

Factores pronósticos del cáncer de mama

Prognostic factors of breast cancer

José María González Ortega,^I Mario Miguel Morales Wong,^{II} Zoraida López Cuevas,^{III} Marilín Díaz Valdéz^{IV}

^IEspecialista de II Grado en Cirugía General. Asistente. Investigador Agregado. Hospital General Universitario «Dr. Mario Muñoz Monroy». Matanzas, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Cirugía General. Instructor. Investigador Agregado. Hospital General Universitario «Dr. Mario Muñoz Monroy». Matanzas, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital General Universitario «Dr. Mario Muñoz Monroy». Matanzas, Cuba.

^{IV}Licenciada en Enfermería. Hospital General Universitario «Dr. Mario Muñoz Monroy». Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Los factores pronósticos se deben diferenciar de los factores predictivos. Un factor pronóstico es cualquier medición utilizable en el momento de la cirugía que correlaciona con el intervalo libre de enfermedad o supervivencia global en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico y como resultado es capaz de correlacionar con la historia natural de la enfermedad. En contraste, un factor predictivo es cualquier medición asociada con respuesta a un tratamiento dado. Entre los factores pronósticos del cáncer de mama existen factores clínicos, histológicos, biológicos, genéticos y psicosociales. En esta revisión de los factores pronósticos psicosociales ha quedado demostrado que el estrés y la depresión son factores pronósticos negativos en las pacientes con cáncer de mama. Se debe recordar que la evaluación de un solo parámetro pronóstico ayuda, pero no es útil para la gestión clínica y terapéutica de la paciente.

Palabras clave: Factores pronósticos, factores predictivos, cáncer de mama.

ABSTRACT

The prognostic factors must to be differentiated of the predictive ones. A prognostic factor is any measurement used at moment of the surgery correlated with the free interval of disease or global survival in the absence of the systemic adjuvant treatment and as result is able to correlate with the natural history of the disease. In contrast, a predictive factor is any measurement associated with the response to a given treatment. Among the prognostic factors of the breast cancer are included the clinical, histological, biological, genetic and psychosocial factors. In present review of psychosocial prognostic factors has been demonstrated that the stress and the depression are negative prognostic factors in patients presenting with breast cancer. It is essential to remember that the assessment of just one prognostic parameter is a help but it is not useful to clinical and therapeutic management of the patient.

Key words: Prognostic factors, predictive factors, breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el proceso tumoral maligno más frecuente en las mujeres y sigue constituyendo una verdadera amenaza para la salud en el mundo occidental. No es de extrañar, pues es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer y la primera en una franja de edad entre los 40 y los 44 años.¹

Para concebir un programa terapéutico adecuado en el CM se debe identificar un conjunto de factores pronósticos, hacer una evaluación individual de cada paciente y conocer qué evolución va a tener cada paciente. Los *factores pronósticos* se deben diferenciar de los *factores predictivos*. Un factor pronóstico es cualquier medición utilizable en el momento de la cirugía que se correlaciona con el intervalo libre de enfermedad (ILE) o la supervivencia global (SG) en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico y como resultado es capaz de correlacionarse con los antecedentes de la enfermedad. En contraste, un factor predictivo es cualquier medición asociada con la respuesta a un tratamiento dado.

El mejor conocimiento del comportamiento tumoral y las nuevas técnicas histopatológicas han permitido definir diversos patrones de pronóstico en el CM. Entre los factores pronósticos clínicos se encuentran la edad, el tamaño tumoral, el tiempo de evolución, la paridad, la obesidad, la localización del tumor, el tratamiento de reemplazo hormonal, la presencia de ganglios axilares clínicamente y por último la clasificación tumor-nódulo-metástasis (TNM).

Una de las clasificaciones más recientes de los factores pronósticos del CM los divide en: a) dependientes del huésped, b) dependientes del tumor, c) dependientes del tratamiento y d) dependientes del efecto del tumor sobre el huésped. Los factores pronósticos *histopatológicos* son en su mayoría dependientes del tumor. Entre los factores pronósticos anatomopatológicos del CM se encuentran: los ganglios histopatológicamente positivos, la rotura capsular y la extensión extracapsular, el patrón histológico, la invasión vascular y linfática, el grado de diferenciación nuclear, la ploidía nuclear determinada mediante los nuevos

estudios de citometría de flujo, la necrosis tumoral, la multicentricidad, el cromatismo nuclear, la elastosis y la desmoplasia.

Entre los factores pronósticos *biológicos* en el CM femenino se citan los receptores hormonales, tanto los de estrógeno como los de progesterona, los receptores de factor de crecimiento epidérmico (R-FCE), el antígeno carcinoembrionario (ACE), el marcador proliferativo Ki-67 y la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2).

Entre los *genéticos* se encuentran diferentes tipos de mutaciones en diferentes segmentos del gen *BRCA-1* del cromosoma 17 y del gen *BRCA-2* del cromosoma 13, que se han visto relacionados con el CM. El impacto pronóstico en el CM hereditario es hoy en la actualidad insuficientemente conocido.²

Integran los factores pronósticos *psicológicos* tanto el estrés como la depresión, los factores pronósticos psicológicos negativos más importantes en las pacientes con CM. También existen otros factores pronósticos tales como los factores de crecimiento endotelial vascular, las moléculas de adhesión intercelular, la proteína estimulante de los macrófagos y la existencia de un nuevo biomarcador, como la nectina 4. Como se puede observar, son innumerables los factores pronósticos en el CM, por lo cual decidimos ofrecer una revisión actualizada de los más importantes.

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER MAMARIO

Entre los factores pronósticos más importantes del cáncer mamario se encuentran:

- la edad,
- la paridad,
- la afectación de la axila,
- la rotura capsular y la extensión extracapsular,
- el patrón histológico,
- la invasión vascular y linfática,
- la clasificación TNM,
- el tamaño tumoral,
- la localización del tumor,
- la obesidad,
- la hormonodependencia,
- la expresión de *HER-2/neu*,
- la nectina 4, nuevo biomarcador.

Edad

La opinión de que las mujeres jóvenes presentan formas más agresivas de CM que otras mujeres de mayor edad es controversial.³ Una mayor influencia posiblemente de tipo hormonal y básicamente de las fracciones estrogénicas de estrona y estradiol son algunos de los factores citados para explicar el pronóstico menos favorable en las mujeres jóvenes. Según Kim y cols.,⁴ las pacientes jóvenes (< 40 años) tienen un riesgo mayor de desarrollar una recurrencia local cuando son tratadas con cirugía conservadora de la mama, en comparación con las pacientes mayores de 60 años.

Las diferencias en las características biológicas del CM en las mujeres pre y posmenopáusicas pueden explicar la variación pronóstica entre los 2 grupos.⁵ Los

tumores en el grupo de mujeres menores de 40 años son con mayor frecuencia receptores hormonales negativos (Rh-), experimentan una mayor prevalencia del índice de proliferación Ki-67 y niveles más elevados de expresión de HER-2/neu.³ Según lo reportado por Van der Leest y cols.,⁶ de Holanda, el riesgo de recurrencia local en las pacientes menores de 40 años sometidas a tratamiento conservador de la mama disminuye en más de un 50 % cuando se utiliza un tratamiento sistémico adyuvante.

Paridad

El riesgo de una mujer de padecer un cáncer de mama está estrechamente relacionado con factores reproductivos. Mientras la importancia etiológica de los factores reproductivos (menarquia precoz y menopausia tardía) está bien descrita, menos se conoce acerca de la influencia pronóstica de esos factores reproductivos. Según *Anderson* y otros⁷ en un análisis multivariado demostraron que en las pacientes mayores de 60 años con CM, la paridad fue el predictor independiente con mayor significancia de disminución de las metástasis a distancia y del mejoramiento de la sobrevida global. El pronóstico del CM diagnosticado durante el embarazo y la lactancia es pobre, ampliamente debido al estadio avanzado por demora en el diagnóstico y el fenotipo agresivo.⁸ En realidad, en las mujeres con CM, no se ha encontrado que el número global de partos tenga importancia pronóstica muy significativa.

Afectación de la axila

En la actualidad el factor pronóstico más importante relacionado con el control local, la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global lo constituye la metástasis a ganglios linfáticos axilares. Existen 3 expresiones diferentes de ganglios linfáticos axilares positivos:

- El número de ganglios linfáticos axilares positivos (1 a 3 ganglios) (de 4 a 9 ganglios) (10 o más).
- La afectación ganglionar en los diferentes niveles de Berg (I II y III nivel).
- La proporción de ganglios linfáticos positivos.

Atendiendo al número de ganglios linfáticos axilares positivos, el trabajo del coreano Wong-Suk Lee⁹ demostró que la supervivencia a los 5 años en las pacientes que no tenían ganglios metastásicos fue de un 92 %. En las que tenían de 1 a 3 ganglios metastásicos, la supervivencia a 5 años disminuyó. Si tenían de 4 a 9 ganglios positivos la supervivencia a 5 años descendió a un 87 % y si poseían más de 10 ganglios metastásicos, la sobrevida era tan solo de un 83 %. Es bien conocido que la invasión de los ganglios linfáticos del vértice de la axila (nivel III de Berg) es de grave pronóstico y se asocia a una caída al 55 % de la supervivencia a los 5 años. Además de los trabajos de Yildirim y cols.,¹⁰ de Ankara (Turquía), existen los resultados de Truong y cols. (Canadá),¹¹ quienes expresan que la proporción de los ganglios linfáticos metastásicos de más de un 25 % es hoy en día más valiosa que la afectación del grupo apical o del vértice de la axila para la predicción de los resultados en pacientes con CM ganglios positivos.

Rotura capsular y extensión extracapsular

Strauzl y otros,¹² de la Escuela de Medicina de Graz (Austria), presentan una serie de 301 pacientes con metástasis ganglionar y extensión extracapsular donde se

obtuvo un índice de recaídas de un 9,3 %. La extensión de las metástasis a través de la cápsula de los ganglios afectados, que es un hecho ominoso, ocurre con mayor frecuencia en mujeres con 4 o más ganglios metastásicos (aproximadamente el 70 %).

Patrón histológico

El tipo histológico del CM influye fuertemente en el pronóstico. Los cánceres de mama no invasivos que representan aproximadamente el 10 % de todos los cánceres mamarios, tienen generalmente un buen pronóstico. Entre los tipos histológicos con buen pronóstico, los cuales están asociados con un índice de supervivencia global a los 5 años mayor del 85 % se encuentran el carcinoma tubular, el cribiforme, el coloide o mucinoso y el papilar. Entre los carcinomas menos favorables se encuentran el carcinoma medular, cuyo pronóstico es intermedio entre el cáncer lobular invasivo y el carcinoma ductal infiltrante. Entre los tipos histológicos de mal pronóstico se encuentra el carcinoma agudo de la mama, donde el índice de supervivencia a los 5 años es aproximadamente de un 30 %. La enfermedad de Paget del pezón también tiene un pronóstico pobre, al igual que los carcinomas ductales infiltrantes con grado nuclear alto e invasión vascular y linfática.

Invasión vascular y linfática

La invasión vascular, linfática y perineural constituyen factores de mal pronóstico, mayor recurrencia y mortalidad, tanto para las pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama, como para las pacientes tratadas con mastectomía.¹³ No obstante lo expresado con anterioridad, no podemos olvidar la sentencia de Goldman, hecha en 1897, de que no todas las células tumorales circulantes necesariamente producen metástasis.

Clasificación TNM

El sistema TNM es el intento más aceptado para la clasificación y estadificación de los tumores.¹⁴ La etapa clínica es un elemento que puede guiar la conducta terapéutica, además de ser un factor pronóstico para la paciente, ya que no se comportan iguales las pacientes en estadios diferentes. Los estadios 0, I y II son los de mejor pronóstico; más del 70 % de dichas pacientes están vivas a los 5 años, mientras que las que están en etapa III mueren más rápido; más del 50 % fallecen antes de los 5 años, y casi todas antes de los 10 años. Las pacientes de peor pronóstico son las de estadio IV; todas mueren antes de los 2 años.

Tamaño tumoral

No es posible determinar el instante en que aparece la primera célula maligna, después de lo cual el tumor crece por división celular y cuando la rapidez de desarrollo tumoral depende de la velocidad de duplicación. *Allgood* y otros¹⁵ encontraron en su trabajo que a mayor tamaño tumoral más frecuencia de invasión ganglionar axilar; con tumores menores de 3 cm tuvieron diseminación axilar un tercio de los casos, y con tumores de más de 3 cm aparecen metástasis axilares en más de la mitad de las pacientes. La frecuencia de metástasis ganglionar axilar en

ausencia de otros factores pronósticos fue del 11 % si el tamaño tumoral era de 5 a 10 mm y de un 17 % si el tamaño tumoral era de 10 a 20 mm.¹⁶

Localización del tumor

La localización del tumor en el cuadrante inferointerno (CII) está asociada con el empeoramiento de la supervivencia en las mujeres con CM en estadios tempranos. Existe una evidencia cada vez más creciente que los tumores de los cuadrantes internos metastatizan con más frecuencia a la cadena mamaria interna. Como esas metástasis no son investigadas, las pacientes con tumores en los CII tienen un riesgo aumentado de ser subestadificadas e incorrectamente tratadas, y pueden por tanto tener un mayor riesgo de muerte por CM. Esta mortalidad en el trabajo de *Sarp* y otros,¹⁷ de Génova (Suiza), fue particularmente más evidente en los tumores > 10 mm (estadio I); de modo que a las pacientes con CM en estadio I y tumores localizados en los CII se debe realizar la investigación sistemática de la cadena mamaria interna.

Obesidad

La evidencia de que la obesidad afecta de manera adversa a la salud de la mujer es irrefutable. El riesgo de CM en la mujer posmenopáusica aumenta con la obesidad.¹⁸ Está establecido que la obesidad está asociada con un pronóstico pobre del CM. Entre los posibles mecanismos por los cuales la obesidad causa un pronóstico malo del CM se encuentran:

- La actividad estrogénica.
- Una enfermedad más avanzada o más agresiva en el momento del diagnóstico.
- Elevada probabilidad de fracaso al tratamiento local y sistémico.

Hormonodependencia

Los descubrimientos de Jensen y cols. en el decenio de 1970 fueron la base científica de la hormonodependencia tumoral. Después de estos estudios se llega a la conclusión de que la presencia de una proteína estrogénica, conocida como *receptor de estrógeno*, mejora cuantitativamente el pronóstico y hace que los CM respondan de una manera favorable a la terapia endocrina. Posteriormente *Mc Guire* y *Horwitz* descubrieron otro marcador hormonal que es una proteína con capacidad receptiva para la progesterona, cuya presencia mejora aún más el pronóstico. La presencia de un tumor mamario con ambos receptores positivos es el predictor más confiable de dependencia hormonal, y eleva la respuesta favorable a la hormonoterapia a un 70-80 %.¹⁹ Los CM asociados al embarazo son tumores agresivos con baja expresión de receptores hormonales.²⁰

Expresión de *HER-2/neu*

En el CM el gen *HER-2/neu* está amplificado en el 20-30 % de los casos. El mecanismo por el cual la amplificación/sobreexpresión ocurre es aún desconocido. El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER-2/neu* o *c-erb-B2*) es un protooncogen mapeado en el cromosoma 17. Se ha demostrado que los niveles elevados de *HER-2/neu* están asociados con un pronóstico clínico pobre

y una supervivencia disminuida en las pacientes con CM en estadios tempranos, y ello podría ayudar en el tratamiento de la enfermedad.²¹ En los años de la década del 80 fue desarrollado un anticuerpo monoclonal (4D5) que puede inhibir el crecimiento y proliferación de células que sobreexpresan el *HER-2/neu*. En 1998 este anticuerpo monoclonal (trastuzumab o herceptina) se aprobó para el tratamiento del CM metastásico.²²

Grado de diferenciación nuclear

La modificación Nottingham del índice de Scarff-Bloom-Richardson incluye 3 categorías:

- Tumores bien diferenciados (grado I).
- Tumores moderadamente diferenciados (grado II).
- Tumores pobremente diferenciados (grado III).

El CM con un grado histológico alto (III) es altamente invasivo y metastásico.²³ En lo que si están de acuerdo muchos investigadores es en que el grado de diferenciación nuclear tendría relación con la positividad de los estudios por citometría de flujo, el estado de aneuploidia, la elevada fase S de división celular e incluso los valores altos de catepsina D, valores todos que en conjunto empeorarían el pronóstico de la paciente.

Nectina 4, nuevo biomarcador

La nectina 4 es un marcador de progresión de la enfermedad y sus niveles se correlacionan con el número de metástasis. En un trabajo reciente realizado por *Karaduman* y otros.²⁴ se ha caracterizado una nueva familia de moléculas de adhesión de las células llamadas *nectinas*. Las nectinas son miembros de la superfamilia inmunoglobulina y son componentes de las E-caderin (moléculas de adhesión intercelular en células epiteliales). Se han descrito hasta este momento 4 nectinas. De ellas, la nectina 4 es un nuevo antígeno asociado al tumor y un biomarcador utilizable para el CM. En el estudio de *Fabre-Lafay* y otros se demostró que la nectina 4 no se expresa en células normales y que dicho biomarcador es predominantemente expresado en el ovario y por encima de todo en las líneas celulares del tumor mamario (carcinoma ductal mamario).²⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duran Hipolito J, Bellón Juan M. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Rev Cir Esp.* 2007;82:3-10.
2. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA-2 - BRCA-1 and non BRCA 1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer.* 2007;43(5):867-76.
3. Hartley MC, McKinley BP, Rogers EA. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or =40) breast cancer patients a case control study. *Am Surg.* 2006;72(12):1189-94.

4. Kim JK, Kwak BS, Lee JS. Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3385-91.
5. Chia KS, Du WB, Sankaranayanan R. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. *Int J Cancer*. 2004;108(5):761-56.
6. Van der Leest M, Evers L, van der Sangen. The safety of breast conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years. *Cancer*. 2007;109(10):1957-64.
7. Anderson PR, Hanlon AL, Freedman GM. Parity confers better prognosis in older women with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(3):225-31.
8. Kelly HL, Collichio FA, Dees EC. Concomitant pregnancy and breast cancer: options for systemic therapy. *Breast Dis*. 2006;23:95-101.
9. Wong-Suk Lee, Jeong Eon Lee, Jung Han Min. Analysis of prognostic factors and treatment modality changes in breast cancer: a single study in Korea. *Yousei Med J*. 2007;48(3):465-73.
10. Yildirim E, Berberoglu U. Lymph node ratio is more valuable than level III involvement for prediction of outcome in node-positive breast carcinoma patients. *World J. Surg*. 2007;31(2):276-89.
11. Truong PT, Berthelet E, Lee J. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005;103(10):2006-14.
12. Strauzl H, Mayer R, Ofner P. Extracapsular extension in positive axillary lymph nodes in female breast cancer patients. Patterns of failure and indications for postoperative locoregional irradiation. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(1):31-7 .
13. Ito M, Moriya T, Ishida T. Significance of pathological evaluation for lymphatic vessel invasion in invasive breast cancer. *Breast Cancer*. 2007;14(4):381-7.
14. Singletary SE, Allred C, Ashley P. Revision of the American Committee on cancer staging system for breast. *J Clin Oncol*. 2002;20:3628-36.
15. Allgood PC, Duffy SW, Warren R. Audit of negative assessments in a breast screening program in women who later develop breast cancer implications for survival. *Breast* 2006;15(4):503-9.
16. González Blanco I, García Hervas JM. Historia natural del cancer de mama. *Toko-Ginecología Pract*. 2002;61(662):264-9.
17. Sarp S, Fioretta G, Verkooijen HM. Tumor location of the lower inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early-stage breast cancer . *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1031-9.
18. Kruk J. Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status. A case control study in the region of western Pomerania (Poland). *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2007;8(4):513-24.

19. Lange CA. Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. *Steroids*. 2008;73(9-10):914-21.
20. Reed W, Hannisdell E, Skoviund E. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch*. 2003;443(1):44-50.
21. Thriveni K, Deshmane V, Bapsy PP. Clinical utility of serum human epidermal receptor-2/neu detection in breast cancer patients. *Indian J. Med. Res*. 2007;125(2):137-42
22. Braga S, dal Lago L, Bernard C. Use of trastuzumab for the treatment of early stage breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2006;6(8):1153-64.
23. Iwaya K, Norio K, Mukai K. Co expression of Arp 2 and WAVE 2 predicts poor outcome in invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol*. 2007;20(3):339-43.
24. Karaduman M, Bilici A, Ozet A, Sengul A, Musabak U, Alomeroglu M. Tissue levels of adiponectin in breast cancer patients. *Med. Oncol*. 2007;24:3616.
25. Fabry Lafay S, Moraville F, Garrido Urbani S. Nectin4 is a new histological and serological tumour associated marker for breast cancer. *BMC. Cancer*. 2007;7:73.

Recibido: 18 de marzo de 2009.

Aprobado: 26 de noviembre de 2009.

José María González Ortega. Hospital General Universitario «Dr. Mario Muñoz Monroy». Matanzas, Cuba.

Correo electrónico: mmorales.mtz@infomed.sld.cu