



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1998; 44 (3) : 198-207

Carcinoma infiltrante de mama operable con axila negativa: cuadro clínico-patológico y factores pronósticos de sobrevida

JUAN DÍAZ, ENRIQUE TANTALEAN, PEDRO VILLAR, CARLOS VILELA, WILLIAM CALIPUY, JORGE, POMATANTA

Resumen

OBJETIVO: identificar el cuadro clínico-patológico y determinar la tasa de recurrencia y los factores pronósticos que influyen en la sobrevida a 5 años del carcinoma infiltrante de mama. **MATERIAL:** Revisión retrospectiva de las historias clínicas de 39 pacientes con carcinoma de mama invasor operable con axila negativa, sometidas a mastectomía radical clásica (n=29) o modificada (n=10) desde 1966 a 1995. **LUGAR:** Hospital de Trujillo. **RESULTADOS.-** La edad media fue 49 años y el tiempo medio de enfermedad 9,8 meses. Veinte pacientes fueron posmenopáusicas y diecinueve premenopáusicas. Las molestias más frecuentes fueron la presencia de tumor (100%) dolor (25,6%). La mama izquierda (66,7%) y el cuadrante superoexterno (48,79%) fueron los mayormente comprometidos. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (89,8%). Las tasas de recurrencia local y a distancia a 5 años posmastectomía fueron de 1,5,4% y 20,5%, respectivamente. En la serie total, la tasa de sobrevida a 5 años, según el método actuarial de Kaplan-Meier, fue de 76%. En el análisis univariado, usando la prueba de log-rank, fueron factores pronósticos significativamente relacionados con la sobrevida el grado histológico ($p < 0,01$) y nuclear ($P < 0,01$), la invasión de vasos sanguíneos ($p < 0,05$), el índice mitótico ($P < 0,05$); la fibrosis peritumoral ($p < 0,01$), la multicentricidad del tumor ($p < 0,05$) y el tipo de mastectomía ($p < 0,01$); y en el análisis multivariante de Cox, sólo tuvieron significancia estadística el grado histológico ($p = 0,0026$) y nuclear ($P = 0,0026$), el índice mitótico ($p = 0,0191$) y el tipo de mastectomía ($p = 0,0388$). **CONCLUSIONES:** El grado histológico y nuclear, el índice mitótico y el tipo de mastectomía son factores que influyen significativamente en la sobrevida de pacientes con carcinoma de mama operable y axila negativa y estos parámetros deben ser tenidos en consideración en la estratificación de pacientes para un tratamiento adyuvante postoperatorio.

Palabras Clave: Cáncer de mama invasor ot axila negativa, cuadro clínico-patológico, sobrevida, factores pronósticos.

Summary

OBJECTIVE.- To determine the clinico pathologic picture, recurrence rate and prognostic factors influencing 5-year survival o breast cancer **MATERIAL:** Retrospective analysis of 39 patients with invasor operable breast cancer with negative axillary nodes who underwent Halsted (n=29) or Patey (n = 10) radical mastectomy between 1966 and 1995. **LOCATION.** Belen Hospital, Trujillo, Peru. **RESULTS.** Median age was 49 years and the mean time of history was 9,8 months. There were 20 postmenopausal and 19 premenopausal patients. The most frequent symptoms were tumor (100%) and pain (25,6%). The left breast (66,7%) and upper-outer quadrant (48,7%) were the most affected. Infiltrating ductal carcinoma (89,8%) was the most frequent histologic type. The 5-year local and distance recurrence rates were 15,44 and 20,5%, respectively. In the total series, the 5-year actuarial survival rate was 76% Using the univariate analysis, the histologic ($p < 0,01$) and nuclear grade ($p < 0,01$), blood vessel infiltration ($p < 0,05$), mitotic index ($P < 0,05$), peritumoral fibrosis ($p < 0,01$), multicentricity of tumor ($p < 0,05$) and type of mastectomy ($p < 0,01$) were prognostic factors statistically related with survival. In the Cox' multivariate analysis, significative prognostic factors were the histologic ($p = 0,0026$) and nuclear ($p = 0,0026$) grade, mitotic index ($p=0,0191$) and type of mastectomy ($p = 0,0388$). **CONCLUSIONS.** The histologic and nuclear grade, mitotic index and type of mastectomy were factors that influenced survival of patients with invasor operable breast cancer with negative axillary node and these parameters must be considered in the stratification of patients for systemic adjuvant therapy.

Key Words: Invasor operable breast cancer, negative axillary node, clinipathologic picture, survival, prognostic factors.



Introducción

El cáncer de mama ocupa en Trujillo el segundo lugar en incidencia de enfermedades neoplásicas en mujeres, después del cáncer de cuello uterino¹. La identificación factores pronósticos es necesaria para predecir la respuesta a la terapéutica y pronosticar en forma individual la supervivencia de una paciente con cáncer de mama².

Algunos autores^{2,3} señalan que los tumores que aparecen en edad avanzada son menos agresivos que los que aparecen en pacientes jóvenes. Adami⁴, al relacionar la edad al momento del diagnóstico y la supervivencia en el cáncer de mama, observa que en pacientes menores de 30 años y mayores de 49 años, el pronóstico es menos favorable. De otro lado, las pacientes con retraso en el diagnóstico inferior a 3 meses tienen mejor supervivencia a los 5, 10 y 15 años que las que inicio el tratamiento después de 3 a 6 meses².

La presencia o ausencia de compromiso metastásico en los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en cuanto al riesgo de recurrencia y sobrevida global tras cirugía radical^{5,6}. Cody⁷ refiere que la sobrevida alcanzada a 5 años para aquellas pacientes con cáncer de mama y axila negativa es mayor en pacientes premenopáusicas que en posmenopáusicas.

Carter⁵ refiere que tanto el diámetro tumoral como la afectación ganglionar tienen una acción independiente pero aditiva como indicadores del pronóstico de sobrevida. Rosen⁸ señala que pacientes con cáncer de mama y axila negativa con diámetros tumorales menores o iguales a 1 cm tienen mejor pronóstico de sobrevida que aquellas pacientes con diámetros tumorales mayores de 1 cm. Por otra parte, si aumenta la afectación ganglionar, la supervivencia disminuye. Fisher⁹ refiere que la supervivencia alcanzada a 5 años para aquellas pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos es del 78%, del 69% cuando se afectan 1-3 ganglios y del 32% cuando se afectan 4 ó más ganglios. Con respecto a la localización primaria del tumor, Fisher⁹ señala que no existe diferencia significativa de la sobrevida entre las pacientes con cáncer de mama y axila negativa y la localización lateral, medial o central del tumor primario en la mama.

Las recurrencias son menos frecuentes en los carcinomas tubulares, medulares, papilares y coloides que con los carcinomas infiltrantes. Algunos autores^{11,12} señalan que el pronóstico guarda correlación significativa con el grado nuclear o histológico del tumor en pacientes con cáncer de mama y axila negativa, siendo la frecuencia de recurrencia y muerte por la enfermedad mayor en el caso de tumores con grado bajo de diferenciación. Rosen¹¹ también refiere que las pacientes con cáncer de mama y axila negativa, que presentan émbolos tumorales en los vasos linfáticos o invasión de los vasos sanguíneos, muestran un número significativamente mayor de recurrencia y muerte por la enfermedad.

El tratamiento de conservación de la mama en la actualidad es un método adecuado de terapia primaria para la mayoría de mujeres con cáncer de mama en estadios I y II^{12,13}. Sin embargo, los hallazgos de Fisher¹⁴ indican que las pacientes con cáncer de mama y axila negativa sometidas a tratamiento local, presentan tasas de recurrencia a los 5 y 10 años del 25 y 43%, respectivamente. Por ello, algunos autores^{12,11} refieren que la terapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia en este grupo. The Ludwig Breast Cancer Study Group¹⁶ recomienda la selección óptima de las pacientes con cáncer de mama y axila negativa para que el tratamiento adyuvante sea considerado como el mejor acercamiento terapéutico disponible.

En vista de la influencia de ciertos pronósticos en la sobrevida de pacientes con carcinoma infiltrante de mama operable con axila negativa, es importante identificar aquellas que tienen riesgo alto de desarrollar recurrencia local y/o metástasis a distancia, de tal forma que nos permita seleccionar a un subgrupo de pacientes que se beneficiaría con un tratamiento adyuvante postoperatorio. El presente estudio tiene como objetivo identificar el cuadro clínico-patológico, así como determinar la tasa de recurrencia y los factores pronósticos que influyen en la sobrevida a 5 años en una cohorte de pacientes con carcinoma de mama invasor operable con axila negativa manejada en el Hospital Belén durante 30 años consecutivos.

Material y métodos

Pacientes

Un total de 269 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, histológicamente demostrado, -fueron admitidas al Hospital Belén, Trujillo, Perú, desde el 1.º de enero de 1966 al 31 de diciembre de 1995. Del total 102 pacientes (38,0%) fueron diagnosticadas en estadios clínicos operables I y II y 167 casos (62,0%) tuvieron enfermedad inoperable en estadios III y IV, o fueron clasificadas en estadio 0. De las pacientes operables, 50 (49,0%) presentaron axila positiva y 52 (51,0%) tuvieron axila negativa. De este último subgrupo fueron excluidas: once por recibir tratamiento quimioterápico y/o radioterápico previos a la mastectomía, una fallecida



en su cuarto postoperatorio por enfermedad vascular cerebral y otra paciente quien no tuvo su respectivo material histológico para su revisión. Así, la población del presente estudio, retrospectivo-descriptivo consistió de 39 pacientes con carcinoma de mama y axila negativa tratadas con mastectomía radical clásica (n=29) o radical modificada tipo Patey (n=10).

De los archivos clínicos de estadística, sala de operaciones y del registro de patología de nuestra institución se obtuvo las fichas clínicas, consignándose en un protocolo, datos de filiación, anamnesis, examen físico, exámenes auxiliares, diagnóstico pre y postoperatorio, tipos de tratamiento, hallazgos patológicos y control postoperatorio. Los cánceres fueron clasificados por estadios y sus respectivos tipos histológicos de acuerdo a los criterios propuestos por la Unión Internacional Contra el Cáncer¹⁷.

Procedimientos quirúrgicos-patológicos

Las 39 pacientes tuvieron diagnóstico histopatológico efectuado de las piezas operatorias de las mastectomías realizadas, las que consistieron en la remoción del tumor primario con un margen mayor de 4 cm por fuera de la lesión, músculos pectorales mayor y menor en la mastectomía radical clásica y solamente el músculo pectoral menor en la mastectomía radical modificada; asimismo, linfadenectomía axilar en continuidad. Los niveles ganglionares fueron marcados durante el curso de la operación mediante la técnica de fichas o quipus, de tal manera que el patólogo pudo orientarse y remover cada nivel ganglionar por disección manual en búsqueda de ganglios individuales, considerándose 3 niveles: Nivel I, el grupo ganglionar ubicado por fuera del borde lateral del músculo pectoral menor; nivel II, detrás del músculo pectoral menor, y nivel III, los ganglios linfáticos mediales al músculo pectoral menor. Las piezas operatorias fueron estudiadas en fresco y cada ganglio linfático fue cortado en un nivel, a menos que fuera lo suficientemente grande para garantizar más secciones.

Para propósitos del estudio y confirmar el diagnóstico y estado tumoral, las laminas de las piezas operatorias fueron reevaluadas y revisadas por un miembro del Departamento de Patología del Hospital Belén, quien desconocía los hallazgos quirúrgicos, historia clínica sobrevida de las pacientes. Las características histopatológicas examinadas incluyeron: Tipo y grado histológico, grado nuclear, invasión de vasos sanguíneos, infiltrado linfoplasmocítico, índice mitótico, fibrosis peritumoral, multicentricidad del tumor, necrosis tumora y desmoplasia.

Seguimiento postoperatorio

El estado del seguimiento postoperatorio fue obtenido y determinado de las pacientes, familiares de la pacientes, cirujanos de la localidad, historias clínicas hospitalarias o por teléfono y fueron realizadas por el autor para averiguar si las pacientes estaban vivas (fallecieron con o sin enfermedad neoplásica. La información del seguimiento fue procesada hasta el 31 diciembre de 1997 (periodo mínimo de seguimiento de 2 años). El tiempo de sobrevida fue calculado desde que se realizó la cirugía definitiva y el tiempo de recurrencia desde la cirugía definitiva hasta la primera evidencia de enfermedad local, regional o a distancia. Se consideró recurrencia local a la reaparición de la enfermedad en la pared torácica (lesión en la piel 3 tejido celular subcutáneo sobre la región homolateral removida por la mastectomía, superiormente limitada por la clavícula, inferiormente por el margen costal medialmente por la línea medioesternal y lateralmente por la línea axilar posterior); recurrencia regional a la reaparición de la enfermedad en la axila homolateral y cualquier lesión por fuera de la axila y pared torácica fue considerada metástasis a distancia de la enfermedad neoplásica.

Al momento del corte del estudio (diciembre de 1997) de las 39 pacientes, 16 habían muerto con enfermedad neoplásica, 3 habían fallecido de otra causa, 19 estaban vivas sin evidencia de enfermedad y una fue perdida de vista a los 181 meses posmastectomía, sin evidencia de enfermedad. Las pacientes que fallecieron por causa diferente de cáncer de mama fueron consideradas como censuradas a partir del momento del fallecimiento en el análisis estadístico de la tasa acumulada de supervivencia.

Análisis estadístico

Las tasas de sobrevida fueron calculadas usando el método actuarial de Kaplan-Meier. El análisis univariante comparando las tasas de sobrevida entre los subgrupos de pacientes. fue realizado usando la prueba de logrank de significancia estadística, evaluada por el análisis de Chi-cuadrado. Los factores pronósticos independientes fueron identificados por el método de azares proporcionales de Cox (análisis multivariante). Se consideró un nivel de significancia menor de 0,05. Todos los análisis fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 6,1.



Tabla 1. Cuadro clínico

Síntomas y signos	Pacientes	
	n=39	%
Tumor	39	100
Dolor	10	25.6
Mama afectada		
Derecha	13	33.3
Izquierda	26	66.7
Retracción de piel	4	10.3
Retracción de pezón	5	12.8
Circulación colateral	2	5.1
Ulceración	2	5.1

* Más de una opción es posible

Resultados

Población de pacientes

En la serie total, la edad media fue 49,1 10,8 años, con un rango de 28 a 70 años. El grupo etáreo mayormente afectado estuvo entre los 45 a 60 años de edad (51,3%). El 51,3% de las pacientes fueron posmenopáusicas y 48,7% fueron premenopáusicas. Ninguna de las pacientes tuvo antecedentes familiares de cáncer mamario.

Figura 1. Localización primaria del tumor

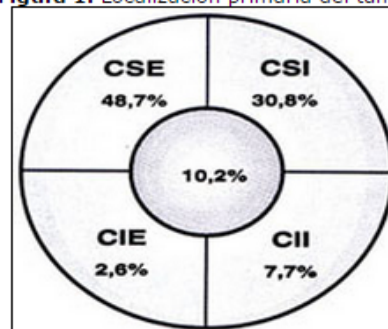


Tabla 2. Cuadro patológico

Característica	Pacientes	
	n = 9	%
<i>Tipo histológico</i>		
Carcinoma conductual ifiltrante	35	89.8
Carcinoma lobulillar ifiltrante	1	2.6
Carcinoma medular	1	2.6
Comedocarcinoma	2	5.0
<i>Grado histológico</i>		
Bien diferenciado	1	2.6
Moderadamente diferenciado	11	28.1
Pobrementemente diferenciado	26	66.7
indiferenciado	1	2.6
<i>Grado nuclear</i>		
Bien diferenciado	1	2.6
Moderadamente diferenciado	11	18.1
Pobrementemente diferenciado	27	69.3
Indiferenciado	0	



Cuadro clínico

El intervalo de tiempo medio entre la instalación de los síntomas y el diagnóstico fue de 9,8 meses (rango, 0,3 a 156 meses). EL 48,7% de las pacientes manifestó un tiempo de enfermedad menor o igual a 3 meses y 51,3% presentó enfermedad mayor de 3 meses de evolución. Síntomas comunes incluyeron presencia de tumor en el seno (100%) y dolor en el área tumoral (25,6%) (Tabla 1). El examen físico tuvo una exactitud diagnóstica del 82% con relación al estado ganglionar axilar. El diámetro tumoral promedio fue de $4,2 \pm 2,1$ cm límites, 0,1 a 10 cm). La mama izquierda fue la más afectada (66,7%). El cuadrante superoexterno de la mama fue el mayormente comprometido (48,7%), seguido por el cuadrante superointerno (30,8%), región central (10,2%), cuadrante inferointerno (7,7%) e inferoexterno (2,6%) (Figura 1).

Histopatología

El tumor único fue observado en 92,3% y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (89,8%). El grado histológico y nuclear moderado y pobremente diferenciados predominaron en 94,8% y 97,4% de los casos, respectivamente. No hubo compromiso de vasos sanguíneos en la mayoría de las neoplasias (92,3%) y el infiltrado linfoplasmocítico 1-2 (+) predominó en un 89%, El resto de características histopatológicas se detalla en la Tablas 2 y 4.

Tabla 3. Sobrevida a 5 años según cuadro clínico			
Factor	Pacientes		Sobrevida (%)
	Nº	(%)	
Edad (años)			
<45	14	(29.9)	71
45-60	20	(51.3)	79
>60	5	(12.8)	80
Tiempo de enfermedad (meses)			
≤ 3	19	(48.7)	77
> 3	20	(51.3)	75
Estado menopáusico			
Premenopáusico	19	(48.7)	63
Postmenopáusico	20	(51.3)	89
Localización			
Externa	19	(48.7)	68
Interna	15	(38.5)	85
Central	5	(12.8)	80
Tumor (T)			
T1	6	(15.4)	100
T2	24	(61.5)	78
T3	9	(23.1)	53
Estadio clínico (UICC)			
I	6	(15.4)	100
II-A	24	(61.5)	78
II-B	9	(23.1)	53
* Valor p, no significativo para todos los valores estudiados.			

Análisis univariante

Las Tablas 3 y 4 resumen los factores clínicos, histopatológicos y operatorios que pertenecen a las 39 pacientes. En el análisis univariado, usando la prueba de log-rank, las siguientes variables estuvieron significativamente relacionadas con la sobrevida quinquenal: Grado histológico y nuclear ($p < 0,01$) invasión de vasos sanguíneos ($p < 0,05$), índice mitótico ($p < 0,05$), fibrosis peritumoral ($P < 0,01$), multicentricidad del



tumor ($p < 0,05$) y tipo de mastectomía ($p < 0,01$). Otras variables analizadas, como edad, tiempo de enfermedad, estado menopáusicos, localización, tumor, estadio clínico, tipo histológico, infiltrado linfoplasmocítico, necrosis tumoral y desmoplasia, no fueron estadísticamente significativas.

Análisis multivariante

Según el modelo de regresión logística, los factores que estuvieron relacionados significativamente con la supervivencia a 5 años fueron: Grado histológico ($p < 0,01$) y nuclear ($p < 0,01$), índice mitótico ($p < 0,05$) y tipo de mastectomía ($P < 0,05$). Así las pacientes que tuvieron grado bueno o moderado de diferenciación histológica y nuclear, índice mitótico menor a 10 mitosis o fueron sometidas a mastectomía radical clásica, presentaron mayor supervivencia a 5 años en comparación con aquellas que tuvieron un grado histológico y nuclear pobre e indiferenciado, un índice mitótico mayor a 1 mitosis o que fueron sometidas a mastectomía radical modificada (Tabla 5).

Tasas de supervivencia y recurrencia

El tiempo de supervivencia medio al momento del análisis (diciembre 1997) fue de 177,1 meses para las 19 sobrevivientes a largo plazo de carcinoma de mama. De las 39 pacientes, 14 presentaron recurrencia a los 5 años: 6 a nivel local y 8 a distancia (3 en pulmón, 3 en ganglios cervicales y 2 en cerebro). Las tasas de recurrencia local, regional y a distancia a 5 años postmastectomía fueron de 15,4%, 0% y 20,5%, respectivamente (Tabla 6). Todas las pacientes que hicieron recurrencia murieron a los 66,4 meses postmastectomía. El tiempo medio de aparición de la recurrencia y desde la recurrencia a la muerte fue 36,2 y 23,2 meses, respectivamente. Las tasas de supervivencia actuarial a 5 años en las pacientes sometidas a mastectomía radical clásica y modificada fueron 82 y 50%, respectivamente ($p < 0,01$) (Figura 2). En la serie total la tasa de supervivencia a 5 años fue de 76%.

Tabla 4. Supervivencia a 5 años según factores patológicos				
Factor	Pacientes		Supervivencia (%)	Valor p
	nº	(%)		
<i>Tipo histológico</i>				
C. ductal infiltrante	35	(89.8)	76	N.S
Otros	4	(10.2)	67	
<i>Grado histológico</i>				
Bien - moderadamente dif.	12	(30.8)	100	<0.01
Pobre a indiferenciado	27	(69.2)	64	
<i>Invasión de vasos sanguíneos</i>				
Positivo	12	(30.8)	100	<0.01
Negativo	27	(69.2)	64	
<i>Infiltrado linfoplasmocítico</i>				
1-2(+)	3	(7.7)	100	<0.05
3-4(+)	36	(92.3)	74	
<i>Índice mitótico</i>				
< 3	7	(17.9)	86	
3-10	21	(53.8)	85	<0.05
>10	11	(28.3)	51	
<i>Fibrosis peritumoral</i>				
Presente	6	(15.4)	100	<0.05
Ausente	33	(84.6)	71	
<i>Multicentricidad del tumor</i>				
Múltiple	3	(7.7)	33	<0.05
Único	36	(92.3)	79	

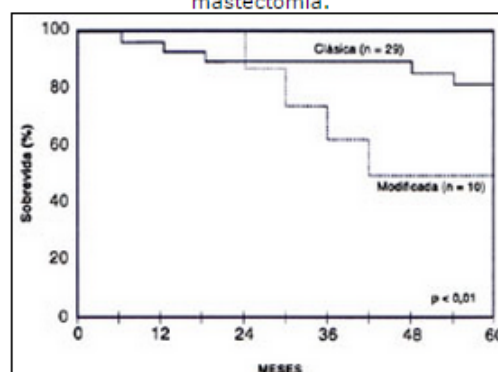


<i>Necrosis tumoral</i>				
Presente	9	(23.1)	78	N.S
Ausente	30	(76.9)	75	
<i>Desmoplasia</i>				
Presente	23	(59.0)	73	N.S
Ausente	16	(41.0)	79	
N.S. Denota $p > 0.05$				

Tabla 5. Análisis multivariante	
Factor	Valor p
Edad	0.1496
Tiempo de enfermedad	0.1533
Estado menopáusico	0.8936
Tumor (T)	0.8131
Localización del tumor	0.1034
Estadio clínico	0.1869
Tipo de mastectomía	0.0388*
Tipo histológico	0.1148
Grado histológico	0.0026*
grado nuclear	0.0026*
invasión de vasos sanguíneos	0.9819
invasión linfoplasmocítica	0.0699
Índice mitótico	0.0191*
Fibrosis peritumoral	0.9639
Multicentricidad del tumor	0.1588
Necrosis tumoral	0.1636
Desmoplasia	0.0737
* $p < 0.05$	

Tabla 6. Recurrencia local-regional y a distancia a 5 años posmastectomía		
Localización	Pacientes	
	n	%
Local	6	15.4
Regional	0	---
Distancia		
Pulmón	3	7.7
Ganglios cervicales	3	7.7
Cerebro	2	5.1
(Porcentajes de un total de 39 pacientes)		

Figura 2. Curvas de supervivencia según el tipo de mastectomía.





Discusión

En la presente investigación, las molestias más frecuentes de las pacientes con carcinoma de mama y axila negativa fueron la presencia de tumor y dolor, síntomas que también forman parte de las manifestaciones clínicas generales del cáncer mamario con axila positiva¹⁹. El seno izquierdo y el cuadrante superoexterno se encuentran más comúnmente comprometidos en las pacientes con carcinoma mamario²², eventos que también estuvieron presentes en la mayoría de nuestras pacientes. La mayoría de autores^{26,29,31} refiere que el carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente en las pacientes con carcinoma de mama operable, hallazgos que son similares a los encontrados en nuestra serie.

En el presente estudio, los factores clínicos, histopatológicos y operatorios que se relacionaron significativamente con la sobrevida en el análisis univariante fueron el grado histológico y nuclear, la invasión de vasos sanguíneos, el índice mitótico, la fibrosis peritumoral, la multicentricidad del tumor y el tipo de mastectomía; sin embargo, en el análisis multivariante, cuando se tuvo en cuenta todos los factores evaluados, los únicos factores que estuvieron relacionados significativamente con la sobrevida a los 5 años, fueron solamente el grado histológico, y nuclear, el índice mitótico y el tipo de mastectomía. Las otras variables analizadas no fueron estadísticamente significativas. Debido a que en el análisis univariante se analiza posibles factores pronósticos de manera univariada, no tomando en cuenta la naturaleza multivariante del cáncer de mama, las conclusiones resultantes de simples tabulaciones cruzadas y del análisis estadístico por Chi-cuadrado deberían ser analizadas con cautela^{7,23}.

Existen controversias en cuanto a la influencia de la edad en el pronóstico del carcinoma mamario. En general se señala que las pacientes de edad avanzada y las jóvenes presentan un pronóstico menos favorable^{4,24}.

Nosotros encontramos que la edad no fue un factor pronóstico estadísticamente relacionado con la mortalidad en el análisis univariante como en el multivariante sin embargo, Crowe³ refiere que las pacientes jóvenes tienen un carcinoma mamario más agresivo y avanzado comparado con las pacientes de edad avanzada, debido a que aquellas presentan mayor número de tumores con receptores de estrógeno negativos; y en un análisis multivariante observa que la edad por sí misma no proporciona información pronóstica y sugiere que no deber utilizarse en forma aislada en la toma de decisiones.

Algunos autores^{2,22} refieren que la relación entre la sobrevida y el intervalo de tiempo entre los primeros síntomas y el diagnóstico es de mejor pronóstico para los tumores diagnosticados dentro de los tres primeros meses que en aquellos de un retardo mayor. Sin embargo, Benjamin²⁰ señala que muchos cánceres mamaros 40 pueden ser palpados sino hasta que alcanzan un centímetro de diámetro, lo cual requiere 30 duplicaciones a partir de una célula (cada duplicación ocurre entre 2 y 9 meses en el 70% de las pacientes) e incluso cánceres de crecimiento rápido del tipo más frecuente requieren 5 años antes de ser palpados por el clínico. Estos eventos resultan en una falta de significancia del retraso del diagnóstico y del tratamiento quirúrgico en la sobrevida, como lo confirman nuestros resultados.

En las pacientes posmenopáusicas, la función ovárica disminuye y en consecuencia existe conversión de andrógenos suprarrenales a estrógenos, especialmente a estrona, considerada como un inductor de la carcinogénesis mamaria. Las mayores concentraciones séricas de estrona en las mujeres posmenopáusicas en comparación con las pacientes premenopáusicas podrían explicar la menor sobrevida de aquellas que presentan carcinoma de mama y axila negativa en la posmenopausia. En nuestra serie, no se encontró que el estado menopáusico proporcionara valor pronóstico en la sobrevida de las pacientes, tanto en el análisis univariante como multivariante.

El adenocarcinoma se inicia en los conductos, invade el parénquima mamario (80%) y se localiza preferentemente en el cuadrante superoexterno, en donde se encuentra la mayor cantidad de tejido mamario²⁰. Nemoto²⁴ refiere que la localización del tumor en la mitad interna de la mama está asociada a una menor curación comparada con aquellos tumores que se encuentran en la mitad externa. Sin embargo, Fisher¹⁰ señala que la localización lateral o medial-central del tumor no tiene diferencia significativa en el pronóstico de las pacientes con carcinoma de mama con axila negativa, positiva o en conjunto que fueron sometidas a algún tipo de mastectomía. Estos hallazgos se relacionan con lo encontrado en nuestro estudio.

En la presente revisión se encontró que el tamaño tumoral no fue un factor pronóstico en el análisis estadístico. Algunos investigadores^{26,27} señalan que el diámetro tumoral tiene acción independiente como indicador pronóstico y de esta manera, al incrementarse el diámetro tumoral, disminuye la supervivencia a largo

plazo de las pacientes con carcinoma de mama y axila negativa. También se observa que con el incremento del diámetro tumoral existe un incremento gradual de compromiso axilar. En realidad, la valoración de estos datos parecen indicar que el potencial metastásico de tumor evoluciona según el desarrollo y crecimiento de tumor y que la situación ganglionar refleja, simplemente, el potencial del tumor para extenderse²⁴. En ausencia de compromiso ganglionar axilar el tamaño tumoral no tendría mayor impacto en la sobrevida, como expresión de



un menor potencial de diseminación regional o a distancia y este factor tendría mayor repercusión cuando la axila es positiva. El pronóstico del cáncer de mama guarda relación con las características propias del tumor, de los ganglios y de las metástasis a distancia. El estado de la extensión mediante el TNM nos sitúa de lleno en una propuesta pronóstica, tanto es así, que existe una estrecha relación entre el estadio clínico y la supervivencia². Algunos autores^{7,20} refieren que las pacientes con carcinoma mamario en estadio I tienen un mejor pronóstico que aquellas en estadio II. En nuestra investigación no se encontró valor estadístico al estadio clínico como factor pronóstico en ausencia de compromiso axilar. La desventaja de la clasificación clínica de cáncer de mama es que se da excesivo énfasis al tamaño tumoral, y no considera la relación entre la dimensión de la mama y la medición del tumor; o que la condición clínica de la axila (positiva o negativa) es insegura y sujeta a errores que fluctúan entre el 25 y 40%, según la pericia del examinador. Asimismo, el TNM es una estimación estática de la expresión de la enfermedad, que no considera la velocidad de crecimiento del tumor. Por estos puntos debatibles, muchos investigadores prefieren una clasificación histológica, la cual emplean para la catalogación final y la información obtenida del examen de la pieza operatoria¹⁹, tal como se procedió en el presente estudio.

Algunos^{2,28} refieren que las pacientes con cáncer de mama y axila negativa que presentan el tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante tienen un pronóstico, significativamente menos favorable que los otros tipos de carcinoma (medular o mucinoso). Asimismo, La sobrevida es más favorable entre pacientes con carcinoma ductal infiltrante que de lobulillar infiltrante¹¹. No obstante, en La presente serie el tipo histológico no fue un factor pronóstico en el análisis estadístico, tal vez porque el menor número de casos de carcinoma de tipo no ductal impidió evaluar el real impacto de este parámetro en la sobrevida.

En nuestro análisis se encontró que el pronóstico tuvo relación significativa con el grado histológico y nuclear del tumor. Los tumores muy diferenciados se comportan de forma indolente mientras que los escasamente diferenciados son más agresivos y predicen el potencial metastásico en el carcinoma mamario, presentando mejor pronóstico las pacientes con axila negativa cuyos tumores son bien diferenciados nuclear e histológicamente¹¹. Sin embargo, La naturaleza subjetiva de esta evaluación pone en duda la confianza de La misma en patólogos poco experimentados; una solución podría ser enviar secciones de parafina para establecer el grado a patólogos expertos en un centro de referencia de control de calidad^{2,11,28}.

La presencia de células malignas en La pared de los vasos sanguíneos o de trombos tumorales en La luz de éstos, son hallazgos desfavorables relacionados con una disminución de la sobrevida en pacientes con carcinoma de mama y axila negativa⁹. Sin embargo, en el presente estudio, mediante el análisis multivariante, este factor no estuvo involucrado, con mayor mortalidad relacionada con La enfermedad neoplásica y probablemente corresponda al hecho que La presencia de émbolos tumorales en los vasos sanguíneos no necesariamente significa diseminación de la enfermedad³⁰.

La presencia de infiltrado, celular predominantemente linfocitario en la periferia o dentro de las propias estructuras tumorales de pacientes con axila negativa es más acentuada en tumores de grado alto de malignidad, es decir, en las que exhiben un pronóstico desfavorable¹¹. En nuestra investigación se encontró que el infiltrado celular no tuvo valor significativo en el análisis estadístico. Las reacciones celulares muchas veces están más relacionadas con el grado de malignidad del tumor que con una auténtica respuesta del huésped, si bien es indudable que alguna relación deben tener con la respuesta inmunológica, sea inhibidora o facilitadora³¹.

La actividad proliferativa de las células tumorales tiene valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama y axila negativa; es decir que los tumores que proliferan rápidamente están asociados con un mayor desarrollo agresivo^{15,31}. En nuestro estudio se encontró que el índice mitótico tiene valor pronóstico en el análisis univariante y multivariante; Así las pacientes que tuvieron menor actividad proliferativa de células tumorales tuvieron mejor sobrevida a los 5 años.

El contorno de los tumores mamarios de pacientes con axila negativa puede presentar dos aspectos referidos a La respuesta fibrótica y éstos se relacionan con la forma de crecimiento, agresividad e interacción huésped-tumor. Así los tumores circunscritos de contornos romos presentan mejor pronóstico que aquellos tumores de contorno difuso, no bien delimitados^{2,31}. Esto, puede deberse a una respuesta adecuada del huésped hacia el tumor como una forma de limitar el progreso de La neoplasia mamaria. Nosotros, sólo en el análisis univariante, encontramos que La presencia de fibrosis peritumoral influyó significativamente en la mejor sobrevida a largo plazo.

La multicentricidad está referida a la presencia de células tumorales más allá de los bordes del tumor primario. Zhang³² señala que los tumores menores de dos centímetros de diámetro en las pacientes con axila negativa presentan mayor número de focos multicéntricos y que al incrementarse el diámetro del tumor primario disminuye La incidencia de multicentricidad. Kuré³³ observa que no existe diferencia significativa en la sobrevida a 10 años entre pacientes con tumores multicéntricos y únicos que fueron tratados con cirugía conservadora más radiación. Sin embargo, en el análisis univariante de nuestra serie se encontró que las



pacientes con axila negativa que tuvieron tumor único presentaron mejor pronóstico a los 5 años que aquellas con tumores múltiples. Esto se debió a que los tumores con focos múltiples presentaron un grado pobre de diferenciación histológica y nuclear, y por consiguiente un peor pronóstico, a larga data. De otro lado, Gump³⁴ observa que la mayoría de tumores multicéntricos se encuentran muy próximos al tumor primario, y esto indicarla una diseminación del tumor primario antes que multicentricidad.

Algunos autores^{2,35} refieren que La presencia de necrosis tumoral en pacientes con cáncer de mama y axila negativa ha sido, mejor relacionada con la sobrevida, asociándosele un peor pronóstico. Bodis³⁶ señala que el mecanismo de La muerte celular espontánea podría ser la apoptosis, una vía de suicidio genéticamente codificada que podría estar influenciada por varios eventos incluyendo, la irregularidad de la proliferación celular. En nuestro estudio no se encontró que la necrosis tumoral tenga influencia en La sobrevida a 5 años en las pacientes con axila negativa.

Dvoretzky³⁷ observa que en las pacientes con cáncer de mama existe respuesta desmoplásica ante 19 lesión maligna. Asimismo, se encuentra mayor fibrosis en pacientes añosas, lo, que sugiere que pudiera tratarse de un cambio relacionado con el envejecimiento; sin embargo, el significado pronóstico de la desmoplasia aún no es claro³¹. En nuestra serie, se encontró que la desmoplasia no influenció en la sobrevida a 5 años de las pacientes con axila negativa en el análisis estadístico.

Tabla 7. Sobrevida a 5 años posmastectomía en pacientes con cáncer de mama con axila negativa

Autor	Nº de Pts	Sobrevida (%), años		
		1a	3a	5a
Cody ⁷	274	--	--	88.0
Fisher ²⁶	265	--	--	82.0
Deus ²⁷	79	100	95.2	90.0
Cáceres ⁴⁰	300	--	--	88.3
Presente serie	39	97.0	89.0	76.0

En el presente estudio el tipo de mastectomía tuvo influencia significativa en el pronóstico; y así, las pacientes sometidas a mastectomía radical clásica presentaron mejor sobrevida a los 5 años comparada con las pacientes sometidas a mastectomía radical modificada. Esto probablemente se debió a que las pacientes tratadas con mastectomía radical clásica presentaron con mayor frecuencia neoplasias bien diferenciadas y con un menor índice mitótico, en relación con aquellas sometidas a mastectomía Patey. Sin embargo, algunos autores^{38,39} señalan que no existe diferencia significativa en la sobrevida a 5 y 10 años entre las pacientes sometidas a mastectomía radical clásica o modificada; y que además la mastectomía radical modificada presenta la ventaja de una mínima deformidad mamaria, mejor función y una fácil reconstrucción mamaria comparada con la mastectomía radical clásica y por ello recomiendan a la mastectomía radical modificada como el tratamiento quirúrgico estándar para las pacientes con cáncer mamario operable en estadios I y II.

La recurrencia local en la pared torácica es una de las manifestaciones más frecuentes de recaída entre las pacientes con axila negativa⁴⁰, hallazgos que concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio. La axila es la mayor área de drenaje regional para el carcinoma mamario; en contraste con la recurrencia de la pared torácica, la recurrencia axilar posterior a disección axilar es rara, aún con varios niveles axilares comprometidos⁴⁰. En nuestra serie no se encontró recurrencia axilar entre las pacientes con axila negativa sometidas a mastectomía radical clásica o modificada. Las metástasis a distancia del carcinoma de mama pueden estar presentes en una gran variedad de órganos y la morbimortalidad de su afectación ha sido estudiada en varias series de autopsias, las cuales indican compromiso en forma descendente de los pulmones, huesos, cerebro e hígado^{22,40}.

En nuestro trabajo, las zonas con mayor metastásico han sido el pulmón, los ganglios cervicales y el cerebro, y el diagnóstico fue efectuado sobre bases, clínico radiológicas y por biopsia, cuando las metastásis fueron accesibles.

En nuestra serie total, la tasa de sobrevida a 5 años fue de 76%, la cual fue comparativamente inferior a la indicada por otros autores (Tabla 7) y considerando la desventaja de no contar con el estudio de los receptores estrogénicos en el tumor por falta de accesibilidad al examen. Los únicos factores evaluados que estuvieron estadísticamente relacionados con la sobrevida largo plazo en el análisis multivariado fueron el grado histológico y nuclear, el índice mitótico y el tipo de mastectomía, parámetros que deben ser tomados en consideración en la estratificación de pacientes para un tratamiento adyuvante.



Referencias bibliográficas

1. Albuja P (ed). El cáncer en Trujillo 1984-1987. Estudio de incidencia mortalidad. Registro de cáncer de base poblacional de la ciudad de Trujillo, Perú. Concytec Monografía N.º 1 Trujillo, 1992.
2. Viladiu P, Beltrán M. Factores de predicción de la respuesta y factores pronósticos de la supervivencia en el cáncer de mama. En: González TA Factores pronósticos en oncología. New York: Ed. Interamericana Mc Graw Hill, 1994; 234-48.
3. Crowe J, Gordon N, Shenk R et al. Age does not predict breast cancer outcome. Arch Surg 1994; 129: 483-8.
4. Adami H, Malke B, Holmberg L, et al. The relation between survival age at diagnosis in breast cancer. N Engl. J. Med 1986; 315: 559-63.
5. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph and survival in breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181.
6. Radin PM, de Laurentis M, Vendely T, Ciark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indications J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1771.
7. Cody III HS, Laughlin EH, Trillo C, Urban JA. Have changing treatment patterns affected outcome for operable breast cancer? Ann Surg 1991; 213: 297-307.
8. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1NOMO) and stage II (T1NIMO) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7: 355-66.
9. Fisher B, Slack M, Catrych D, Wolmar KN. Ten-year follow-up re patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial surgical adjuvant chemotherapy. Surg Gynecol Obstet 1975; 140: 528-34.
10. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 1985; 312: 674-81.
11. Rosen PP, Groshen S. Factores que influyen en la supervivencia y el pronóstico del carcinoma mamario incipiente (T1NOMO-T1M1MO). Clin Quir Nort Am 1990; 4: 945-70.
12. NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. 1991; 265: 391-5.
13. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. J Clin Oncol 1992; 10: 976-83.
14. Fisher B, Wickerham DL, Redmond C. Recent developments in the use of systemic adjuvant therapy for the treatment of breast cancer from the National Surgical Adjuvant Breast Project. Semin Oncol 1992; 19: 263-77.
15. Hartmann L, Marschke R, Schaid DI Ingle. JN. Systemic adjuvant therapy in women with resected node-negative breast cancer. Mayo Clin Proc- 1991; 66: 805-13.
16. The Ludwig Breast Cancer Study Group. Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node negative breast cancer. N Engl J Med 1989; 320: 491-6.
17. International Union Against Cancer. TNM-Classification of malignants tumours. New York: Willey-Liss, Inc. 1997; 123-30.
18. Cáceres E. Mamas. En: Romero R. Tratado de Cirugía. 2.a ed. México: De Interamericana Mc Graw-Hill, 1993; 1987-2013.
19. Copeland III EM, Bland KI. Mama. En: Sabiston DC, Principios de Cirugía, México: Ed Interamericana Mc Graw-Hill, 1991; 289-327.
20. Benjamin F, Rush J. Mamas. En: Schwartz SI. Principios de Cirugía 5ta ed. México: Ed Interamericana Mc. Graw-Hill, 1991; 482-509.
21. Matthews DE, Farewell VT. Estadística Médica: aplicación e interpretación 2.a ed. Barcelona; Salvat SA, 1990; 71-82.
22. Díaz. J, Tantaleán E, Guzman C et al. Factores que influyen en la sobrevida y pronóstico de pacientes con cáncer de mama invasor operable. Ginecol Obsetr 1994; 40: 75-81.
23. Sánchez H, Garcia L. Estudio de identificación de factores pronósticos. En oncología New enfoque estadístico. En: González M. Factores pronósticos en oncología. New York: De Interamericana McGraw-Hill, 1994; 234-48.
24. Nemoto, T, Vana J, Bedwani R et al. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons, Cancer 1980; 45: 2917-24.
25. Halka B, Stark A. Cancer de mama: Causas y prevención. Ther Lancet 1995; 346: 883-7.



26. Fisher F, Constantino J, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). *Cancer* 1993; 71: 2141-50.
27. Deus J, Ramirez J. Análisis de la relación existente entre el diámetro del tumor y el grado de infiltración ganglionar en la supervivencia de los cánceres de mama. *Cirugía Española* 1992; 52: 33-7.
28. Mc Guire W, Clark G. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node, negative breast cancer. *N Engl J Med* 1982; 326: 1756-61.
29. Nealon T, Nkongho A, Grossi C et al. Treatment of early cancer of the breast (T1NOMO and T2NOMO) on the basis of histologic characteristics. *Surgery* 1981; 89: 279-88.
30. Rubin E, Farber J. Neoplasia. En: *Patología de Rubin/Farber*. Mexico: Ed Med Panamericana, 1990; 144-4.
31. Monti J, Alvarez E, Alvarado J et al. Anatomía patológica, histotipo, citotipo y factores pronósticos, En: *Cáncer de Mama de Alvarez*. Argentina: Ed El Ateneo, 1987; 194-212.
32. Zhang Z. Histopathologic studies in whole organ glant section in breast cancer, II Multicentricity an the chief primary lesion. *chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1992; 14: 345-7.
33. Kurtz J, Jaeguemier J, Malric R et al. Breast conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Sug* 1990; 212: 38-44.
34. Gump F, Shikora S, Habif D et al. The extent and distribution of cancer in breast with palpable primary tumors. *Ann Surg* 1986; 204: 384-90.
35. Pabs Y. Factores pronósticos en el cáncer de mama. *Bol Hosp San Juan de Dios* 1987; 34: 24-32.
36. Bodis S, Sziopikou K, Schmitt S et al. Extensive apoptosis in ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 1831-5.
37. Dvoretzku P, Woodard E, Bonfiglio T et al. The pathology of breast cancer in women irradiated for acute post partum mastitis. *Cancer* 1980; 46: 2257-62.
38. Sun M. Modified radical mastectomy: An analysis for 217 cases. *Chung Hua-Chung Liu-Tsa Chih* 1990; 12: 291-3.
39. Dirk J. Mama. En: *Tratado de Patología Quirúrgica de Sabiston*. 14 ed. Mexico Ed Interamericana McGraw-Hill, 1995, 582-627.
40. Cáceres E, Gamboa M. Treatment of breast cancer by radical surgery: A personal experience of 653 patients with minimal follow-up of 10 years. *Semin Surg Oncol*.