

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores pronósticos clínicos, inmunohistoquímicos, clasificadores y eventos adversos determinantes en las metástasis a distancia en los carcinomas mamarios infiltrantes

Dra.C. Lissette Ruiz Jorge¹, Dra.C. Milagros Alegret Rodríguez², Dr.C. Isidro Machado Puerto³, Dr.C. 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, España

RESUMEN

Introducción: la curación de las metástasis a distancia, una vez que ocurren, es improbable, aunque pueden lograrse remisiones a largo plazo y paliación. La identificación durante el diagnóstico anatomopatológico de los factores pronósticos determinantes en su probable aparición es imprescindible pues de ello dependerá la supervivencia. **Objetivo:** identificar los factores pronósticos clínicos, inmunohistoquímicos, clasificadores y eventos adversos con capacidad predictora de metástasis a distancia. **Métodos:** se realizó una investigación observacional longitudinal prospectiva en una muestra de 333 pacientes con diagnóstico de carcinomas mamarios infiltrantes en un período de 16 años. Las variables fueron agrupadas en clínicas, inmunohistoquímicas, clasificadores y eventos adversos (recaída local). Se realizó un análisis de la supervivencia por el método de Kaplan-Meier en relación con las metástasis a distancia y con la técnica de Log-Rank se hicieron las comparaciones en los subgrupos de cada variable para identificar las mejores predictoras. **Resultados:** las variables muy significativas ($p < 0,005$) fueron la sobreexpresión de p53; el grupo $>5,4$ del índice pronóstico de Nottingham, los estadios IIIC y IV, la clasificación N_3 y M_1 del TNMp y la recaída local y las significativas ($0,005 \leq p < 0,05$) fueron la bilateralidad y la negatividad de Bcl2. **Conclusiones:** los factores pronósticos predictores de metástasis a distancia fueron la bilateralidad, la p53 y Bcl2, el índice pronóstico de Nottingham, el estadio, la clasificación N y M del TNMp y la recaída local. Se demostró que en la probabilidad de aparición de las metástasis intervienen factores de los niveles clínico patológico y molecular. **Palabras clave:** carcinomas mamarios infiltrantes; factores pronósticos; metástasis a distancia; supervivencia libre de enfermedad a distancia

ABSTRACT

Introduction: The healing of distant metastases, once they occur, is unlikely, although long-term remissions and palliation can be achieved. During the anatomopathological diagnosis, the identification of the determining prognostic factors in their probable appearance is essential, since survival will depend on this. **Objective:** To identify the clinical prognostic factors, immunohistochemical factors, classifiers and adverse events with predictive capacity for distant metastasis. **Methods:** A prospective longitudinal observational study was conducted in a sample of 333 patients with a diagnosis of infiltrating mammary carcinomas over a period of 16 years. The variables were grouped into clinical, immunohistochemical, classifiers and adverse events (local relapse). Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method in relation to distant metastases, and the comparisons were made with the Logrank technique in the subgroups of each variable to identify the best predictors. **Results:** The very significant variables ($p < 0.005$) were overexpression of p53; the group >5.4 of the Nottingham prognostic index, stages IIIC and IV, the N_3 and M_1 classification of TNMp and the local relapse and the significant ones ($0.005 \leq p < 0.05$) were the bilaterality and negativity of Bcl2. **Conclusions:** The predictive factors for distant metastasis were bilaterality, p53 and Bcl2, Nottingham prognostic index, stage, N and M classification of TNMp and local relapse. It was demonstrated that factors of the clinical pathological and molecular levels are involved in the probability of appearance of metastases.

Key words: infiltrating mammary carcinomas; prognostic factors; distant metastasis; disease-free survival at a distance

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de las mujeres con cáncer de mama varía en dependencia de múltiples factores: algunas tienen una probabilidad del 13% de sobrevivir cinco años y otras tienen la misma esperanza de vida que las que no padecen cáncer de mama, pero en un pequeño grupo de mujeres, que representan menos del 10%, es el carcinoma inflamatorio o las metástasis a distancia los que lo determinan.¹

La curación de las metástasis a distancia, una vez que ocurren, 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. Los avances recientes en perfiles de expresión de genes permiten distinguir entre tumores primarios metastásicos y no metastásicos. El perfil de expresión de 70 genes predice las consecuencias de la enfermedad con un 83% de seguridad e identifica pacientes con alto riesgo de enfermedad metastásica.^{1,2}

Varios estudios informan que el rango de la prevalencia de metástasis a distancia es de ocho a 28% a través de los subtipos moleculares del cáncer de mama y el incremento ocurre desde el luminal A, al B y al HER2 hasta el triple negativo³ y algunos señalan que tienen mayor poder pronóstico cuando se comparan con el estado de los ganglios linfáticos pues los carcinomas triples negativos con pN₀ se asocian con peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los cinco años de seguimiento (86,4%) que los luminales A con pN₁ (93,2%). El subtipo luminal A con pN₀ tiene el mejor pronóstico con SLE a los cinco años de 95,1% y el triple negativo con pN₁ se asoció a la más corta SLE, con 67,8%.⁴

Los autores de la presente investigación opinan que es preciso detectar los factores pronósticos determinantes en la aparición de las metástasis a distancia a nivel clínico patológico y molecular, por lo que para el propósito de la investigación se agruparon en clínicos, morfológicos, inmunohistoquímicos, clasificadores y eventos adversos. En otro informe⁵ se publican los resultados que se obtuvieron con los factores pronósticos morfológicos y en este se mostrarán los obtenidos con el resto.

Este trabajo tiene el objetivo de identificar los factores pronósticos clínicos, inmunohistoquímicos, clasificadores y eventos adversos con capacidad predictora de metástasis a distancia.

MÉTODOS

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

Las variables independientes de la investigación se agruparon en: clínicas, inmunohistoquímicas (IHQ), clasificadores y en eventos adversos (recaída local). La variable dependiente fue la supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED).

1. Variables independientes:

a) Clínicas

- Edad: se valoró en los siete subgrupos definidos por la Oficina Nacional de Estadística e Información: menores de 30, de 30 a 39, de 40 a 49, de 50 a 59, de 60 a 69, de 70 a 79, 80 y más años.
- Posición del tumor en la mama (PM): se estableció a partir de la división espacial de la mama por dos líneas imaginarias: vertical y horizontal, que se

interceptan en el pezón. Se definieron nueve subgrupos: CSE, LME, CIE, LMInferior, CII, LMInterna, CSI, LMS y región retroareolar.

- Bilateralidad: se evaluó en presencia y ausencia (unilateral), independiente del número de tumores malignos primarios en ambas mamas y del tiempo de aparición (sincrónico o simultáneo y metacrónico o no simultáneo).

b) Inmunohistoquímicas (IHQ)

Receptores de estrógeno y de progesterona (RE y RP): se evaluaron de forma semicuantitativa y se consideró positiva la tinción a nivel nuclear según el método Allred Score.

HER2: se consideró positiva la expresión a nivel de la membrana citoplasmática, de acuerdo a los parámetros que se establecen para la prueba HER2, y se realizó hibridización *in situ* fluorescente (FISH) para los resultados dudosos o con valor 2+ para determinar si existía o no amplificación del gen, que le corresponde a la proteína sobreexpresada en la IHQ, acorde al método HercepTest (Dako) y a las guías de recomendación de la American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) y en los carcinomas con amplificación del gen por FISH se consideró a HER2 positivo.

En el receptor de andrógeno (RA), el antígeno nuclear de proliferación celular (Ki67) y la proteína p53 se valoró la expresión a nivel nuclear para el receptor de factor de crecimiento (EGFR o HER1) y la caderina epitelial (E-cadherin) en la membrana citoplasmática y para Bcl-2, las citoqueratinas (CK) de células basales 5, 6 y la 34βE12 y la protevna fluida de la enfermedad fibroquística 15 (GCDFP-15) a nivel citoplasmático.

La evaluación semicuantitativa se realizó de acuerdo al por ciento de células teñidas en: negativo (0) <5%, débil tinción (1+) entre cinco y 10%, moderada (2+) entre 10-50% e intensa (3+) >50%; las dos primeras corresponden al estrato o subgrupo negativo y las segundas, al positivo.

c) Clasificadores

- Índice pronóstico de Nottingham (IPN): se evaluó en ≤3,4 buen pronóstico; de 3,41 a 5,4 pronóstico intermedio y de >5,4 mal pronóstico.

- Clasificación TNMp: se evaluó para las tres variables que la componen según los grupos definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los carcinomas infiltrantes.⁶

- Estadio según la clasificación TNMp (E): se consideraron los siete grupos de la OMS para los carcinomas infiltrantes (estadios I al IV)⁶ y un octavo grupo para las pacientes que no se estadiaron porque no se les realizó vaciamiento ganglionar como en las mastectomías simples.

El IPN, el N del TNMp y el E se pudieron evaluar en 320 pacientes porque son variables que se relacionan con los ganglios linfáticos y en 13 pacientes no se realizó el vaciamiento axilar por tratarse de mastectomías simples o tumorectomías.

- Clasificaciones moleculares CM1, CM2 y CM3 disponibles, respectivamente, en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704256>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783672>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103611>

Se evaluaron de acuerdo a los algoritmos que proponen y se agregó el estrato no se puede clasificar cuando no podía incluirse en ninguno de los grupos que las componen.

d) Evento adverso

Recidiva local: contempló la presencia de un tumor residual o de un nuevo carcinoma mamario infiltrante en la cicatriz quirúrgica que se confirmó por biopsia con diagnóstico histológico. Se evaluaron dos estratos: recidivaron y no recidivaron. Se agregó el estrato se desconoce si ocurrió o no este evento para aquellas mujeres en las que no pudo obtenerse el dato.

2. Variable dependiente

a) Supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED): período transcurrido entre la fecha del 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.

Del total de la muestra (333) se obtuvieron todas las variables de la investigación, excepto para las IHQ, porque solo pudo disponerse en los archivos de los bloques de parafina de 129 tumores, los que se enviaron con las láminas correspondientes a la Universidad de Valencia, en España, a través de un proyecto de colaboración entre el Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" de la Provincia Ciudad de La Habana y el Departamento de Patología de la citada Universidad, en el que se realizó la construcción de las micromatrices de tejidos (TMA) utilizando las secciones teñidas con hematoxilina y eosina para seleccionar dos cilindros de las zonas más representativas del tumor, sin necrosis, ni fibrosis, ni otras alteraciones patológicas que pudieran dificultar la interpretación de los resultados de la IHQ y la FISH.

Los cortes se tiñeron con 12 marcadores IHQ y fueron evaluados, de forma independiente, por dos Especialistas en Anatomía Patológica y, en caso de discordancias o discrepancias, se reevaluaron los casos en un microscopio multicabezal para llegar a un consenso diagnóstico.

Con los resultados de las variables IHQ se obtuvieron los subtipos moleculares de los carcinomas mamarios infiltrantes a través de las combinaciones de los marcadores de acuerdo a los algoritmos diagnósticos propuestos por las tres clasificaciones moleculares que se emplearon en el estudio.

Se revisaron las historias clínicas de seguimiento oncológico en el Departamento de Archivo del Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau", de las que se obtuvieron la fecha y el diagnóstico de las metástasis a distancia de las pacientes. Con todos los datos obtenidos se confeccionó la base de la investigación, que fue procesada en el software de análisis estadístico SPSS versión 15.0. Se procedió al análisis de la supervivencia para todas las variables clínicas, inmunohistoquímicas, clasificadores y de la recaída local mediante el método de Kaplan-Meier en relación con las metástasis a distancia y con la técnica de Log-Rank se hicieron las comparaciones en los subgrupos o 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-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y fue evaluada y aprobada por el Comité de Ética de la institución donde se realizó.

RESULTADOS

Luego de la comparación interestratos por la técnica de Log-Rank de las variables clínicas de la investigación: edad ($X^2=0,338$; $p=0,561$), posición del tumor ($X^2=15,149$; $p=0,056$) y bilateralidad ($X^2=6,772$; $p=0,009$) -solo esta última fue significativa en la aparición de las metástasis a distancia- 11 pacientes presentaron carcinomas bilaterales y en seis se confirmó el evento adverso, solo el 54,5% no las presentó, con una media de SLED de 7,98 años, por lo que la presencia de bilateralidad tuvo la peor SLED en comparación con las pacientes que presentaron carcinomas unilaterales, 322, de las que 53 presentaron metástasis a distancia (83,2%) sin el evento y una media de supervivencia de 14,66 años.

De los 12 marcadores IHQ estudiados solo p53 y Bcl2 fueron significativos (tabla 1) en la aparición de las metástasis a distancia.

La tabla 2 muestra, para los valores positivos de p53 y los negativos de Bcl2, las más bajas SLED.

Para los clasificadores (tabla 3) resultaron estadísticamente significativos el IPN, el estadio y la clasificación N y M del TNMp.

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

Variables inmunohistoquímicas (n=129)	Estratos (subgrupos de comparación)	Estadígrafos de la comparación interestratos (Log-Rank)	
		X ²	p
Ck5/6	4	1,117	0,291
E-cadherina	4	1,623	0,203
CK34βE2	4	2,076	0,150
HER2	4	2,746	0,097
RE	4	0,530	0,467
RP	4	2,914	0,088
GCDPF-15	4	0,074	0,786
RA	4	0,024	0,876
p53	4	8,142	0,004
Ki67	4	0,027	0,868
Bcl2	4	5,615	0,018
EGFR o HER1	4	0,001	0,977

Fuente: base de datos Excel con resultados de IHQ de la Universidad de Valencia, España

Tabla 2. Características de las variables inmunohistoquímicas que tienen aporte al evento metástasis a distancia

Variables inmunohistoquímicas (n=129)	Estratos (subgrupos de comparación)	Estadígrafos		
		Casos en el estrato	Con metástasis a distancia	% sin el evento
p53	0	77	6	92,2
	1+	13	0	100
	2+	7	3	57,1
	3+	19	5	73,7
Bcl2	0	42	9	78,6
	1+	38	4	89,5
	2+	25	1	96,0
	3+	10	0	100

p53 y Bcl2 valores negativos (0 y 1+) agrupa los por cientos de células teñidas: negativo (0) <5%; débil tinción (1+) entre cinco y 10%.

p53 y Bcl2 valores positivos (2+ y 3+) agrupa los por cientos de células teñidas: moderada (2+) entre 10 y 50%; intensa (3+) >50%.

Fuente: base de datos Excel con resultados de IHQ de la Universidad de Valencia, España

Tabla 3. Análisis de los clasificadores por subgrupos de comparación en relación con la aparición de las metástasis a distancia

Variables clasificadores (n=333)	Estratos (subgrupos de comparación)	Estadígrafos de la comparación interestratos (Log-Rank)	
		X ²	p
Índice pronóstico de Nottingham	3	15,896	0,000
Estadio según clasificación TNMp	6	32,201	0,000
Clasificación T	4	3,455	0,063
Clasificación N	3	41,199	0,000
Clasificación M	2	12,103	0,001
(n=129)			
Clasificación molecular 1	5	7,691	0,104
Clasificación molecular 2	7	9,459	0,149
Clasificación molecular 3	8	10,012	0,188

Fuente: guía de observación de factores pronósticos para el diagnóstico de los carcinomas de mamas orientado por el Instituto Nacional de Oncología (INOR) y la base de datos Excel con resultados de IHQ de la Universidad de Valencia, España

El índice pronóstico de Nottingham mayor de 5,4, los estadios IIIC y IV y la clasificación N₃ y M₁ del TNMp determinaron los más bajos por cientos de SLED (tabla 4).

De las 333 pacientes 15 tuvieron confirmación histológica de recidiva local en la cicatriz quirúrgica, lo que resultó significativo (X²=7,904; p=0,005) para la presentación de las metástasis a distancia pues en ocho pudieron demostrarse, mientras que solo el 46,7% de las pacientes con recidiva no las presentó, con una media de SLED de 10,69 años.

Tabla 4. Características de los clasificadores que tienen aporte al evento metástasis a distancia

Variable clasificador (n=333)	Estratos (subgrupos de comparación)	Estadísticos			
		Casos en el estrato	Con metástasis a distancia	% sin el evento	Media de supervivencia
Índice pronóstico de Nottingham	≤3,4	72	10	86,1	15,54
	>3,4 a 5,4	171	23	86,5	15,23
	>5,4	77	26	66,2	10,41
Estadio según Clasificación TNMp	I	91	10	89,0	14,95
	IIA	102	12	88,2	14,13
	IIB	56	10	82,1	11,97
	IIIA	40	9	77,5	11,28
	IIIB	8	0	100	13,06
	IIIC	22	13	40,9	4,68
Clasificación N	IV	1	1	0,00	1,49
	0	167	17	89,3	15,87
	1	88	15	83,0	13,71
	2	42	9	78,6	11,77
Clasificación M	3	23	14	39,1	4,85
	0	332	58	82,5	14,53
	1	1	1	0,00	1,88

Índice pronóstico de Nottingham, estadio según la clasificación TNMp y la clasificación N: se calcularon en 320 de 333 pacientes de la muestra porque en 13 se realizaron mastectomías simples o tumorectomías sin vaciamiento axilar.

Fuente: guía de observación de factores pronósticos para el diagnóstico de los carcinomas de mamas orientado por el INOR

DISCUSIÓN

Los resultados que se obtuvieron con las pacientes que tenían diagnóstico de carcinomas bilaterales demuestran que la presencia de carcinoma contralateral en cualquiera de sus formas de presentación (sincrónica o metacrónica) fue un factor de peor pronóstico; sin embargo, en la literatura hay datos que sugieren que el cáncer de mama bilateral metacrónico está asociado con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) más corta que el sincrónico y que el cáncer de mama unilateral, con 65% de SLE a los cinco y 10 años, aunque la supervivencia global (SG) no difiere entre las tres formas de presentación.⁷

Otros autores plantean que son los carcinomas bilaterales sincrónicos los que tienen peores índices de SLE y de SG en comparación con los metacrónicos, aún independientemente del estado de los receptores hormonales, porque los sincrónicos con receptores hormonales positivos mostraron 66% de SLE y los metacrónicos 72%.⁸

Por tanto, el significado clínico del cáncer de mama bilateral tiene influencia pronóstica controversial y un estudio adicional sería necesario para encontrar las causas que determinaron peores índices de SLE en esta investigación en comparación con los informes de otros autores, aunque esto pudiera estar en relación al escaso número de pacientes con carcinomas bilaterales en las diferentes series y a las variaciones en el tiempo considerado para definir un carcinoma bilateral como sincrónico o metacrónico.

Estos resultados coinciden con la literatura para p53 y Bcl2,⁹⁻¹³ para la p53 la sobreexpresión o la positividad se debe a su inactivación por mutación del gen TP53 que la codifica y la mutación se comporta como un factor independiente de mal pronóstico y menor SLE.⁹⁻¹¹ Cuando el gen se inactiva por mutaciones permite a las células replicarse sin la corrección del ácido desoxirribonucleico (ADN) porque TP53 es un gen supresor regulador negativo, esencial en el control de la proliferación celular, que actúa a través de esta proteína.^{9,14}

La negatividad de Bcl2 en los carcinomas mamarios se informó en el 20% y se señala de peor pronóstico y menor SLE y SG en relación con los que tienen resultados positivos,^{12,13} los resultados negativos también se asocian a receptor hormonal negativo y alto grado histológico; además, puede predecir la recurrencia en el cáncer de mama con ganglios negativos y es un factor independiente de mal pronóstico.¹⁵⁻¹⁷ Características clinicopatológicas favorables y una fuerte relación con los receptores hormonales sugieren ser la causa de supervivencias superiores en pacientes con cáncer de mama Bcl2 positivo.¹²

Un grupo de autores teorizan que la clave para la selección de la terapia adyuvante individual en el cáncer de mama temprano está en los marcadores aislados que se relacionan con la proliferación celular o la apoptosis (p53, caspasa-3 y Ki67) y en el balance entre estos dos procesos durante el desarrollo tumoral pues la biología subyacente es más predictiva para la evolución clínica que los factores pronósticos clásicos; en ellas con frecuencia ocurre sobre o bajo tratamiento, lo que debe evitarse para lograr mejores SG y SLE.¹⁵

El subtipo pronóstico proliferativo-apoptótico tiene asociación significativa con la SG y la SLE en los tumores grado I y los marcadores combinados de las células demuestran agresividad tumoral. Este perfil clínico tiene sólidas y racionales bases biológicas, es un método prometedor para la identificación segura de estas pacientes con necesidad de terapéuticas agresivas y contribuye al tratamiento preciso.¹⁵

Los resultados obtenidos para p53 y Bcl2 deben estar relacionados con la existencia de sistemas proliferativos opuestos bajo las vías de estas dos proteínas o subtipo proliferativo apoptótico, lo que ya fue señalado por otros autores^{15,18} que encontraron relación entre los carcinomas con comedonecrosis, p53 y Ki67 altos y Bcl2 más baja, mientras que en los carcinomas sin comedonecrosis el Ki67 fue bajo y la Bcl2 alta.^{15,18}

Los resultados también pueden explicar que la relación inversa entre estos dos marcadores tiene asociación con mayor capacidad de producir metástasis a distancia y constituyen un factor pronóstico determinante en su aparición, por lo que deben ser evaluadas en todas las pacientes con carcinomas mamarios infiltrantes, para una mejor aproximación a los subtipos moleculares del cáncer de mama, pues la actuación opuesta de ambas en el ciclo celular pudiera definir clases pronósticas dentro de cada subtipo molecular de importancia en la terapia individual.

En concordancia con los clasificadores estudiados se encontraron informes de 60,3% para el grupo de mal pronóstico del IPN a los ocho años de seguimiento, con disminución significativa de la SLE a través de los grupos del IPN;¹⁹ en la investigación hubo diferencias notables entre los grupos de buen y mal pronóstico, lo que coincide con los hallazgos de estos autores.¹⁹

Se señala el estadio como factor pronóstico independiente, los más avanzados tendrán peores consecuencias en relación con los más tempranos, lo que concuerda con lo encontrado en el estudio, en el que además se demostró que N₃ y M₁ fueron los componentes de la clasificación TNMp que más disminuyeron de forma independiente la SLED y justifica los resultados del estadio, pues el IIIC está determinado por N₃, que es la característica que marca la diferencia con los estadios IIIA y B y se informa que la SLE sin ganglios afectados a los 10 años es entre 70% y 80%, pero el índice cae de 35% a 40% con uno a tres ganglios positivos y de 10% a 15% con más de 10 ganglios positivos.^{1,6}

El estadio IV debe la peor SLED a M₁. En el presente estudio una paciente tenía metástasis en una biopsia de médula ósea (M₁), lo que se desconocía al momento del diagnóstico del tumor primario en la institución porque la biopsia de médula ósea se realizó en otro centro asistencial y esto la llevó a la intervención quirúrgica sin tratamiento neoadyuvante. El antecedente se encontró durante la revisión de su historia clínica oncológica con fines de conocer la evolución, lo que llevó a cambiar su estadificación inicial para los fines de esta investigación.

Se informa un 0,5% de presentación con metástasis óseas al momento del diagnóstico. Las pacientes que no debutan con metástasis óseas las desarrollan durante una media de seguimiento de 3,4 años, con la incidencia más alta el primer año después del diagnóstico primario de cáncer de mama, de forma particular en las que tienen cáncer avanzado al diagnóstico.²⁰ Las metástasis óseas en el cáncer de mama son una expresión clínica frecuente, con el subsiguiente mal pronóstico. Se calcula que hasta un 75% de los pacientes que fallecen por cáncer presentan metástasis óseas en el momento de su muerte. La calidad de vida de las pacientes se afecta gravemente por las metástasis óseas, que disminuyen la supervivencia a un año en la mayoría de los casos.²¹

En la literatura se informa que el estadio permanece como factor pronóstico independiente en el cáncer de mama dentro de los subtipos moleculares y que los triples negativos muestran las peores SG y SLE en los estadios II y III.²²

La recurrencia local aumenta el riesgo de metástasis a distancia cuando se compara con las pacientes que no la presentaron, la literatura indica que la recidiva local se asocia, de forma significativa, con metástasis a distancia posteriores,²³ además señalan que un intervalo corto desde la intervención quirúrgica hasta la aparición de la recaída local ipsilateral en la mama es de alto riesgo para las metástasis a distancia, aunque no permanece claro si la recaída es un indicador o una causa de metástasis a distancias subsiguientes.²³

CONCLUSIONES

Los factores pronósticos mejores predictores de metástasis a distancia fueron la bilateralidad, independientemente de su forma de presentación (sincrónica o metacrónica), la positividad de p53 y la negatividad de Bcl2, el IPN >5,4, el estadio IIIC y IV, la clasificación N₃ y M₁ del TNMp y la presencia de recaída local en la cicatriz quirúrgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lester SC. The breast. En: Kumar V, editor. Robbins and Cotran Pathology basis of disease [CD-ROM]. Philadelphia: Elsevier; 2010.
2. Hunter K. Host genetics influence tumour metastasis. Nat Rev Cancer [Internet]. 2006 Feb [citado 20 Oct 2014];6(2):141-146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491073>
3. García Fernández A, Chabrera C, García Font M, Fraile M, González S, Barco I, et al. Differential survival and recurrence patterns of patients operated for breast cancer according to the new immunohistochemical classification: analytical survey from 1997 to 2012. Tumour Biol [Internet]. 2013 Aug [citado 20 Oct 2014];34(4):2349-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605321>
4. Kim H, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Biologic subtype is a more important prognostic factor than nodal involvement in patients with stages I and II breast carcinoma. Ann Surg Treat Res [Internet]. 2016 Jan [citado 20 May 2017];90(1):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26793686>
5. Ruiz Jorge L, Alegret Rodríguez M, Machado Puerto I, Llombart-Bosh A. Factores pronósticos morfológicos determinantes en las metástasis a distancia en los carcinomas mamarios infiltrantes. Acta Méd Centro [Internet]. 2018 [citado 28 Jun 2018];12(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/912/1188>
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; 2003. p. 10-59. Disponible en: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf>
7. Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Sasaki F, Todo S. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. Breast Cancer [Internet]. 2005 [citado 20 Oct 2014];12(3):196-202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110289>
8. Tsyhyka DY, Hotko YS, Devinyak OT. Receptor status of tumor as prognostic factor in patients with bilateral breast cancer. Exp Oncol [Internet]. 2013 Dec [citado 20 Oct 2014];35(4):291-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382440>
9. Guarneri V, Barbieri E, Piacentini F, Giovannelli S, Ficarra G, Frassoldati A, et al. Predictive and prognostic role of p53 according to tumor phenotype in breast cancer patients treated with preoperative chemotherapy: a single-institution analysis. Int J Biol Markers [Internet]. 2010 Apr-Jun [citado 20 Oct 2014];25(2):104-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20544688>
10. Leidy J, Khan A, Kandil D. Basal-like breast cancer: update on clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2014 Jan [citado 22 Sept 2015];138(1):37-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24377810>
11. 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 [Internet]. 2008 Feb [citado 22 Sept 2015];99(2): 324-332. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18271932>
12. 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 [Internet]. 2012 Oct [citado 20 Oct

- 2014];131(7):E1109-19. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418857>
13. 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 20 Oct 2014];53(1):155-60. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395515>
 14. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasia. En: Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 280-283.
 15. 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>
 16. Talley LI, Chhieng DC, Bell WC, Grizzle WE, Frost AR. Immunohistochemical detection of EGFR, p185^{erbB-2}, Bcl-2 and p53 in breast carcinomas in pre-menopausal and post-menopausal women. Biotech Histochem [Internet]. 2008 Feb [citado 22 Sept 2015];83(1):5:14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568671>
 17. Dawson S-J, 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 [Internet]. 2010 Aug [citado 20 Oct 2014];103(5):668-675. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938244/>
 18. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19492878>
 19. Morillo M, Cano R, Sánchez J, Jofré JJ, Vidal F, Cerdón J. Aplicación del índice pronóstico de Nottingham en el carcinoma de mama operable. Rev Senol Patol Mamar [Internet]. 2002 [citado 10 Sep 2014];15:11-6. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-aplicacion-del-indice-pronostico-nottingham-13026838>
 20. Jensen A, Jacobsen JB, Nørgaard M, Yong M, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. BMC Cancer [Internet]. 2011 [citado 3 Abr 2013];11:29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21261987>
 21. Fernández A, Hernández A, Martínez L, Urbistazu J, Saldívia F, Prince J. Metástasis óseas en adenocarcinoma de mama. Rev Venez Oncol [Internet]. 2008 [citado 3 Abr 2013];20(4):181-185. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375640202003>
 22. Elnashar AT1, Ali el-SM, Gaber A. The prognostic value of triple negative in stage II/III breast cancer. J Oncol Pharm Pract [Internet]. 2012 Mar [citado 20 Abr 2013];18(1):68-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422149>
 23. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Cancer [Internet]. 2006 Jan [citado 20 Abr 2013];106(1):35-41. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333848>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 7-3-2018

Aprobado: 2-7-2018

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)42270000
lissetterj@infomed.sld.cu