

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores pronósticos morfológicos determinantes en las metástasis a distancia en los carcinomas mamarios infiltrantes

DrC. Lissette Ruiz Jorge¹, DrC. Milagros Alegret Rodríguez², DrC. Isidro Machado Puerto³,
DrC. Antonio Llombart-Bosh⁴

¹Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

³Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

⁴Universidad de Valencia, Valencia, España

RESUMEN

Introducción: las metástasis a distancia disminuyen la supervivencia de las pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes, es necesaria la detección de factores pronósticos determinantes en su aparición. **Objetivo:** identificar factores pronósticos morfológicos con capacidad predictora de metástasis a distancia. **Métodos:** se realizó una investigación observacional longitudinal prospectiva en una muestra de 333 pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes en un período de 16 años. Las variables fueron la talla y el volumen tumoral, la multicentricidad, la multifocalidad, el estado ganglionar, la infiltración extracapsular o periganglionar, los niveles ganglionares de Berg, el subtipo histológico, el grado histológico, el borde y la necrosis tumoral, la respuesta inflamatoria, la invasión vascular linfática, el componente intraductal y los márgenes de sección quirúrgicos. Se hizo un análisis de la supervivencia para todas las variables por el método de Kaplan-Meier en relación con las metástasis a distancia y con la técnica de Log-Rank se establecieron las comparaciones en los subgrupos de cada variable para identificar posibles predictores. **Resultados:** de las 333 pacientes 59 presentaron metástasis a distancia, con una media de presentación de 14,49 años. Fueron muy significativos ($p < 0,005$) el estado ganglionar 3, la infiltración periganglionar, la afectación del nivel ganglionar III de Berg, el volumen tumoral $> 125\text{cm}^3$, los subtipos histológicos ductal-lobular infiltrante, metaplásico epidermoide y apocrino, el grado histológico 3 y de sus componentes el conteo mitótico > 22 mitosis en 10 campos de mayor aumento y el pleomorfismo nuclear 3 y fueron significativas ($0,005 \leq p < 0,05$), la invasión linfovascular, T₃ y la necrosis. **Conclusiones:** los factores pronósticos morfológicos que resultaron mejores predictores de la supervivencia libre de enfermedad a distancia fueron el estado ganglionar, la infiltración periganglionar, los niveles ganglionares de Berg, el volumen tumoral, el subtipo histológico y el grado histológico.

Palabras clave: carcinoma mamario infiltrante; pronóstico; metástasis a distancia; supervivencia sin enfermedad

ABSTRACT

Introduction: distant metastasis reduces the survival of patients with infiltrating breast carcinomas and it is necessary to detect determining prognostic factors in their appearance. **Objective:** to identify morphological prognostic factors with predictive capacity for distant metastasis. **Methods:** a prospective longitudinal observational study was conducted in a sample of 333 patients diagnosed with infiltrating breast carcinomas in a period of 16 years. Size and tumor volume, multicentricity, multifocality, lymph node status, extracapsular or periganglionic infiltration, Berg's ganglionic levels, histological subtype and grade, border and tumor necrosis, inflammatory response, lymphatic vascular invasion, intraductal component and surgical resection margins, were the variables. Survival analysis was performed for all variables by the Kaplan-Meier method in relation to distant metastases and the Log-Rank test was applied, comparisons in the subgroups of each variable were established to identify possible predictors. **Results:** of a 333 total patients, 59 presented distant metastasis with a 14.49 years average of presentation. Periganglionic infiltration, ($p < 0.005$) ganglionic status 3, involvement of Berg's ganglionic level III, tumor volume $> 125\text{cm}^3$, histological subtypes ductal-lobular infiltrating, epidermoid and apocrine metaplastic, histological grade 3 and its components mitotic count > 22 mitoses in 10 higher increase areas and nuclear pleomorphism 3 were very significant, and ($0.005 \leq p < 0.05$), lymphovascular invasion, T₃ and necrosis were significant. **Conclusions:** the morphological prognostic factors that were the best predictors of distant disease-free survival, were ganglionic state, periganglionic infiltration, Berg's ganglionic levels, tumor volume, histological subtype and grade.

Key words: infiltrating breast carcinoma; prognosis; distant metastasis; disease-free survival

INTRODUCCIÓN

Las metástasis a distancia disminuyen la calidad de vida de las pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes y constituyen un factor pronóstico determinante que reduce la supervivencia global (SG);¹ una vez que ocurren, la curación es improbable, aunque pueden lograrse remisiones a largo plazo y paliación en mujeres con tumores que tienen respuesta hormonal. El tipo de tumor influye en el ritmo y la localización de las metástasis.²

Es fundamental la detección de factores que influyan en su aparición. Varios estudios informan que la afectación de los ganglios linfáticos y la talla tumoral grande son factores pronósticos importantes.³

Los factores pronósticos se agrupan en diferentes formas,^{2,4,5} en principales o mayores y menores,² por categorías según su importancia pronóstica,⁴ en dependientes del huésped, del tumor, del tratamiento y del efecto del tumor sobre el huésped,⁵ etc. Para el propósito de la investigación se agruparon en clínicos, morfológicos, inmunohistoquímicos, clasificadores y eventos adversos. Este informe se limitará a los resultados con los factores pronósticos morfológicos y su objetivo es identificar los que tienen capacidad predictora de metástasis a distancia para determinar su aparición en las pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes.

MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional longitudinal prospectiva de 373 pacientes con diagnóstico de carcinomas mamarios infiltrantes en un período de 16 años (1992 a 2007); independientemente del tipo de intervención quirúrgica realizada. La muestra quedó constituida por 333 pues se excluyeron las que tuvieron un vaciamiento axilar de menos de 10 ganglios linfáticos y las que no tenían seguimiento oncológico hasta el año 2009 en el Hospital Asistencial Universitario "Celestino Hernández Robau". Las biopsias fueron procesadas y diagnosticadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro" (los dos hospitales se localizan en la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara).

Variables independientes

- Tamaño o talla tumoral (T): se evaluó según los parámetros definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶ para los carcinomas infiltrantes: T_{1a} (>0,1≤0,5cm), T_{1b} (>0,5≤1cm), T_{1c} (>1≤2cm), T₂ (>2≤5cm) y T₃ (>5cm).
- Volumen tumoral (VT): los estratos para su evaluación VT₁ (>0,1 a ≤8cm³), VT₂ (>8 a ≤125cm³) y VT₃ (>125cm³)⁷ se establecieron a partir de tres puntos de corte que se relacionan con T₁, T₂ y T₃ de la clasificación TNMp.
- Multicentricidad (MC): dos o más tumores ipsilaterales sincrónicos separados por tejido benigno, localizados en diferentes cuadrantes de la mama o a >5cm de distancia. Se evaluó en presencia y ausencia.
- Multifocalidad (MF): se reconocieron los focos múltiples de carcinoma invasor y el componente intraductal o *in situ* extenso asociado al infiltrante, localizados en el mismo cuadrante o a ≤5cm de distancia. Se evaluó en presencia y ausencia.
- Estado ganglionar (EG): es una variable del índice pronóstico de Nottingham (IPN)⁸ que difiere en la evaluación que establece la N de la clasificación TNMp⁵ para los ganglios afectados por las metástasis. Se evaluó en 1 (sin afectación ganglionar), 2 (de uno a tres ganglios afectados) y 3 (más de tres ganglios afectados).
- Infiltración extracapsular o periganglionar tumoral: extensión de las metástasis del ganglio linfático a través de la cápsula al tejido adyacente que lo rodea. Se evaluó en presencia y ausencia.
- Niveles ganglionares de Berg: nivel I (axila baja) en la base de la axila, son los ganglios linfáticos laterales e inferiores al borde lateral del músculo pectoral menor e incluye los intramamarios, nivel II (axila media) se localiza por detrás, entre los bordes lateral y medial del músculo pectoral menor y los

interpectorales (Rotter) y nivel III (axila apical) que son los ganglios externos mediales y superiores al músculo pectoral menor, que excluye los supraclaviculares e infraclaviculares o grupo linfático subclavicular en el vértice de la axila. Los tres niveles se evaluaron en afectado y no afectado por metástasis ganglionares y en no marcados cuando el Especialista en Cirugía no los identificó con hilos de sutura.

Para las variables EG, infiltración extracapsular o periganglionar tumoral y niveles ganglionares de Berg se valoró el estrato adicional no vaciamiento ganglionar para las intervenciones quirúrgicas que no incluían el vaciamiento axilar.

- Subtipo o tipo histológico: incluye las variantes epiteliales de los carcinomas mamarios infiltrantes o invasores de la clasificación de 2013 de la OMS.⁶
- Grado histológico o tumoral modificado (GH): define el grado de diferenciación del tumor a partir de la suma de los puntos dados en la evaluación de los tres componentes (formación de tubos, pleomorfismo nuclear y conteo mitótico) y se evaluó según los valores correspondientes para el uso de microscopio Leica con diámetro del campo en mm de 0,63.⁶
- Borde tumoral: se evaluó macroscópicamente en las dos formas que adopta la periferia del tumor durante su crecimiento: estrellado y liso o circunscrito, las dos se confirmaron al microscopio óptico.
- Necrosis tumoral: se consideró a la necrosis extensa o geográfica por angiogénesis insuficiente y la que ocurre por apoptosis intraductal (comedonecrosis) y se evaluó en presencia o ausencia.
- Respuesta inflamatoria: de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, intra o endotumoral por contacto con las células o grupos de ellas o peritumoral, alrededor y en su periferia. Se evaluó en ausencia, mínima (<25%), moderada (≥25 al 50%) y extensa (>50%).
- Invasión vascular linfática: la evaluación de la presencia o la ausencia de trombos o émbolos tumorales en el interior de los vasos linfáticos o capilares sanguíneos se realizó en el tejido vecino al borde tumoral cuando se identificó un verdadero revestimiento endotelial y con la ayuda de la asociación hística de las ramas de los vasos provenientes de las arterias, las venas y los linfáticos axilares o mamarios internos que se encargan de la irrigación de los cuadrantes externos o internos de la mama, respectivamente, o de la presencia de nervios asociados a vasos.
- Componente intraductal o *in situ*: se evaluó en ausencia, mínimo (<25%), moderado (≥25 al 50%), severo (>50%) y componente intraductal extenso (CIExt) (≥25%) (formas moderadas y severas).
- Márgenes de sección quirúrgicos: se evaluaron durante el estudio macro y microscópico como negativo cuando el tumor estaba a ≥1cm del borde de sección, estrecho (<1cm sin involucrarlo), positivo (el tumor involucraba o infiltraba el margen) e indeterminado si no pudo evaluarse por diversas causas, entre ellas, no disponer de la tinta china.

Variables dependientes

- Supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED): período transcurrido entre la fecha de diagnóstico del tumor primario y la fecha de presentación de las metástasis a distancia. Se consideraron todos los medios diagnósticos que se emplearon para el diagnóstico de las metástasis (gammagrafía ósea, tomografías axiales computadorizadas de cráneo, pulmón y hepáticas, radiografías de tórax, ultrasonidos abdominales, estudios citológicos de derrames pleurales y peritoneales, biopsias aspirativas con aguja fina de ganglios linfáticos y biopsias hepáticas, ganglionares y de médula ósea). Los datos se agruparon en metastizaron y no metastizaron.

Con la información obtenida se confeccionó la base de datos que fue procesada a través del software de análisis estadístico SPSS versión 15.0 y se procedió al análisis de la supervivencia para todas las variables morfológicas del estudio mediante el método de Kaplan-Meier en relación con la metástasis a distancia y con la técnica de Log-Rank se hicieron las comparaciones en los subgrupos o los estratos de cada variable para identificar los posibles predictores de este evento adverso.

Esta investigación se realizó de acuerdo a las normas éticas para el uso de material y datos humanos establecidas en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial sobre los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y fue evaluada y aprobada por el Comité de ética de la institución.

RESULTADOS

En la figura 1 se ilustra el comportamiento de la supervivencia en las 333 pacientes en relación con la presentación de metástasis a distancia durante el período del estudio y se observa la mayor disminución de la SLED en los primeros cinco años, por encima de 0,8, y luego decrece, pero de forma menos acentuada, hasta un valor entre 0,7 y 0,8. De la muestra 59 pacientes presentaron el evento con una media de aparición en años de 14,49.

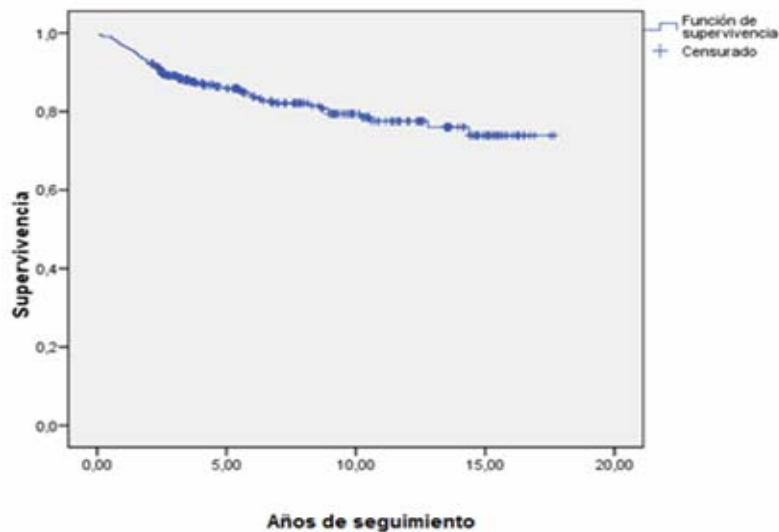


Figura 1. Análisis de la supervivencia del carcinoma de mama infiltrante en pacientes con metástasis a distancia

| No. total | Con metástasis distal | Estadísticos |
|-----------|-----------------------|--|
| No. | | % sin el evento Media de la aparición del evento (años) |
| 333 | 59 | 82,3 14,49 |

Fuente: historias clínicas de seguimiento oncológico del Departamento de archivo del Hospital "Celestino Hernández Robau"

Tabla 1. Análisis de las variables morfológicas por subgrupos de comparación con relación a la aparición de metástasis a distancia

| Variables Morfológicas n=333 | Estratos (subgrupos de comparación) | Estadígrafos de la comparación interestratos (Log-Rank) | |
|------------------------------------|---|--|-------|
| | | X ² | p |
| Talla tumoral | 3 | 4,928 | 0,026 |
| Volumen tumoral | 3 | 8,653 | 0,003 |
| Multicentricidad | 2 | 0,444 | 0,505 |
| Multifocalidad | 2 | 1,713 | 0,191 |
| Estado ganglionar | 3 | 26,328 | 0,000 |
| Infiltración periganglionar | 2 | 14,885 | 0,000 |
| Afectación nivel ganglionar I | 2 | 10,026 | 0,002 |
| Afectación nivel ganglionar II | 2 | 17,841 | 0,000 |
| Afectación nivel ganglionar III | 2 | 15,565 | 0,000 |
| Subtipo histológico | 21 | 36,099 | 0,000 |
| Grado tumoral | 3 | 11,317 | 0,001 |
| Formación de tubos | 3 | 2,936 | 0,087 |
| Conteo mitótico | 3 | 10,596 | 0,001 |
| Pleomorfismo nuclear | 3 | 9,154 | 0,002 |
| Necrosis | 2 | 4,484 | 0,034 |
| Respuesta inflamatoria peritumoral | 4 | 0,116 | 0,734 |
| Invasión linfovascular | 2 | 5,373 | 0,020 |
| Componente intraductal | 4 | 0,044 | 0,834 |
| Borde tumoral | 2 | 0,540 | 0,462 |
| Márgenes quirúrgicos | 4 | 6,527 | 0,989 |

Fuente: Guía de observación de factores pronósticos para el diagnóstico de los carcinomas de mamas orientado por el Instituto Nacional de Oncología (INOR)

En el análisis de las variables en relación con la presentación de metástasis a distancia (tabla 1) fueron muy significativas ($p < 0,005$) el EG, la infiltración periganglionar, la afectación de los tres niveles ganglionares de Berg, el subtipo histológico, el GH y sus componentes: conteo mitótico y pleomorfismo nuclear y el VT, mientras que las variables significativas ($0,005 \leq p < 0,05$) fueron la invasión linfovascular, la T y la necrosis.

Tabla 2. Características de las variables morfológicas que aportan al evento metástasis a distancia

| Variables morfológicas n=333 | Estratos (subgrupos de comparación) | Estadígrafos | | | Media de supervivencia |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|
| | | Casos en el estrato | Con metástasis distal | % sin el evento | |
| Talla tumoral | 0,1 a $\leq 2,0$ cm | 115 | 15 | 87,0 | 15,37 |
| | $> 2,0$ a $\leq 5,0$ cm | 203 | 39 | 80,8 | 14,13 |
| | > 5 cm | 15 | 5 | 66,7 | 11,61 |
| Volumen tumoral | 0,1 a ≤ 8 cm ³ | 206 | 29 | 85,9 | 15,16 |
| | > 8 a ≤ 125 cm ³ | 121 | 27 | 77,7 | 13,57 |
| | > 125 cm ³ | 6 | 3 | 50,0 | 10,65 |
| Estado ganglionar | Cero afectados | 167 | 17 | 89,8 | 15,86 |
| | Uno a tres afectados | 88 | 15 | 83,0 | 13,71 |
| | Más de tres afectados | 65 | 23 | 64,6 | 9,69 |
| Infiltración periganglionar | Si | 60 | 31 | 56,9 | 8,63 |
| | No | 260 | 19 | 82,1 | 14,46 |
| Afectación nivel ganglionar I | Si | 112 | 27 | 75,9 | 11,75 |
| | No | 188 | 23 | 87,8 | 15,46 |
| Afectación nivel ganglionar II | Si | 81 | 24 | 70,4 | 11,28 |
| | No | 219 | 26 | 88,1 | 15,55 |
| Afectación nivel ganglionar III | Si | 46 | 15 | 67,4 | 9,90 |
| | No | 254 | 35 | 86,2 | 15,20 |
| Subtipo histológico | C. tubular | 6 | 0 | 100 | 16,00 |
| | C. papilar | 12 | 0 | 100 | 15,00 |
| | C. coloide o mucinoso | 8 | 1 | 87,5 | 15,00 |
| | C. cribiforme | 7 | 0 | 100 | 13,85 |
| | C. medular clásico | 7 | 0 | 77,8 | 10,28 |
| | C. lobulillar | 18 | 2 | 88,9 | 7,00 |
| | C. mucinoso mixto | 3 | 0 | 100 | 6,00 |
| | C. tubular mixto | 2 | 0 | 100 | 13,20 |
| | C. ductal-lobular | 6 | 3 | 50,0 | 8,13 |
| | C. apocrino | 9 | 5 | 44,4 | 10,0 |
| | C. metaplásicoepidermoide | 8 | 3 | 62,5 | 6,66 |
| | C. medular atípico | 2 | 0 | 100 | 10,45 |
| | Comedocarcinoma | 28 | 3 | 89,3 | 17,00 |
| | C. ductal | 214 | 42 | 80,4 | 17,00 |
| | C. micropapilar | 3 | 0 | 100 | 15,00 |
| Grado tumoral | Bien diferenciado | 81 | 5 | 92,1 | 16,38 |
| | Moderadamente diferenciado | 155 | 28 | 76,8 | 13,51 |
| | Poco diferenciado | 97 | 26 | 64,7 | 13,12 |
| Conteo mitótico | 0-11 mitosis x HPF | 203 | 27 | 86,7 | 15,02 |
| | 12-22 mitosis x HPF | 71 | 11 | 84,5 | 14,32 |
| | Más de 22 mitosis x HPF | 59 | 21 | 64,40 | 11,88 |
| Pleomorfismo nuclear | 1 | 41 | 1 | 97,6 | 17,14 |
| | 2 | 131 | 20 | 84,7 | 13,73 |
| | 3 | 161 | 38 | 76,4 | 13,67 |
| Necrosis | Si | 189 | 42 | 77,8 | 13,88 |
| | No | 144 | 17 | 88,2 | 14,89 |
| Invasión linfovascular | Si | 58 | 15 | 74,10 | 11,51 |
| | No | 275 | 44 | 84,0 | 14,83 |

Fuente: Guía de observación de factores pronósticos para el diagnóstico de los carcinomas de mamas orientado por el Instituto Nacional de Oncología (INOR)

Las peores consecuencias para la SLED estuvieron en el EG tres (más de tres ganglios afectados), en la presencia de infiltración periganglionar y en la afectación metastásica de cualquiera de los niveles ganglionares, pero más baja para el nivel III, para los subtipos histológicos carcinoma ductal-lobular infiltrante, metaplásico epidermoide y apocrino (figura 2), en el GH moderado 2 y

poco 3 diferenciado (figura 3), en el conteo mitótico con más de 22 mitosis en 10 campos de mayor aumento (HPF, por sus siglas en inglés), así como en el pleomorfismo nuclear 3, que guarda relación con el grado nuclear más alto y, por tanto, es de peor pronóstico. En el VT disminuyó de forma proporcional desde VT₁ hasta VT₃, pero este último presentó la disminución más notable para la SLED. De las variables significativas las más bajas SLED fueron para la presencia de invasión linfovascular y de necrosis y en la T disminuyó desde los tumores T₁ hasta los T₃, pero los últimos mostraron peores supervivencias (tabla 2).

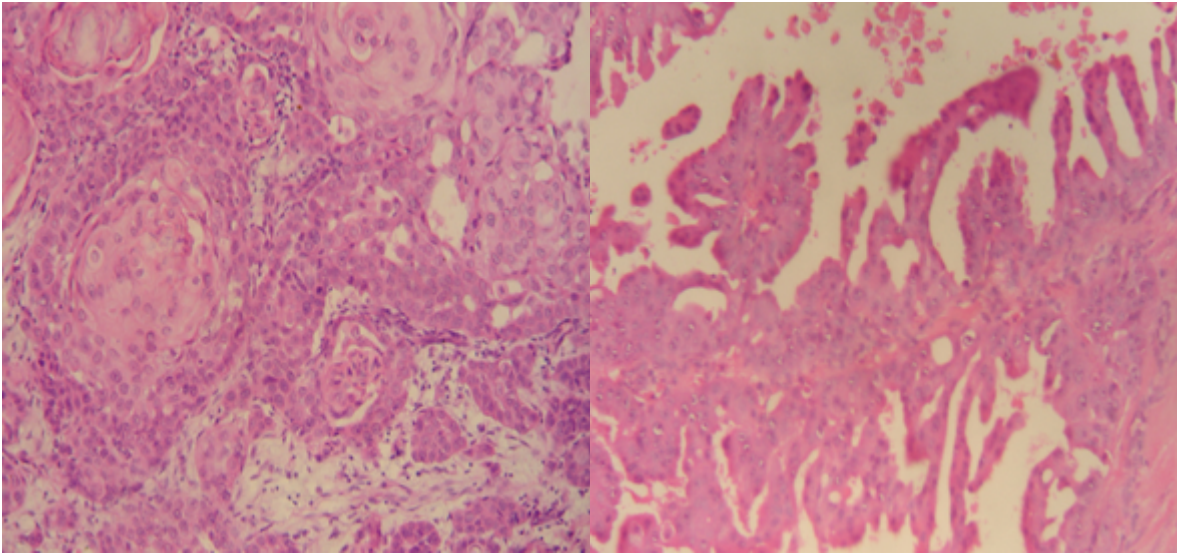


Figura 2. A la izquierda un carcinoma metaplásico epidermoide H/E 20X y a la derecha un carcinoma apocrino papilar H/E 20X, dos de los tres subtipos histológicos de peor supervivencia libre de enfermedad a distancia de la investigación

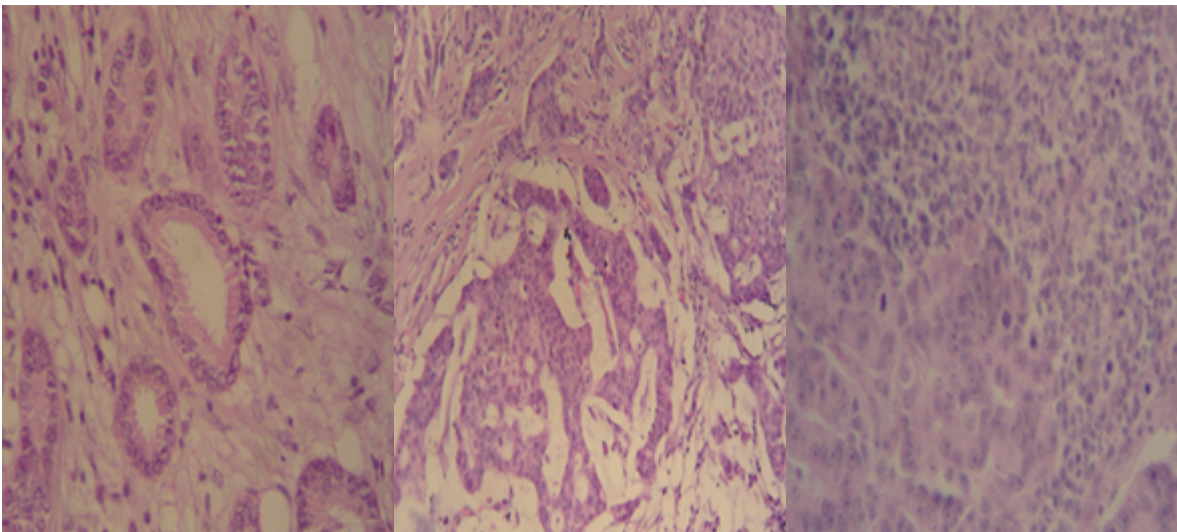


Figura 3. A la izquierda carcinoma ductal con grado histológico 1 (bien diferenciado), al centro con grado histológico 2 (moderadamente diferenciado) y a la derecha con grado histológico 3 (poco diferenciado), en este último se observan mayor pleomorfismo nuclear y numerosas mitosis. Los grados 2 y 3 tuvieron las más bajas supervivencias libres de enfermedad a distancia

Estado ganglionar e infiltración periganglionar: se calculó en 320 de 333 pacientes de la muestra porque en 13 no se realizó el vaciamiento axilar.

Niveles ganglionares: se evaluaron en 300 pacientes porque a las 13 pacientes sin vaciamiento axilar se añaden siete en las que no fueron marcados los niveles por el Especialista en Cirugía.

DISCUSIÓN

La mayor frecuencia de metástasis a distancia antes de los cinco años de evolución de la enfermedad que se obtuvo en la investigación coincide con informes previos³ que señalan por cientos de pacientes con cáncer de mama y alto riesgo de metástasis entre 30 y 50 y que en los tres primeros años después del diagnóstico casi del 10 al 15% desarrollan metástasis a distancia. Estos autores informaron que el 91,4% de las pacientes tiene SLED a los dos años y el 81,3% a los cinco años de seguimiento.³

Los resultados del EG concuerdan con las literaturas⁶ que establecen la disminución de los índices de SLE con el incremento del número de ganglios positivos y señalan tasas de SLE a los 10 años entre un 70 y un 80% si no hay afectación ganglionar, la que disminuye al 35 o al 40% con una a tres adenopatías metastásicas o al 10 o al 15% con más de diez.² Aunque la SLED disminuyó hay diferencias con los por cientos que se informan, lo que debe estar relacionado con que el EG se evaluó de acuerdo a los grupos que se emplean en el cálculo del índice pronóstico de Nottingham,^{8,9} que considera como EG₁ a la ausencia de ganglios afectados, EG₂ de uno a tres ganglios con metástasis y EG₃ a la afectación metastásica superior a tres ganglios, lo que no coincide con el número de ganglios metastásicos de la N de la clasificación TNMp que establece para N₀ a la ausencia de ganglios afectados, para N₁ de uno a tres, para N₂ de cuatro a nueve y para N₃ más de 10 ganglios metastásicos.⁶

La disminución de la SLED por infiltración tumoral periganglionar debe relacionarse con que la extensión por fuera de la cápsula es más frecuente con el aumento del número de ganglios afectados;¹⁰ la SLE disminuye en relación con el número de ganglios axilares positivos^{2,6} pues son el principal factor para el posterior desarrollo de enfermedad sistémica.

Las metástasis ganglionares en el vértice de la axila fueron un factor determinante en la aparición de las metástasis a distancia, lo que demuestra que la evaluación de los niveles de Berg es de importancia pronóstica (otros autores también lo informaron).⁵ 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 del 55% de la supervivencia a los cinco años. Este nivel ganglionar es el más alejado de la axila y hacia él drenan los tumores después de afectar los niveles más cercanos (axila baja o nivel I y axila media o nivel II) según la progresión metastásica en relación con el crecimiento del tumor primario, lo que guarda relación con el pronóstico.^{5,11,12}

Este trabajo concuerda con los de otros autores sobre la importancia que debe atribuirse no solo al número de ganglios afectados por la diseminación metastásica, sino también a la extensión extracapsular del ganglio y a los niveles axilares como factores adicionales que empeoran la supervivencia en estas pacientes.

En relación con los subtipos histológicos con peores SLED la literatura sobre el carcinoma ductal-lobular infiltrante es escasa, por la clasificación de tumores de la OMS se considera carcinoma de tipo mixto.^{6,13} Para el carcinoma ductal-lobular un estudio informó 42% de SLE;¹⁴ las diferencias porcentuales con los ductales y los lobulares señalan que deben obedecer a otras características histopatológicas e informan que los carcinomas mixtos ductal-lobular (CMDL) tienen talla tumoral media de 3,2±2,4cm, estado T avanzado al diagnóstico (T₃+T₄) en el 25,6%, son N₃ y estadio III dominante y en el 25,5% ocurren metástasis óseas; sin embargo, en relación con la supervivencia no se informa que varíen significativamente de los ductales y los lobulares infiltrantes.¹⁵

El menor por ciento de SLED que se obtuvo en la investigación debe corresponderse a que más de la mitad de las pacientes estaban en estadio III (una en estadio IIIA y tres en IIIC). Algunos autores consideran a este subtipo hístico como una enfermedad clínico-patológica distinta que pudiera representar una variante pleomórfica de carcinoma ductal con más bajo índice de metástasis a distancia que el ductal infiltrante puro que incorpora características de los carcinomas ductal y lobular, con positividad para la E-cadherin e índice elevado de tumores contralaterales primarios,¹⁴ pero en este estudio estos carcinomas fueron determinantes en la disminución de la SLED y se cree esté en relación con la heterogeneidad biológica del cáncer de mama.

Los resultados obtenidos en los carcinomas metaplásicos epidermoides son similares a los informados por la literatura, que señalan a los cinco años entre 40 y 84% de SLE.^{16,17} Dentro de los factores de riesgo de recurrencia de la enfermedad para este histotipo se incluye la presencia de componente escamoso y las metástasis en los ganglios linfáticos. La mayoría de estos tumores son triples negativos, pero tienen peor pronóstico que otros carcinomas de mama con estas características, lo que es probablemente causado por más altos índices de recurrencia local y a distancia, estadios iniciales altos y su biología única,^{18,19}

pues el 95% de todos los carcinomas metaplásicos son del subtipo molecular basal-like.²⁰

Los carcinomas apocrinos obtuvieron resultados que coinciden con informes que plantean que la forma pura representa un subtipo de cáncer de mama con significativamente peor SLE cuando se compara con el carcinoma ductal infiltrante, aunque existen conflictos en la literatura sobre las consecuencias de este tumor, lo que pudiera relacionarse con la tipificación diversa del tumor.²¹ La clasificación más actual de la OMS¹³ no considera el término carcinoma apocrino como un histotipo y plantea que son carcinomas con diferenciación apocrina que, en su mayoría, son de tipo no especial, aunque también se observa en carcinomas de tipo especial como el lobular, el micropapilar, el papilar y el medular, por lo que deben clasificarse de acuerdo al tipo primario invasivo.

Estos tumores con frecuencia son RE y RP negativos y muestran positividad para el receptor de andrógeno y para HER2 (o para ambos), por lo tanto, la diferenciación apocrina definida por histología puede coincidir con el subtipo molecular apocrino, pero no son idénticos.¹³

Otros autores también observaron significativa relación entre el GH y la SLED a los seis años, con 86 y 76% para los grados 2 y 3, respectivamente.²² En la presente investigación los resultados muestran por cientos inferiores, lo que se debe corresponder con la heterogeneidad del cáncer de mama.

En cuanto al tiempo de recaída por metástasis a distancia otros estudios señalan que el pronóstico de los carcinomas moderadamente diferenciados se iguala a los poco diferenciados a los tres años de seguimiento, lo que debe estar en relación con las observaciones que llevaron a la creación del índice de grado de expresión génica (IGG), que concluyó que la mayoría de los tumores GH1 no progresan al GH3, que son dos enfermedades diferentes con distinto origen molecular, distinta patogénesis y distinto comportamiento. El IGG se dicotomizó en dos subgrupos de grado genómico bajo y alto en correspondencia con estos dos GH y reclasifica el GH2 en estos dos subgrupos, de bajo y alto grado de recurrencias, pues no muestra perfiles de expresión génica diferentes de los perfiles que distinguen a los tumores GH1 y 3 y tiene consecuencias clínicas similares respectivamente.²³⁻²⁶

En relación a los resultados del conteo mitótico otros autores obtuvieron 74% de SLED con el conteo más alto. La diferencia en el por ciento es por el número de mitosis que se consideró según el diámetro del campo del microscopio óptico que emplearon.²² Este integrante es el más importante constituyente del GH, que puede proveer una estimación de la fracción de proliferación similar a otros métodos, y el incremento de la proliferación se relaciona fuertemente con peor pronóstico, independientemente de la metodología que se utilice; por tanto, se considera al conteo mitótico un método práctico y reproducible, de los mejores estudiados desde el punto de vista metodológico en los más largos estudios retrospectivos y prospectivos, que por si mismo tiene fuerte poder pronóstico y estandariza el método, su puntuación puede ser más reproducible que el GH. El conteo mitótico determina el comportamiento biológico del cáncer de mama y permite detectar pacientes con riesgo de recurrencias.^{2,27-31}

Debido a la importancia de este componente del GH se considera que deben informarse sus resultados en las pacientes que se estudian en laboratorios carentes de marcadores inmunohistoquímicos de proliferación celular como Ki67 porque, aunque no refleja todas las células que se encuentran dentro del ciclo celular, puede aportar la información necesaria para el tratamiento adyuvante porque, independientemente del método que se emplee, la elevada proliferación disminuye la supervivencia, por mayor frecuencia de metástasis a distancia.

No se encontraron en la literatura por cientos que relacionaran al pleomorfismo nuclear con la presencia de metástasis a distancia, pero algunos lo consideran un factor pronóstico independiente y otros como el componente menos reproducible del GH.^{22,27,32,33} En este estudio de los tres componentes del GH el conteo mitótico y el pleomorfismo nuclear aportaron, de forma independiente, a la SLED. El VT fue más significativo a la aparición evolutiva de metástasis a distancia cuando se compara con la T y, por tanto, a mayor disminución de la SLED, lo que apoya la propuesta de un sistema VTNM para predecir el pronóstico en el carcinoma mamario y que se demostró en los resultados obtenidos en la

supervivencia global (SG) ya publicados por este grupo.⁷ En la literatura se informa que la T disminuye la SLE entre los 10 y 20 años de seguimiento para todas las categorías de los T₁, con diferencias significativas para la SLE entre las categorías T_{1b} y T_{1c}.³⁴

El empeoramiento de la SLED por embolismos tumorales linfovasculares está en relación con lo que indican otros investigadores que los reconocen como un paso esencial de desarrollo de metástasis.³⁵ Se asocian también a la presencia de metástasis ganglionares y empeoran el pronóstico en las mujeres sin adenopatías y en las que tienen tumores T₁N₀ permite identificar un subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de metástasis axilares y a distancia.^{2,6,36}

La más baja SLED por presencia de necrosis que se obtuvo en la investigación debe estar en relación con que la necrosis geográfica y la comedonecrosis se observa en los inmunofenotipos basal y triples negativos que son de peor pronóstico,³⁷⁻³⁹ también a la asociación que plantean algunos autores con p53 y Ki67 altos y Bcl2 bajo y a un subtipo proliferativo apoptótico con relación significativa a la SLE; los carcinomas p53 positivos tienen altos índices de apoptosis, mientras que los Bcl2 positivos tienen bajos índices;^{37,40,41} además, la evaluación de la apoptosis por Bcl2 identifica grupos moleculares con diferentes índices de supervivencia pues la mayoría de las pacientes Bcl2 positivas pertenecen al grupo luminal, mientras las que tienen reacción negativa tienen tumores no luminales.⁴²

Los resultados obtenidos y los aportes de la literatura concuerdan en que la presencia de necrosis es el reflejo morfológico de la biología de los carcinomas de mama y, por tanto, un factor determinante en la SLED.

CONCLUSIONES

Los factores pronósticos morfológicos que resultaron mejores predictores de la supervivencia libre de enfermedad a distancia fueron el EG, la infiltración periganglionar, los niveles ganglionares de Berg, el VT, el subtipo histológico y el GH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khanfir A, Lahiani F, Bouzguenda R, Ayedi I, Daoud J, Frikha M. Prognostic factors and survival in metastatic breast cancer: A single institution experience. *Rep Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2013 Feb [citado 20 Oct 2013];18(3):127-132. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863182/>
2. Lester SC. The breast. En: Kumar V, editor. *Robbins and Cotran Pathology basis of disease*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
3. Tazhibi M, Fayaz M, Mokarian F. Detection of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Res Med Sci* [Internet]. 2013 Abr [citado 20 Oct 2013];18(4):283-290. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3793372/>
4. Soriano García JL, Rubio Hernández MC, López Soto MV. Programa integral para el control del cáncer en Cuba: cáncer de mama, guía práctica clínica en diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ecimed; 2013.
5. González Ortega JM, Morales Wong MM, López Cuevas Z, Díaz Valdéz M. Factores pronósticos del cáncer de mama. *Rev cubana Cir* [Internet]. 2011 [citado 20 Oct 2013];50(1):130-138. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v50n1/cir13111.pdf>
6. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V. Tumours of the breast. En: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs* [Internet]. Lyon: OMS; 2013 [citado 20 Oct 2013]. p. 10-59. Disponible en: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf>
7. Ruiz Jorge L, Alegret Rodríguez M, Llombart-Bosh A, Machado Puerto I, Ramos Valdez J. Factores pronósticos clínicos y morfológicos determinantes en la supervivencia global en los carcinomas mamarios infiltrantes. Evaluación del volumen tumoral. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2014 [citado 19 Dic 2014];8(3):37-47. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/144/182>
8. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 1992 [citado 12 Nov 2013];22(3):207-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1391987>

9. Eredita GD, Giardina C, Martellota M, Natale T, Ferrarese F. Factores de pronóstico en cáncer de mama: valor predictivo del Índice Pronóstico de Nottingham en pacientes con seguimiento a largo plazo, tratadas en una única institución. Eur J Cancer (Ed. Española) [Internet]. 2001 [citado 22 Sep 2013];1:401-406. Disponible en: <https://slidex.tips/download/european-journal-of-cancer-ed-espaola-2001-1-departamento-de-cirugia-general-uni>
10. 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 [Internet]. 2010 Mar [citado 20 Oct 2013];34(3):544-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066412>
11. Vera Álvarez JJ. Factores pronóstico del cáncer de mama. Bol Oncol [Internet]. 2000 [citado 15 Abr 2013];13(1). Disponible en: <http://www.boloncol.com/boletin-13/factores-pronostico-del-cancer-de-mama.html>
12. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Cancer [Internet]. 1955 Jul-Ago [citado 22 Sep 2013];8:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142%281955%298:4%3C776::AID-CNCR2820080421%3E3.0.CO;2-B/pdf>
13. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. Breast Care (Basel) [Internet]. 2013 May [citado 20 Oct 2013];8(2):149-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683948/>
14. Aparna S, Paruchuri LP, Banisaeed N, Dunnington G, Rao KA. The clinical behavior of mixed ductal/lobular carcinoma of the breast: a clinicopathologic analysis. World J Surg Oncol [Internet]. 2010 [citado 20 Oct 2012];8:51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2904770/>
15. Zengel B, Yararbas U, Duran A, Uslu A, Eliyatkin N, Demirkıran MA, et al. Comparison of the clinic pathological features of invasive ductal, invasive lobular, and mixed (invasive ductal + invasive lobular) carcinoma of the breast. Breast Cancer [Internet]. 2015 Jul [citado 2 Sep 2015];22(4):374-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23925582>
16. Gultekin M, Eren G, Babacan T, Yildiz F, Altundag K, Guler N, et al. Metaplastic breast carcinoma: a heterogeneous disease. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2014 [citado 19 Dic 2014];15(6):2851-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24761913>
17. Toumi Z, Bullen C, Tang AC, Dalal N, Ellenbogen S. Metaplastic breast carcinoma: a case report and systematic review of the literature. Pathol Int [Internet]. 2011 Oct [citado 22 sep 2013];61(10):582-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951667>
18. Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou C, Veerapong J, Hsueh EC. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. Experiment Hematol Oncol [Internet]. 2013 [citado 25 Nov 2013];2:31. Disponible en: <https://ehonline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/2162-3619-2-31>
19. Lee H, Jung SY, Ro JY, Kwon Y, Sohn JH, Park IH, et al. Metaplastic breast cancer: clinicopathological features and its prognosis. J Clin Pathol [Internet]. 2012 May [citado 25 Sep 2013];65(5):441-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412048>
20. Weigelt B, Kreike B, Reis-Filho JS. Metaplastic breast carcinomas are basal-like breast cancers: a genomic profiling analysis. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2009 Sep [citado 25 Sep 2013];117(2):273-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815879>
21. Dellapasqua S, Maisonneuve P, Viale G, Pruneri G, Mazzarol G, Ghisini R, et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome of apocrine breast cancer. Clin Breast Cancer [Internet]. 2013 Apr [citado 25 Sep 2013];13(2):95-102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245877>
22. Volpi A, Bacci F, Paradiso A, Saragoni L, Scarpi E, Ricci M, et al. Prognostic relevance of histological grade and its components in node-negative breast cancer patients. Modern Pathology [Internet]. 2004 [citado 25 Sep 2013];17:1038-1044. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2904770/>
23. 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 [Internet]. 2009 [citado 18 Jun 2012];2(40):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/2/40>
24. Ignatiadis M, Desmedt C. Predicting risk of breast cancer recurrence using gene-expression profiling. Pharmacogenomics [Internet]. 2007 [citado 25 Oct

- 2013];8(1):101-111. Disponible en:
<http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/14622416.8.1.101>
25. Ignatiadis M, Sotiriou C. Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade. *Pathobiology* [Internet]. 2008 [citado 20 Oct 2013];75(2):104-111. Disponible en:
<http://www.online.karger.com/Article/FullText/123848>
26. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006 Feb [citado 20 Sep 2013];98(4):262-72. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/98/4/262.full.pdf+html>
27. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom–Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol* [Internet]. 2005 Aug [citado 22 Sep 2013];18(1):1067-78. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920556>
28. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2010 [citado 3 May 2013];12(4):207. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804570>
29. van Diest PJ, van der Wall E, Baak JP. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol* [Internet]. 2004 [citado 22 Sep 2013];57(7):675-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220356>
30. El All HA, Ismail E, Abbas M, Ouf K. MIB-1 index, S-phase fraction, mitotic figure count, and SBR histologic grading in invasive breast carcinoma: a comparative study. *Breast J* [Internet]. 2001 [citado 22 Sep 2013];7(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328317>
31. van de Vijver MJ. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Arch* [Internet]. 2014 Mar [citado 19 Dic 2014];464:283–291. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24487789>
32. Italian Network for Quality Assurance of Tumour Biomarkers (INQAT) Group. Quality control for histological grading in breast cancer: an italian experience. *Pathologica* [Internet]. 2005 [citado 22 Sep 2013];97:1-6. Disponible en:
<http://www.siapec.it/content/file/972/01%20verderio.pdf>
33. Bussolati G, Marchiò C, Gaetano L, Lupo R, Sapino A. Pleomorphism of the nuclear envelope in breast cancer: a new approach to an old problem. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2008 [citado 22 Sep 2013];12(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053086>
34. Ichizawa N, Fukutomi T, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S. Long-term results of T1a, T1b and T1c invasive breast carcinoma in japanese women: validation of the UICC T1 subgroup classification. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2002 [citado 22 Sep 2013];32(3):108-115. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956306>
35. Gujam FJ, Going JJ, Edwards J, Mohammed ZM, McMillan DC. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2014 Feb [citado 19 Dic 2014];89(2):231-41. Disponible en: <http://www.croh-online.com/article/S1040-8428%2813%2900191-1/abstract>
36. 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* [Internet]. 2013 Jun [citado 22 Sep 2013];22(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022046>
37. Rakha E, Reis-Filho JS. Basal-like breast carcinoma: from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2009 Jun [citado 3 Ago 2013];133(6):860-8. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19492878>
38. Liu H, Fan QH, Li X, Liu GZ. Clinicopathologic features and prognostic significance of basal-like breast cancer. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* [Internet]. 2009 May [citado 3 Ago 2013];38(5):316-22. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19575874>
39. Nassar A, Sussman ZM, Lawson D, Cohen C. Inference of the basal epithelial phenotype in breast carcinoma from differential marker expression, using tissue microarrays in triple negative breast cancer and women younger than 35. *Breast J* [Internet]. 2012 Sep [citado 3 Ago 2013];18(5):399-405. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882580>
40. Engels CC, Ruberta F, de Kruijf EM, van Pelt GW, Smit VT, Liefers GJ, et al. The prognostic value of apoptotic and proliferative markers in breast cancer. *Breast*

Cancer Res Treat [Internet]. 2013 Nov [citado 19 Dic 2014];142(2):323-39.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24194179>

41. Lipponen P. Apoptosis in breast cancer: relationship with other pathological parameters. Endocr Related Cancer [Internet]. 1999 Mar [citado 19 Dic 2014];6(1):13-6. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/af3a/190772e9a931bc16a98189bcf415133a1a0d.pdf>
42. Zaha DC, Lazăr E. Molecular characterization of apoptosis by the immunohistochemical evaluation of Bcl-2 in breast cancer. Rom J Morphol Embryol [Internet]. 2012 [citado 19 Dic 2014];53(1):155-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395515>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 7-3-2018

Aprobado: 4-5-2018

Lisette Ruiz Jorge. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro".
Avenida Arnaldo Milián Castro No. 5 e/ Avenida 26 de julio (Doble Vía) y Circunvalación.
Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270086
lissetterj@infomed.sld.cu