico mayor de 5.4, los estadios IV y III C, los componentes N3 y M1, la recidiva local y las metástasis a distancia fueron los que más influyeron en la supervivencia global.

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

ABSTRACT

Immunohistochemical prognosis factors or moleculars and qualifying constructs were evaluated for the contribution to overall survival, and adverse events. It was defined a nonrandom sample of 373 women with invasive breast carcinomas operated on a 15-year period (1992-2007). Results: From the evaluated factors the most contributed to overall survival were p53 with seven patients (three died and 57.1% survival, for the value 2+) and 20 cases (five died and 75.0% global survival for the value 3+); the gene Bcl2 with 47 patients - 13 died and 72.3% survival for the value zero- and 40 cases (five died and 87.5% survival for the value 1+); the Nottingham prognostic index greater than 5.4 with 91 patients -38 died, 69.7% global survival and a mean of 9.33 years-, stage IV according to the TNMp classification with one patient -the one who died, with a mean of 1.49 years-, followed by stage IIIC with 31 patients -21 of them died, 32.3% survival and a mean of 4.68 years-, the component N3 with 32 patients - 22 died, 31.3% global survival and a mean of 4.58 years-; the component M1 with one patient -the one who died, with a mean of 1.49 years-, local recurrence with 17 patients -nine died, 47.1% survival and a mean of 9.57 years- and distant metastases with 51 patients - 59 died, with a global survival of 13.6% and a mean of 5.16 years-. Conclusion: the positive values of p53 and negative values of Bcl-2, the prognostic group greater than 5.4, the stages IV and III C, the components N3 and M1, the local recurrence and the distant metastases were the ones that most influenced on the global survival.

survival were the p53 with seven patients (three deaths and 57.1% survival to the value 2 +) and 20 cases (five deaths and 75.0% overall survival for the value 3 +); the Bcl2 gene with 47 patients -13 died and 72.3% survival rate for the zero value and 40 cases (five deaths and 87.5% survival rate for the value 1 +); Top Nottingham prognostic index of 5.4 with 91 patients Nottingham greater forecasting 5.4 with 91 patients -38 died, 69.7% overall survival and an average of 9.33 years, stage IV according to the classification TNMp with a female patient -who died, with an average of 1.49 years, followed by the stage IIIC with 31 patients -21 of them dead, 32.3% survival and an average of 4.68 years, the N3 component with 32 patients -22 died, 31.3% overall survival and an average of 4.58 years; the M1 component with a female patient -who died, with an average of 1.49 years, local recurrence with 17 patients -nine of them died, 47.1% survival and an average of 9.57 years, and distant metastases with 51 patients - 59 dead, with an overall survival of 13.6% and an average of 5.16 years. Conclusion: p53 positive values and negative of Bcl-2, the largest group prognosis of 5.4, stages IV and III C, N3 and M1 components, local recurrence and distant metastases were most influenced in overall survival.

Key words: breast neoplasms, prognosis, survival analysis

INTRODUCCIÓN

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 lo padecen. 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.¹

Los factores pronósticos se agrupan en diferentes formas, entre ellas: principales mayores y menores;¹ por categorías² según su importancia pronóstica, entre otras; en la presente investigación los factores pronósticos se agruparon en clínicos, morfológicos, inmunohistoquímicos o moleculares y constructos clasificatorios para su evaluación con relación al aporte que brinden al análisis de la supervivencia global (SG). En un artículo anterior publicado³ se informaron los resultados obtenidos en la evaluación de los factores pronósticos clínicos y morfológicos.

El objetivo de este trabajo es evaluar los factores pronósticos inmunohistoquímicos o moleculares y los constructos clasificatorios, así como los eventos adversos con relación a su capacidad predictora en la aparición evolutiva del fallecimiento o la supervivencia global en las pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes.

Como hipótesis se plantea que la evaluación de factores pronósticos inmunohistoquímicos o moleculares y constructos clasificatorios, así como los eventos adversos, permite conocer las variables predictoras determinantes de la aparición del evento muerte o de 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, entrevistas, cuestionarios, 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 china⁴ y, en el nivel microscópico: láminas histológicas para examen de muestras de tumor, con bordes de sección quirúrgicos teñidos con tinta china, de tejido mamario peritumoral, de los ganglios linfáticos para la determinación de la presencia o no de metástasis ganglionares e infiltración periganglionar tumoral, b) la entrevista telefónica estandarizada mediante la que se obtuvo información sobre la evolución posquirúrgica de las pacientes en las que no se pudo disponer de las historias clínicas y c) el análisis documental de fuentes escritas como el modelo de factores pronósticos, del que se recogió información sobre variables clínicas y morfológicas del nivel macroscópico y microscópico y sobre los constructos clasificatorios; además, se contó con la colaboración de la Universidad de Valencia, España, en cuanto a la clasificación de los tumores por los algoritmos diagnósticos o las clasificaciones de acuerdo con el perfil de expresión proteica, con los resultados de la inmunohistoquímica y con las historias clínicas de seguimiento oncológico, de las que se obtuvo información sobre los eventos adversos que aparecieron o no en el curso de su evolución (recidiva local o metástasis a distancia) y con 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 inmunohistoquímicas o moleculares, los constructos clasificatorios y los eventos adversos en un período de seguimiento de 17 años. Se discutieron los resultados y se compararon con la literatura consultada.

RESULTADOS

Las variables inmunohistoquímicas por subgrupos de comparación en relación con la aparición del evento muerte se analizan en la tabla 1. De las 12 variables o marcadores inmunohistoquímicos en el componente infiltrante solo la proteína 53 (p53) y el gen Bcl2 influyeron de forma significativa en la supervivencia de las pacientes; el resto de las variables no mostraron valores significativos en relación con el evento muerte.

Tabla 1. Análisis de las variables inmunohistoquímicas por subgrupos de comparación que tienen aporte al evento muerte

| Variables | Número de estratos (subgrupos de comparación) | Estadígrafos de la comparación interestratos (Log-Rank) | |
|--------------|---|---|--------------|
| | | X ² | p |
| CK 5/6 | 4 | 1.003 | 0.317 |
| E-cadherina | 4 | 0.125 | 0.724 |
| CK 34BetaE12 | 4 | 2.087 | 0.149 |
| HER2 | 4 | 2.857 | 0.093 |
| RE | 4 | 1.313 | 0.252 |
| RP | 4 | 3.137 | 0.077 |
| GCDPF-15 | 4 | 0.081 | 0.776 |
| RA | 4 | 1.722 | 0.189 |
| p53 | 4 | 3.905 | 0.048 |
| Ki67 | 4 | 1.135 | 0.287 |
| Bcl2 | 4 | 5.559 | 0.018 |
| EGFR o HER1 | 4 | 0.001 | 0.972 |

Fuente: base de datos de la evaluación inmunohistoquímica de los carcinomas mamarios infiltrantes

La tabla 2 muestra las características de las variables inmunohistoquímicas que tienen aporte al evento muerte de forma significativa y por esto son las que se discuten -no se calculó la media de supervivencia para estas variables pues no fueron evaluadas en la totalidad de la muestra (solo se realizó inmunohistoquímica a 129 pacientes)-. Se encontró la peor SG para los valores positivos de la p53: el valor 2+ con siete pacientes, tres fallecidas y 57.1% de supervivencia, y el valor 3+ con 20 casos, cinco fallecidas y 75.0% de supervivencia. Para el Bcl2 la peor supervivencia se encontró para los valores negativos: el valor cero con 47 pacientes, 13 fallecidas y 72.3% de supervivencia, y el valor 1+ con 40 casos, cinco fallecidas y 87.5% de supervivencia.

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

| Característica de la variable | Variables | Estratos (subgrupos de comparación) | Estadígrafos | | |
|--|-----------|-------------------------------------|---------------------|------------|-----------------|
| | | | Casos en el estrato | Fallecidas | % supervivencia |
| Inmunohistoquímica (valor 4 eliminado) | p53 | 0 | 83 | 11 | 86.7 |
| | | 1+ | 14 | 1 | 92.9 |
| | | 2+ | 7 | 3 | 57.1 |
| | | 3+ | 20 | 5 | 75.0 |
| Inmunohistoquímica (valor 4 eliminado) | Bcl2 | 0 | 47 | 13 | 72.3 |
| | | 1+ | 40 | 5 | 87.5 |
| | | 2+ | 25 | 1 | 96.0 |
| | | 3+ | 11 | 1 | 90.9 |

Fuente: base de datos de la evaluación inmunohistoquímica de los carcinomas mamarios infiltrantes y base de datos del Departamento de Estadística del Sectorial Provincial de Salud Pública de registro de fallecidas por cáncer de mama

El análisis de los constructos clasificatorios por estratos o subgrupos de comparación en relación con la aparición del evento muerte aparece en la tabla 3, de ellos el índice pronóstico de Nottingham (IPN), el estadio según la clasificación TNMp y los componentes N y M de la clasificación TNMp mostraron resultados muy significativos en relación con la SG, seguidos por el componente T, que fue significativo, con $p < 0.05$.

Tabla 3. Análisis de los constructos clasificatorios por subgrupos de comparación que tienen aporte al evento muerte

| Variables | Número de estratos (subgrupos de comparación) | Estadígrafos de la comparación interestratos (Log-Rank) | |
|----------------------------------|---|---|-------|
| | | χ^2 | p |
| Índice pronóstico de Nottingham | 3 | 30.164 | 0.000 |
| Estadio según clasificación TNMp | 6 | 52.696 | 0.000 |
| Clasificación T | 4 | 5.345 | 0.021 |
| Clasificación N | 3 | 61.359 | 0.000 |
| Clasificación M | 2 | 19.521 | 0.000 |
| Clasificación molecular 1 | 5 | 0.120 | 0.729 |
| Clasificación molecular 2 | 7 | 2.770 | 0.096 |
| Clasificación molecular 3 | 8 | 0.008 | 0.928 |

Fuente: modelo de factores pronósticos, informes de biopsias y base de datos de la evaluación inmunohistoquímica de los carcinomas mamarios infiltrantes

En cuanto a las características de las variables constructos que inciden en la aparición del fallecimiento de forma significativa se aprecia que en el IPN menor de 3.4, que se corresponde con el grupo de buen pronóstico, hubo 95 pacientes, 11 fallecidas, con un 90.4% de SG y una media de supervivencia de 15.49 años; para este grupo pronóstico del índice se señala una supervivencia a los 15 años de 80%. Para los resultados mayores de 5.4, que se corresponden con el grupo de peor

pronóstico del índice, hubo 91 pacientes, 38 fallecidas, con 69.7% de SG y una media de supervivencia de 9.33 años; para este grupo se señala una supervivencia de 13% a los 15 años. El estadio según la clasificación TNMp mostró la peor supervivencia para el IV, con una paciente, la que falleció, para una media de supervivencia de 1.49 años, por metástasis de médula ósea detectada en una biopsia realizada en otro centro asistencial de la que no se supo al momento del diagnóstico del tumor primario y por eso fue intervenida quirúrgicamente sin tratamiento neoadyuvante; se constató este antecedente durante la revisión de su historia clínica oncológica, lo que llevó a cambiar su estadificación según la clasificación TNMp inicial para los fines de esta investigación. Le siguió, con peor supervivencia, el estadio IIIC con 31 pacientes, 21 de ellas fallecidas, 32.3% de supervivencia y una media de 4.68 años, lo que está relacionado con los estadios de peor SG, mientras que los estadios I y IIA, con comportamientos similares, tuvieron las mejores supervivencias: el estadio I con 97 casos en el estrato, de ellas 14 fallecidas, con una SG de 85.6% y una media de supervivencia de 14.95 años y el estadio IIA, con 107 pacientes, de las que fallecieron 15, con una SG de 86.0% y una media de supervivencia de 14.13 años. El componente N de la clasificación TNMp mostró una relación estrecha con la supervivencia: de las 32 pacientes N3, 22 fallecieron, con 31.3% de SG y una media de 4.58 años; mientras, el porcentaje de supervivencia más elevado lo mostraron las 176 pacientes con ganglios axilares negativos (N0), de las que fallecieron 23, para una supervivencia del 86.9% y una media de 15.30 años. El componente M de la clasificación TNMp, determinado por la presencia de metástasis (M1) al momento del diagnóstico, se presentó en una paciente, que falleció, con una media de supervivencia de 1.49 años. La ausencia de metástasis a distancia (M0) al momento del diagnóstico inicial se presentó en 372 pacientes, de las que fallecieron 86 en el transcurso de su evolución, con 76.9% de SG y una media de supervivencia de 15.56 años. En la T de la clasificación TNMp las pacientes con T4 corresponden a tumores de cualquier talla, con extensión directa a la pared del tórax (T4a) o a la piel -edema con piel de naranja, ulceración y nódulos satélites confinados a la misma mama, T4b- y la combinación de T4a y T4b (T4c), pero limitada a los ganglios linfáticos mamarios y regionales. Hubo 19 mujeres con T4, de ellas ocho fallecieron, con 57.9% de SG y una media de 10.11 años de supervivencia. Los tumores T1 se presentaron en 162 pacientes, 31 de ellas fallecieron, con 80.9% de SG y una media de supervivencia de 14.30 años (tabla 4).

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

| Característica de la variable | Variables | Estratos (sub-grupos de comparación) | Estadígrafos | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------|------------|-----------------|------------------------|
| | | | Casos en el estrato | Fallecidas | % supervivencia | Media de supervivencia |
| Constructo | Índice pronóstico de Nottingham | Menor de 3.4 | 95 | 11 | 90.4 | 15.49 |
| | | 3.4 a 5.4 | 187 | 38 | 83.1 | 14.05 |
| | | Mayor de 5.4 | 91 | 38 | 69.7 | 9.33 |
| Constructo | Estadio patológico según TNM | I | 97 | 14 | 85.6 | 14.95 |
| | | IIA | 107 | 15 | 86.0 | 14.13 |
| | | IIB | 64 | 18 | 71.9 | 11.97 |
| | | IIIA | 43 | 11 | 74.4 | 11.28 |
| | | IIIB | 9 | 1 | 88.9 | 13.06 |
| | | IIIC | 31 | 21 | 32.3 | 4.68 |
| | | IV | 1 | 1 | 0 | 1.49 |
| Constructo | Clasificación T | 1 | 162 | 31 | 80.9 | 14.30 |
| | | 2 | 180 | 47 | 73.9 | 12.87 |
| | | 3 | 12 | 1 | 91.7 | 15.01 |
| | | 4 | 19 | 8 | 57.9 | 10.11 |

| | | | | | | |
|------------|-----------------|----------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| Constructo | Clasificación N | 0 | 176 | 23 | 86.9 | 15.30 |
| | | 1 | 99 | 25 | 74.7 | 12.52 |
| | | 2 | 45 | 11 | 75.6 | 11.18 |
| | | 3 | 32 | 22 | 31.3 | 4.58 |
| Constructo | Clasificación M | 0 | 372 | 86 | 76.9 | 15.56 |
| | | 1 | 1 | 1 | 0 | 1.49 |

Fuente: modelo de factores pronósticos, informes de biopsias y base de datos del Departamento de Estadística del Sectorial Provincial de Salud Pública de registro de fallecidas por cáncer de mama

En el análisis de las variables evolutivas de eventos adversos (recidiva local y metástasis a distancia) por subgrupos de comparación (presencia/ausencia) en relación con la aparición de la muerte estos dos eventos adversos fueron muy significativos ($p < 0.000$) en relación con la supervivencia global. En relación a las características de estas variables evolutivas, respecto a la recidiva local, hubo una significativa reducción de la supervivencia entre las pacientes que la presentaron: de las 17 con recidiva local nueve fallecieron, con 47.1% de supervivencia y una media de 9.57 años; de las pacientes con metástasis a distancia durante la evolución, 51 de 59 fallecieron, con una supervivencia de 13.6% y una media de 5.16 años (tabla 5).

Tabla 5. Características de las variables evolutivas de eventos adversos que tienen aporte a la muerte

| Característica de la variable | Variables | Estratos (subgrupos de comparación) | Estadísticos | | | |
|-------------------------------|----------------|-------------------------------------|---------------------|------------|-----------------|------------------------|
| | | | Casos en el estrato | Fallecidas | % supervivencia | Media de supervivencia |
| Evolutiva | Recidiva local | Si | 17 | 9 | 47.1 | 9.57 |
| | | No | 309 | 50 | 83.8 | 14.76 |
| Evolutiva | Metástasis | Si | 59 | 51 | 13.6 | 5.16 |
| | | No | 274 | 1 | 99.6 | 17.57 |

Fuente: historias clínicas de seguimiento oncológico y base de datos del Departamento de Estadística del Sectorial Provincial de Salud Pública de registro de fallecidas por cáncer de mama

DISCUSIÓN

La proliferación celular en el cáncer de mama está muy influida por el estado del gen TP53 que codifica a la p53, que es uno de los factores importantes que define el potencial maligno de células cancerosas y las peores consecuencias para las pacientes; este gen está mutado en, aproximadamente, el 25% al 30% de los cánceres de mama, lo que se relaciona con sobreexpresión o inmunotinción nuclear positiva de la proteína p53, que se comporta como un factor independiente de mal pronóstico en el cáncer de mama y de menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG, y una respuesta peor al tratamiento en relación con los tumores p53 negativos.⁵⁻⁹

El gen Bcl-2 es importante en la regulación de la apoptosis por ser el más ampliamente inhibidor de la muerte celular y la ausencia de su expresión ocurre en el 20% de los cánceres de mama, por lo que se asocia a peor pronóstico, a receptor hormonal negativo y a alto grado histológico; el Bcl-2 puede predecir la recurrencia en el cáncer de mama con ganglios negativos, es un factor independiente de mal pronóstico y puede ser de ayuda, adjunto al IPN, en los primeros cinco años del diagnóstico del cáncer de mama invasivo.^{6,8,10,11}

El IPN es de extensa aplicabilidad porque contiene variables de gran importancia pronóstica como el tamaño tumoral, el estado ganglionar y el grado histológico, todos de significación estadística probada, y permite estratificar a las pacientes en grupos de pronóstico bueno, intermedio y malo, con unas tasas de mortalidad anual del 3%, 7% y 30%, que se correlacionan con la supervivencia a los 15 años de 80%, 42% y 13%, respectivamente.^{10,12,13}

El estadio, según la clasificación TNMp, está determinado por la valoración conjunta de tres factores pronósticos que son muy significativos en relación con la supervivencia, aún cuando son evaluados de forma independiente, como la talla del tumor primario (T), la metástasis a ganglios linfáticos regionales (N) y la metástasis a distancia (M). Según aumenta el estadio de la paciente al momento del diagnóstico anatomopatológico empeora su pronóstico, tal como se comportó en los resultados obtenidos, donde el mejor pronóstico fue para los estadios I y IIA con las más altas SG y los peores para el IV y el IIIC con las más bajas SG.^{1,14-16}

El componente N aparece en la literatura como un factor pronóstico independiente pues para las pacientes con ganglios axilares negativos (N0) la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años se aproxima al 70-80%, mientras disminuye de forma considerable en dependencia del número de ganglios afectados (N3).^{1,14-16}

La significación del componente M en la supervivencia es evidente pues la existencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico inicial hace improbable la curación, aunque pueden lograrse remisiones a largo plazo y paliación, especialmente en mujeres con tumores con respuesta hormonal. Los focos de diseminación preferidos son los pulmones, los huesos, el hígado, las glándulas suprarrenales, el cerebro y las meninges. El potencial metastásico puede reflejarse por los patrones de expresión génica en el carcinoma primario. El patrón asociado a las metástasis ganglionares axilares puede ser distinto al de las metástasis a distancia. Las células metastásicas pueden dirigirse hacia lugares específicos por la expresión de receptores de quimiocinas en las células cancerosas y las quimiocinas correspondientes en los órganos diana.^{1,14-17}

Las pacientes con T4 corresponden a tumores de cualquier talla, con extensión directa a la pared del tórax (T4a) o a la piel -edema con piel de naranja, ulceración, nódulos satélites confinados a la misma mama- (T4b) y la combinación de T4a y T4b (T4c), pero limitada a los ganglios linfáticos mamarios y regionales. Esto debe su significación a que los tumores, que al momento del diagnóstico invaden la piel o el músculo esquelético con independencia de su talla, se asocian a estadios más avanzados de la enfermedad: estadios III (A, B y C).

Los tumores T1 deben su mayor porcentaje de supervivencia a que se corresponden con tumores menores o iguales a 2cm -incluyen los mayores de 0.1cm hasta 0.5cm de diámetro mayor (T1a), los tumores de más de 0.5cm hasta 1cm (T1b) y los de más de 1cm hasta 2cm de diámetro mayor (T1c) y se corresponden a estadios más tempranos de la enfermedad: estadios I y IIA-.^{1,18}

En este estudio el análisis de los factores de riesgo para la recaída local se hizo con independencia del tipo de intervención quirúrgica y se encontró relación con la afectación del nivel ganglionar III, la multifocalidad, el borde tumoral liso, la clasificación molecular 2 con el grupo triple negativo (clasificación propuesta por Antonio Piñero-Madrona y colaboradores en el artículo "Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación?") seguida por la clasificación molecular 1 con el grupo basal (clasificación de Ping Tang y colaboradores en su artículo original titulado "Molecular Classification of Breast Carcinomas by Immunohistochemical Analysis Are We Ready?") y de la clasificación N3 del TNMp y la aparición evolutiva de metástasis en órganos distantes. En la literatura aparecen los factores de riesgo de la recaída local en relación con el tipo de intervención quirúrgica; así, en pacientes con operación conservadora, se encuentra el margen quirúrgico positivo o involucrado, la edad joven de las pacientes, la talla tumoral y la afectación de los ganglios linfáticos axilares; estos dos últimos, además, se señalan como predictores de metástasis a distancia. Para las mastectomizadas se señalan como factores de riesgo los grados histológicos 2 y 3, el grado de afectación de los ganglios linfáticos axilares, la posición en los cuadrantes internos o mediales, la multifocalidad, el componente intraductal extenso y la invasión linfovascular peritumoral.¹⁹⁻²²

En el estudio los factores que influyeron en la aparición de metástasis distales fueron la bilateralidad, el estado ganglionar, la infiltración periganglionar, la afectación de los niveles ganglionares II y III, el subtipo histológico, el grado tumoral, el conteo mitótico, el pleomorfismo nuclear, la afectación del nivel ganglionar I, el volumen tumoral, la invasión linfovascular, la talla tumoral, la necrosis, la p53, el Bcl2, el índice pronóstico de Nottingham, el estadio según la clasificación TNMp, la clasificación N y M del TNMp y la recaída local. En la literatura consultada se señala que las mujeres con carcinoma de mama metastásico tienen

un alto grado de curso clínico variable y de consecuencias adversas y se plantea que la heterogeneidad genética intrínseca del tumor primario de la mama influye en esta variabilidad y puede explicarlo en parte. Un análisis univariante mostró que están asociadas, de forma significativa, con peores consecuencias clínicas: la edad mayor de 50 años, la enfermedad visceral -metástasis en pulmón, hígado, cerebro y otros órganos (consideran enfermedad no visceral hueso y ganglios linfáticos locorregionales)-, el intervalo libre de enfermedad más corto, el fenotipo molecular del tumor de mama primario relacionado con negatividad para los receptor de estrógeno (RE) y de progesterona (RP), la alta fracción de fase de síntesis (fase S), la aneuploidía, la expresión positiva de p53 y negativa de Bcl-2, junto con la sobreexpresión de HER2. El análisis multivariado mostró la edad mayor, la enfermedad visceral, el intervalo libre de enfermedad más corto, RP negativo, la alta fracción de fase S y la más baja expresión de Bcl-2 como predictores significativos de peores supervivencias. Estos autores concluyeron que las características biológicas de los tumores primarios están relacionadas, de forma independiente, con las consecuencias, después de la primera recurrencia, en pacientes con metástasis de carcinoma de mama y pueden ser usados como indicadores pronósticos de metástasis. Como se observa la ocurrencia de ambos eventos (recaída local y metástasis a distancia) hace ominoso el pronóstico de la supervivencia en las pacientes con cáncer mamario.^{1,23}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lester SC. The breast. En: Kumar V, editor. Robbins and Cotran Pathology basis of disease [CD-ROM]. Philadelphia: Elsevier; 2010.
2. Hurtado Estrada G, Sánchez Forgach E, Miranda Hernández H, Noé Mares Corona J. Factores de pronóstico en cáncer de mama. Gamo. 2004 Abr-Jun; 3(2): 28-32.
3. Cruz Chávez FR, Vázquez Márquez Á, Boza Torres PE, Serrat Gómez F, Almirall Chávez ÁM. Supervivencia a los 15 años de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Ginecol Salud Reprod [Internet]. 2013 [citado 4 May 2013]; 39(2): [aprox 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol39_2_13/gin11213.htm
4. Ruiz Jorge L, Ruiz Méndez AS. Modificaciones al procedimiento anatomopatológico de las mastectomías según Juan Rosai. Acta Méd Centro [Internet]. 2007 [citado 4 May 2013]; 1(1): [aprox 3 p.]. Disponible en: www.actamedica.sld.cu/r11/modificaciones7.htm
5. Piñero-Madrona A, Polo-García L, Alonso-Romero JL, Salinas-Ramos J, Canteras-Jordana M, Sola-Pérez J, et al. Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación? Cir Esp. 2008; 84(3): 138-45.
6. Hosaka N, Ryu T, Cui W, Li Q, Nishida A, Miyake T, et al. Relationship of p53, Bcl-2, Ki-67 index and E-cadherin expression in early invasive breast cancers with comedonecrosis as an accelerated apoptosis. J Clin Pathol. 2006; 59: 692-8. doi: 10.1136/jcp.2005.030296.
7. Walker RA. Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer. J Clin Pathol. 2008 Jun; 61(6): 689-96. Epub 2007 Nov 23.
8. Talley LI, Chhieng DC, Bell WC, Grizzle WE, Frost AR. Immunohistochemical detection of EGFR, p185erbB-2, Bcl-2 and p53 in breast carcinomas in pre-menopausal and post-menopausal women. Biotechnic Histochemistry. 2008 Feb; 83(1): 5-14. doi: 10.1080/10520290701822436.
9. Takahashi S, Moriya T, Ishida T, Shibata H, Sasano H, Ohuchi N. Prediction of breast cancer prognosis by gene expression profile of TP53 status. Cancer Sci. 2008; 99: 324-32.
10. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J, et al. Bcl-2 Is a Prognostic Marker in Breast Cancer Independently of the Nottingham Prognostic Index. Clin Cancer Res. 2006 Apr 15; 12: 2468-75.
11. Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Le Quesne J, et al. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. Br J Cancer. 2010 Aug 24; 103(5): 668-75. Published online 2010 July 27. doi: 10.1038/sj.bjc.6605736 PMID: PMC2938244
12. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1993; 25(3): 283.
13. Hwang KT, Woo JW, Shin HC, Kim HS, Ahn SK, Moon HG, et al. Prognostic influence of BCL2 expression in breast cancer. Int J Cancer. 2012 Oct 1; 131(7): e1109-19. doi: 10.1002/ijc.27539.
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. Davion SM, Siziopikou KP, Sullivan ME. Cytokeratin 7: a re-evaluation of the 'tried and true' in triple-negative breast cancers. *Histopathology*. 2012 Jul 2; 61(4):660-6. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04253.x.
 16. Luo MH, Huang YH, Ni YB, Tsang JY, Chan SK, Shao MM. Expression of mammaglobin and gross cystic disease fluid protein-15 in breast carcinomas. *Hum Pathol*. 2013 Jul; 44(7):1241-50. doi: 10.1016/j.humpath.2012.10.009.
 17. Díaz-Rosales JD. Ganglio centinela y cáncer de mama. *Electrón J Biomed*. 2009; 1: 40-5.
 18. Grupo editorial del programa integral para el control del cáncer. *Cáncer de mama: Guía de práctica clínica en diagnóstico y tratamiento*. México: CENETEC; 2013. p. 13.
 19. Risk factors for loco-regional breast cancer recurrence among breast. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1; 21(7):1205-13.
 20. Marret H, Perrotin F, Bougnoux P, Giraudeau y cols. Histologic multifocality is predictive of skin recurrences after conserving treatment of stage I and II breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Jul; 68(1):1-8.
 21. Le MG, Arriagada R, Spielmann M, Guinebretiere JM y cols. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 2002 Jun 1; 94(11):2813-20.
 22. Arriagada R, Le MG, Contesso G, Guinebretiere JM y cols. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol*. 2002 Sep; 13(9):1404-13.
 23. 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.

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) 298256. Correo electrónico: lissetterj@hamc.vcl.sld.cu