

Factores pronósticos anatomopatológicos de supervivencia en el cáncer de mama

Survival pathological prognosis factors in breast cancer

Dra. Lourdes B. González-Longoria Boada

Hospital Provincial Universitario "Carlos Manuel de Céspedes" Bayamo, Granma, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo y longitudinal de 273 mujeres con cáncer de mama de la provincia de Granma, desde 2003 hasta 2004, a fin de analizar la supervivencia de esta población femenina, con vistas a lo cual se utilizó el método de Kaplan Meier para el cálculo de la citada variable y el test de Log Rank para la comparación de curvas. Las pacientes con mayor sobrevida a los 5 años fueron las que tenían tumores de 2 cm o menos (87,5%), grado histológico I (90,3 %), grado nuclear I (88,3 %), así como no invasión vascular, linfática o ganglionar (con 80,6; 74,9 y 86,1 %, respectivamente). Además, el tamaño tumoral, los grados histológico y nuclear, el estado ganglionar, así como la invasión linfática y vascular constituyeron factores pronósticos, lo cual favoreció la individualización de las conductas terapéuticas.

Palabras clave: mujer, cáncer de mama, pronóstico, tratamiento, supervivencia, epidemiología descriptiva.

ABSTRACT

A descriptive and longitudinal study of 273 women with breast cancer belonging to Granma province was carried out from 2003 to 2004, in order to analyze the survival of this female population, reason why the method of Kaplan Meier was used for the calculation of the mentioned variable and the Log Rank test was used for the comparison of curves. Patients with higher survival at 5 years were those who had tumors of 2 cm or less (87.5%), histological grade I (90.3%), nuclear grade I (88.3%), as well as the absence of vascular, lymphatic or lymph node invasion (with 80.6; 74.9 and 6.1% respectively). Also, tumor size, histological and nuclear grade, nodal status, as well as lymphatic and vascular invasion constituted prognosis factors, which favored the individualization of therapeutic behaviors.

Key words: woman, breast cancer, prognosis, treatment, survival, descriptive epidemiology.

INTRODUCCIÓN

El cáncer se caracteriza por la presencia de un tumor maligno, capaz de invadir y destruir los tejidos, así como los órganos circundantes e incluso los que están a

distancia;¹ ocupa la segunda causa de muerte en el orbe después de las enfermedades cardiovasculares,² lo cual produce un gran impacto sanitario, económico y social.

A escala mundial, los cánceres más frecuentemente diagnosticados por sexo varían de forma considerable.³ Asimismo, el cáncer de mama en la mujer constituye una de las primeras causas de incidencia y mortalidad.⁴ Cuba y la provincia Granma no escapan a esta problemática.^{5,6}

La determinación de variables relacionadas con la evolución o pronóstico de los pacientes es de gran importancia para la toma de decisiones sobre la conducta médica y posibilitan la utilización de terapias específicas, lo que hace cada vez más personalizado el programa terapéutico y mejora significativamente la calidad de vida de los enfermos, así como la sobrevida.^{7,8}

En este trabajo se determinaron los factores anatomopatológicos de supervivencia de las féminas diagnosticadas con cáncer mamario.

MÉTODOS

Se efectuó un estudio descriptivo y longitudinal de mujeres con cáncer de mama de la provincia de Granma, desde 2003 hasta 2004, a fin de analizar la supervivencia de esta población femenina.

El universo estuvo constituido por las pacientes diagnosticadas con la mencionada afección que se notificaron al Registro Nacional de Cáncer (RNC) de Cuba y las fallecidas informadas por el sistema de mortalidad por cáncer, lo cual permitió su incorporación. Además, se utilizaron las historias clínicas de las féminas.

Se excluyeron de la investigación las enfermas, de las cuales no se encontraron las historias clínicas, razón por la cual la muestra quedó constituida por 273 mujeres.

• Operacionalización de las variables

- Tiempo de supervivencia: tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el estado final (la muerte relacionada con la enfermedad). Cuando el periodo de seguimiento termina antes de producirse la muerte, hasta el 31 de Diciembre del 2009 (suceso esperado o pérdida durante el seguimiento) o la muerte es por otra causa diferente del cáncer de mama, se habla de datos censurados u observaciones incompletas. Los datos no censurados se refieren a los fallecidos durante el estudio, relacionados con la enfermedad.
- Tamaño del tumor: Tumores de 2cm o menos y mayores de 2cm
- Morfología o tipo histológico: Carcinomas ductal, lobular y otros
- Grado histológico: Grados I (bien diferenciado), II (moderadamente diferenciado) y III (indiferenciado)
- Grado nuclear: Grados I, II y III
- Estados de los ganglios axilares: No afectados, invasión ganglionar de 1-3, 4-9 y 10 o menos
- Invasión linfática: sí, no
- Invasión vascular: sí, no
- Invasión perineural: sí, no

El análisis de supervivencia se analizó con el programa SPSS versión 15.0. Para el cálculo de la citada variable se utilizó el método de Kaplan Meier, a los 5 años y el test de Log Rank para la comparación de curvas ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En la casuística (tabla 1), las pacientes con tumores de 2 cm o menos tuvieron mejor supervivencia, con 87,5 %, media 7,2 (IC 95 % 6,8-7,5), lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0,000$)

Tabla 1. Supervivencia de las pacientes según tamaño del tumor a los 5 años

| Tamaño del tumor (en cm) | % Supervivencia | No. de eventos | Censurados | Media | Intervalo de confianza al 95 % Inferior Superior | |
|--------------------------|-----------------|----------------|------------|-------|---|-------|
| 2 o menos | 87,5 | 10 | 70 | 7,200 | 6,801 | 7,599 |
| Más de 2 | 61,1 | 75 | 118 | 5,613 | 5,199 | 6,027 |

$p= 0,000$

Con relación a los tipos histológicos, la supervivencia más alta estuvo en el carcinoma lobular (83,3 %), con una media a los 5 años de 6,8 (IC 95 % 5,7-7,8), seguido por otros, tales como: paget, comedocarcinoma, papilar, medular, adenocarcinoma, con una supervivencia de 76,0 % y media de 6,2 (IC 95 % 5,2-7,3), así como el carcinoma ductal infiltrante, con 67,0 % de supervivencia y media de 5,9 (IC 95 % 5,6-6,3), por lo cual no se observó significación estadística ($p= 0,294$).

Obsérvese en la tabla 2 que el grado histológico I tuvo mejor supervivencia a los 5 años (90,3 %) y a medida que este aumentó, disminuyó la variable analizada, por tanto fue estadísticamente significativo ($p= 0,000$).

Tabla 2. Supervivencia de las pacientes según grado histológico a los 5 años

| Grado histológico | % Supervivencia | No. de eventos | Censurados | Media | Intervalo de confianza al 95 % Inferior Superior | |
|-------------------|-----------------|----------------|------------|-------|---|-------|
| Grado I | 90,3 | 9 | 84 | 7,411 | 7,108 | 7,713 |
| Grado II | 67,9 | 43 | 91 | 5,624 | 5,196 | 6,051 |
| Grado III | 28,3 | 33 | 13 | 3,241 | 2,524 | 3,959 |

$p= 0,000$

El grado nuclear I (tabla 3) presentó mejor supervivencia (88,3 %), la cual disminuyó a medida que aumentó este, lo cual fue estadísticamente significativo ($p= 0,000$).

Tabla 3. Supervivencia de las pacientes según grado nuclear a los 5 años

| Grado nuclear | % Supervivencia | No. de eventos | Censurados | Media | Intervalo de confianza al 95 % Inferior Superior | |
|---------------|-----------------|----------------|------------|-------|---|-------|
| Grado I | 88,3 | 13 | 98 | 7,294 | 6,985 | 7,604 |
| Grado II | 66,1 | 38 | 74 | 5,552 | 5,086 | 6,019 |
| Grado III | 32,0 | 34 | 16 | 3,352 | 2,613 | 4,090 |

$p= 0,000$

La tabla 4 muestra que la ausencia de invasión linfática y vascular presentó mejores resultados (74,9 % y 80,6 % respectivamente), con diferencias estadísticas significativas ($p= 0,001$ y $p= 0,000$).

Tabla 4. Supervivencia de las pacientes según invasión vascular y linfática a los 5 años

| Invasión vascular | Presencia | % Supervivencia | No. de eventos | Censurados | P |
|--------------------|-----------|-----------------|----------------|------------|-------|
| | Sí | | 53,4 | 55 | 63 |
| No | | 80,6 | 30 | 125 | |
| Invasión linfática | Sí | 58,8 | 42 | 60 | 0,001 |
| | No | 74,9 | 43 | 128 | |

Al analizar la supervivencia de las pacientes según el estado ganglionar (tabla 5) se evidenció que fue superior en las que no tenían ganglios linfáticos comprometidos (86,1%), pero disminuyó al aumentar el número de ganglios linfáticos con infiltración tumoral, por esta razón tuvo significación estadística ($p=0,000$).

Tabla 5. Supervivencia de las pacientes según estado ganglionar a los 5 años

| Toma Ganglionar | % Supervivencia | No. de eventos | Censurados | Media | Intervalo de confianza al 95 % | |
|-----------------|-----------------|----------------|------------|-------|--------------------------------|----------|
| | | | | | Inferior | Superior |
| No | 86,1 | 16 | 99 | 7,093 | 6,723 | 7,464 |
| De 1 a 3 | 60,6 | 43 | 66 | 5,620 | 5,080 | 6,160 |
| De 4 a 9 | 48,8 | 22 | 21 | 4,410 | 3,581 | 5,239 |
| 10 o más | 33,3 | 4 | 2 | 4,227 | 2,630 | 5,823 |

$p= 0,000$

DISCUSIÓN

La determinación de factores relacionados con la supervivencia corrobora la heterogeneidad del cáncer de mama, lo cual permite predecir el pronóstico de las mujeres diagnosticadas y personalizar los tratamientos, por tanto se modifica la mortalidad por esta afección.⁷

Existen muchos factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama, pero no todos son validados en las diferentes muestras; su número aumenta continuamente, debido al incremento de las nuevas tecnologías para el estudio de los materiales genéticos, capaces de medir miles de genes simultáneamente en un único espécimen tumoral.⁹ Estos métodos son muy costosos, puesto que su incorporación a la práctica clínica se ve limitada para algunos países.

Resulta importante señalar que en este estudio el tamaño del tumor fue un factor importante en la supervivencia de las féminas, pues los mayores de 2 cm redujeron esta variable aproximadamente en 26,4 %, al compararla con otros de 2 cm o menos, de manera que el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar incidieron directa e independientemente en el pronóstico del cáncer de mama; otros autores⁹ notifican que el primero es directamente proporcional a la supervivencia, pero solo en los casos de

ganglios linfáticos positivos, razón por la cual por sí mismo y en forma aislada, no tiene consecuencias para la supervivencia de las pacientes.

Por otra parte, el Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) en relación con los factores pronósticos derivados de las características de la enfermedad, incorpora los 3 indicadores predictivos más potentes de esta categoría, tales como: estado de los ganglios de la axila, tamaño tumoral y grado histológico; su consistencia como factor pronóstico independiente ha sido validada en grandes series.¹⁰

En esta investigación, a pesar de no hallarse diferencias estadísticas significativas de los tipos histológicos en relación con la supervivencia, el carcinoma lobular, seguido por los carcinomas infiltrantes especificados presentaron mejor sobrevida que el carcinoma ductal infiltrante no especificado. Otros estudios^{11,12} plantean que los subtipos histológicos invasivos no tienen pronósticos importantes, pero algunos tipos aparecen asociados a un riesgo muy bajo de recidiva, entre los cuales figuran: carcinomas tubulares puros, papilares puros, mucinosos puros, lobulillares clásicos y medulares típicos particularmente con axila negativa, los cuales también tienen mejor pronóstico que los carcinomas invasivos habituales.

Los parámetros morfológicos clásicos de crecimiento tumoral son el índice mitótico y el grado histológico; ambos se correlacionan positivamente con el desarrollo clínico.⁷ Se observó que al aumentar el grado histológico y nuclear disminuyó la supervivencia, pues para ambos, los grados II y III tuvieron un pronóstico desfavorable, razón por la cual a los 5 años fallecieron 32,1 y 71,7 % de las mujeres con grados histológicos II y III, así como 33,9 y 68,0 % para los grados nucleares II y III (respectivamente). Lo anterior concuerda con estudios que relacionan estos y el aumento del tamaño tumoral con una evolución más tórpida, además de la presentación de recidivas locales y una disminución de la positividad del receptor de estrógeno.¹³

Cabe agregar que la información del estado de receptores de los tumores no siempre es conocida, debido a la dificultad de su medición en ausencia de técnicas inmunohistoquímicas.

Algunos autores⁸ demostraron que la presencia de invasión vascular y linfática son factores de pronóstico negativo, puesto que a los 5 años solo sobreviven 46,6 % y 41,2 % de las pacientes respectivamente; sin embargo, resultan más favorables en aquellas que tienen ausencia de invasión de estos vasos.

También en este estudio se evidenció que el estado de los ganglios linfáticos fue un factor importante de supervivencia, pues la presencia de metástasis ganglionares y el número de ganglios afectados, redujeron la supervivencia entre 25,0 y 52,8 %; al compararla con pacientes que no tienen enfermedad ganglionar metastásica, esto coincide con otras series que notifican hasta 40,0 % de reducción de la citada variable.⁸

El conocimiento de las bases moleculares del cáncer de mama permite vislumbrar un horizonte de nuevos marcadores pronósticos y moleculares que tienen implicaciones terapéuticas, los cuales no están al alcance de todos, debido a que el análisis de los factores asequibles a una población se impone, con el objetivo de mejorar la supervivencia de esta enfermedad.

A medida que aumentaron los grados histológico y nuclear disminuyó la supervivencia. En pacientes con invasión sanguínea, linfática y tumores mayores de 2 cm, la

sobrevida a los 5 años fue menor y la supervivencia superior en el grupo sin ganglios comprometidos; asimismo, cuando aumentó el número de estos ganglios disminuyó la supervivencia.

Según se ha visto, el tamaño tumoral, los grados histológico y nuclear, el estado ganglionar, así como la invasión linfática y vascular constituyeron factores pronósticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáncer: Generalidades. [citado 25 Ago 2009] Disponible en: <http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Enciclopedia/C/Paginas/Cancer%20generalidades.aspx>
2. Cáncer. [citado 25 Ago 2009] Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer>
3. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893-7.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2010. La Habana: MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. [citado 30 Nov 2011]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/04/anuario-2010-e-sin-graficos1.pdf>
6. Cuba. Dirección Provincial de Salud. Departamento de Estadística. Granma; 2008.
7. Kummel S, Rezaei M, Kimmig R, Schmid P. Dose dense chemotherapy for primary breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(1):75-81.
8. Flores Luna L, Salazar Martínez E, Duarte Torres RM, Torres Mejía G, Alonso Ruíz P, Lazcano Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Pública Mex.* 2008;50(2):119-25.
9. Zepeda Castilla EJ, Recinos Money E, Cuéllar Hubbe M, Robles Vidal CD, Maafs-Molina E. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Ciruj.* 2008;76:87-93.
10. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer: histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer.* 1997;75(9):1318-23.
11. Domínguez MA, Marcos M, Meiriño R, Villafranca E, Dueñas MT, Arias F, et al. Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama temprano. *Anales.* 2001;24(Supl 1):99-110.
12. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):966-78.

13. Álvarez Goyanes RI, Escobar Pérez X, Camacho Rodríguez R, Orozco López M, Franco Odio S, LLanes Fernández L, et al. Receptores hormonales y otros factores pronósticos en cáncer de mama en Cuba. *Cancerología*. 2008;3: 19-27.

Recibido: 5 de octubre de 2012.

Aprobado: 5 de octubre de 2012.

Lourdes B. González-Longoria Boada. Hospital Provincial Universitario "Carlos Manuel de Céspedes" Bayamo, Granma, Cuba. Correo electrónico: luly.grm@infomed.sld.cu