

Artículos Originales

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DEL ESTADO DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO EN EL CÁNCER DE MAMA OPERABLE CON GANGLIOS AXILARES NEGATIVOS

Pedro Villar, Mariela Zevallos, Juan Díaz, Enrique Tantaleán, Carlos Vilela, Ravelo Peláez

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar el significado pronóstico del estado del receptor estrogénico (RE) e identificar factores pronósticos relacionados con la supervivencia quinquenal en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios axilares negativos (CMOGAN). **DISEÑO:** Estudio retrospectivo. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se evalúa 37 pacientes con CMOGAN sometidas a mastectomía radical clásica (n = 28) o modificada (n = 9), en el Hospital Belén, desde 1966 hasta 1995. Se determinó el estado del receptor estrogénico de acuerdo al método inmunohistoquímico estándar. **RESULTADOS:** El promedio de edad fue $48 \pm 11,1$ años. Cuatro casos estuvieron en estadio I y treinta y tres en estadio II. Siete casos tuvieron RE (+) y treinta RE (-). En pacientes con RE (-), mediante el análisis univariado usando la prueba de log-rank, sólo el tipo de mastectomía se relacionó significativamente con la supervivencia quinquenal ($p = 0,046$). Y en el análisis multivariante de Cox, el grado histológico ($p = 0,0361$), el grado nuclear ($p = 0,0361$) e índice mitótico ($p = 0,0239$) fueron factores estadísticamente relacionados con la supervivencia. La supervivencia quinquenal en pacientes con CMOGAN y RE (+) fue 100% y en pacientes RE (-) 65%. **CONCLUSIÓN:** El grado histológico y nuclear y el índice mitótico influyen significativamente en la supervivencia de pacientes con CMOGAN y RE (-).

Palabras clave: Cáncer de mama operable, ganglios axilares negativos, estado del receptor estrogénico, supervivencia, factores pronósticos.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46 (4): 303-311.

Departamentos de Ginecología y Obstetricia, Patología y Cirugía. Hospital Belén-Trujillo

Autor responsable: Villar Tejada, Pedro, Jr. Pedro Muñoz N° 893 – Trujillo. Teléfono: 261393 / 944070

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the prognostic significance of estrogen receptor (ER) status and identify prognostic factors related to 5-year survival in negative axillary node operable breast cancer (NANOBC) patients. **DESIGN:** Retrospective study. **MATERIAL AND METHODS:** Thirty-seven patients with NANOBC who underwent Halsted (n = 28) and Patey (n = 9) radical mastectomy between 1966-1995 at Trujillo Belen Hospital. Estrogen receptor status was determined with standard immunohistochemical method. **RESULTS:** Median age was 48 ± 11.1 years. Four cases were in stage I and thirty-three in stage II. Seven cases were ER positive and thirty ER negative. In ER negative patients, using the univariate analysis by the log-rank test, only mastectomy type gave significant information about 5-year survival ($p = 0,046$) and in the Cox' multivariate analysis the histologic ($p = 0,0361$) and nuclear ($p = 0,0361$) grade, mitotic index ($p = 0,0239$) were factors statistically related with survival. The 5-year survival in NANOBC patients and ER positive was 100% and ER negative 65%. **CONCLUSIONS:** The histologic and nuclear grade and mitotic index were factors that influenced survival of patients with NANOBC and ER negative.

Key words: Operable breast cancer, negative axillary node, estrogen receptor status, survival, prognostic factors.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46 (4): 303-311.

INTRODUCCIÓN

La identificación de factores pronósticos es necesaria para predecir la respuesta a la terapéutica e, individualmente, la supervivencia de una paciente con cáncer de mama¹.

Existe una correlación estrecha entre la presencia de actividad de receptores de estrógenos y la respuesta clínica a diversas formas de terapéutica endocrina;



menos de 10% de las pacientes con receptores de estrógenos positivos reaccionan a las técnicas ablativas, endócrinas o a los estrógenos exógenos^{1,2}. Algunos autores^{1,3} señalan que los tumores que aparecen en edad avanzada son menos agresivos que los que aparecen en pacientes jóvenes. Adicionalmente, Crowe³ observa que el cáncer de mama es más agresivo cuando se presenta en pacientes jóvenes que tienen tumores con receptores de estrógenos negativos.

Huseby⁴ refiere que las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y ganglios axilares negativos, cuyos tumores tienen receptores de estrógenos negativos, presentan peor pronóstico; mientras que las pacientes premenopáusicas que tienen receptores de estrógenos positivos presentan mejor pronóstico.

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}. Así mismo, Shek⁷ señala que el incremento de la afectación de ganglios axilares está asociado a tumores de mama con receptores de estrógenos negativos y la consiguiente disminución de la sobrevida.

Las pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos con diámetros tumorales menores o iguales a 1 cm tienen mejor pronóstico de sobrevida que aquellas pacientes con diámetros tumorales mayores de 1 cm⁸. Sigurdsson⁹ observa que el tamaño tumoral tiene una relación inversa respecto al contenido de receptores de estrógenos, es decir, a medida que se incrementa el diámetro tumoral, disminuye la cantidad de receptores de estrógeno y viceversa.

Rosen¹⁰ refiere que las pacientes con carcinoma de los conductos lobulillares infiltrantes de mama con ganglios axilares negativos no difieren significativamente entre sí en la supervivencia. Asimismo, las pacientes con carcinoma lobulillar o de conductos de mama con receptores de estrógenos positivos presentan un amplio intervalo libre de enfermedad y sobrevida prolongada¹¹. Algunos autores^{4,12} señalan que las pacientes con tumores de mama que poseen un grado nuclear e histológico pobremente diferenciados y que están asociados a receptores de estrógenos negativos, presentan un peor pronóstico que aquellas pacientes con tumores de mama con

grado nuclear e histológico bien diferenciados que se asocian a receptores de estrógenos positivos. De otro lado, las pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos de peor pronóstico son aquellas que presentan mayor actividad proliferativa de células tumorales, las cuales están asociadas a receptores de estrógenos negativos⁹.

El tratamiento quirúrgico con conservación de la mama en la actualidad es un método adecuado de terapia primaria para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en estadios I y II, y es preferible porque consigue porcentajes de sobrevida equivalentes a las proporcionadas por la mastectomía radical con disección axilar, a la vez que conserva la glándula mamaria^{13,14}. Sin embargo, los hallazgos de Fisher¹⁵ indican que las pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos sometidas a tratamiento local, presentan tasas de recurrencia a los 5 y 10 años de 25 y 43%, respectivamente. También, Rush¹⁶ señala que las pacientes cuyos tumores presentan receptores de estrógenos negativos, pocas veces responden al tratamiento quirúrgico (10% ó menos). Por ello, algunos autores^{13,17} encuentran que la terapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia en este grupo de pacientes. Así mismo, The Ludwig Breast Cancer Study Group¹⁸ recomienda la selección óptima de las pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos, para que el tratamiento adyuvante sea considerado como el mejor acercamiento terapéutico disponible.

En vista de la influencia de los receptores hormonales en la sobrevida de las pacientes con carcinoma infiltrante de mama operable con axila negativa, es importante identificar qué pacientes de este grupo 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 el tratamiento adyuvante postoperatorio. El presente estudio tiene como objetivos determinar el significado pronóstico del estado del receptor estrogénico e identificar qué factores pronósticos relacionados con el estado del receptor estrogénico influyen en la sobrevida quinquenal en un grupo de pacientes con cáncer de mama operable con ganglios axilares negativos manejado en el Hospital Belén de Trujillo durante 30 años consecutivos.



MATERIAL Y MÉTODOS

Desde el 1° de enero de 1966 al 31 de diciembre de 1995, fueron admitidas 269 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, histológicamente demostrado. Del total, 102 pacientes (38%) fueron diagnosticadas en estadios clínicos operables I y II y 167 casos (62%) tuvieron enfermedad inoperable en estadios III y IV, o fueron clasificadas en estadio 0. De las pacientes operables, 50 (44%) presentaron ganglios axilares positivos y 52 (51%) tuvieron ganglios axilares negativos. Del último subgrupo fueron excluidas 11, por recibir quimioterapia y/o radioterapia previas a la mastectomía, una fallecida en su cuarto día postoperatorio por enfermedad vascular cerebral, dos por no encontrarse su material histológico para su revisión y otra paciente por contener su bloque de parafina sólo tejido necrótico. Así, la población del presente estudio retrospectivo-descriptivo y aplicado consistió de 37 pacientes con carcinoma de mama y axila negativa tratadas con mastectomía radical clásica (n= 28) y radical modificada (n= 9).

De los archivos clínicos de Estadística, Sala de Operaciones y del Registro de Patología del Hospital Belén de Trujillo, se obtuvo las historias clínicas, consignándose en una ficha clínica datos de filiación, anamnesis, examen físico, exámenes auxiliares, diagnóstico pre y postoperatorio, tipo de tratamiento, hallazgos patológicos y control postoperatorio. La clasificación clínica e histopatológica del carcinoma de mama se hizo de acuerdo a los criterios propuestos por la Unión Internacional Contra el Cáncer¹⁹.

Con respecto a los procedimientos quirúrgicos, patológicos e inmunohistoquímicos^{20,22}, las 37 pacientes tuvieron diagnóstico histopatológico efectuado de las piezas operatorias de las mastectomías, 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, de tal manera que el patólogo pudo orientarse y extraer cada nivel ganglionar por disección manual en búsqueda de ganglios individuales, considerándose tres niveles: nivel I, el grupo ganglionar ubicado por fuera del borde lateral del músculo pectoral menor; nivel II, detrás del mús-

culo pectoral menor, y nivel III, a los ganglios 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 láminas de las piezas operatorias fueron reevaluadas y revisadas por un miembro del cuerpo médico del Departamento de Patología del Hospital Belén, quien desconocía los hallazgos quirúrgicos, historia clínica y sobrevida de las pacientes. Las características histopatológicas examinadas incluyeron tipo y grado histológico, grado nuclear, índice mitótico y fibrosis peritumoral.

Para valorar el estado del receptor estrogénico en el tumor primario, los bloques de parafina de las piezas operatorias fueron analizadas en el Departamento de Patología, Servicio de Inmunohistoquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú, de acuerdo al método inmunohistoquímico estándar, usando el anticuerpo monoclonal de ratón, que consiste en la fracción de inmunoglobulina G (Ig G) purificado, clon 105 isotipo Ig G kappa, desarrollado contra el receptor estrogénico recombinante humano, el cual reconoce el dominio N-terminal. Los cortes obtenidos de los bloques de parafina fueron desparafinizados y rehidratados utilizando alcohol en diferentes grados, hasta el lavado con agua. Los cortes fueron sumergidos en buffer fosfato a 10 mM con pH de 7,5, seguido de un tratamiento con calor por 10 minutos y enfriamiento posterior por 10 minutos. La actividad de la peroxidasa endógena fue bloqueada por incubación con peróxido de hidrógeno al 30%. Se eliminó el sobrenadante no específico por incubación del tejido con suero no inmune. El anticuerpo monoclonal de ratón fue aplicado a los cortes de tejido e incubados durante 30 minutos. La incubación fue seguida por la adición del anticuerpo secundario ligado a la biotina, la estreptovidina-peroxidasa fue entonces añadida, uniendo la biotina residual con el anticuerpo ligado. La presencia de peroxidasa fue revelada agregando la solución de cromógeno al sustrato. La peroxidasa catalizó el sustrato (peróxido de hidrógeno) y convirtió el cromógeno (diaminobenzidina, DAB) en un depósito de color marrón que mostró la ubicación del antígeno. Los cortes fueron evaluados microscópicamente en busca de la presencia de tinción marrón en el núcleo de las células tumorales y calificados en una escala de 0 a +3: 0, no



hubo evidencia de tinción marrón en los núcleos de las células tumorales; +1, algunos núcleos mostraron tinción positiva, pero el porcentaje global positivo fue < 10%; +2, muchos núcleos (> 50%) mostraron tinción débil o pocos núcleos (10 a 50%), tuvieron una moderada a intensa coloración marrón y +3, muchos núcleos (> 50%) manifestaron una moderada a intensa coloración marrón. Las pacientes cuyos tumores mostraron +1, +2, ó 3+ en la tinción fueron consideradas receptores estrogénicos positivos (RE+).

El estado del seguimiento postoperatorio fue obtenido y determinado de las pacientes, familiares de las pacientes, cirujanos tratantes, historias clínicas hospitalarias, y fueron realizadas por la autora, para averiguar si las pacientes estaban vivas o fallecieron con o sin enfermedad neoplásica. La información del seguimiento fue procesada hasta el 31 de diciembre de 1997, con un período mínimo de seguimiento de dos años. El tiempo de supervivencia fue calculado desde que se realizó la cirugía definitiva hasta el momento de la valoración en las pacientes vivas, u ocurrido el deceso en aquellas que fallecieron con o sin enfermedad neoplásica. Al momento del corte del estudio (diciembre de 1997), de las 37 pacientes, 15 habían muerto con enfermedad neoplásica, 3 habían fallecido de otra causa, 18 estaban vivas sin evidencia de enfermedad y una paciente fue perdida de vista a los 181 meses posmastectomía, sin evidencia de enfermedad. Las pacientes que fallecieron por causa diferente del cáncer de mama fueron consideradas como censuradas a partir del fallecimiento, en el análisis estadístico de la tasa acumulada de supervivencia.

Las tasas de supervivencia fueron calculadas usando el método actuarial de Kaplan Meier. El análisis univariante comparando las tasas de supervivencia entre los subgrupos de pacientes fue realizado usando la prueba de log-rank 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). En la evaluación de las variables discretas se utilizó la prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado. Se consideró un valor p menor de 0,05 como estadísticamente significativo. Todos los análisis fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 6,1.

RESULTADOS

POBLACIÓN DE PACIENTES

La edad media fue $48,4 \pm 11,1$ años (límites: 28 a 70). El grupo etáreo mayormente afectado fue el de mayores o iguales a 45 años (59,5%). El 49,6% de las pacientes fue posmenopáusica y 51,4% premenopáusica. Ninguna de las pacientes tuvo antecedentes familiares de cáncer de mama. El diámetro tumoral promedio fue $4,6 \pm 1,9$ cm (límites: 0,1 a 10 cm). El 10,8% de las pacientes estuvo en estadio clínico I y 89,2% en estadio clínico II. Fueron sometidas a mastectomía radical clásica 75,6% de las pacientes y a mastectomía radical modificada 24,4%. El 18,9% tuvo receptores estrogénicos positivos (RE+) y 81,1% receptores estrogénicos negativos (RE-).

Tabla 1. Comparación de factores con relación al estado del receptor estrogénico

Factor	RE+ n = 7%	RE- n = 30%	p*
• Edad, años (x ± DE)	54,3 ± 12,9	47 ± 10,4	ns
• Estado menopáusico			
- Premenopáusico	2 (28,5%)	17 (56,7%)	ns
- Posmenopáusico	5 (71,5%)	13 (43,3%)	
• Tumor (T), cm			
- T ₁ ≤ 2	1 (14,2%)	3 (10,0%)	ns
- 2 < T ₂ ≤ 5	4 (57,1%)	20 (66,6%)	
- T ₃ > 5	2 (28,7%)	7 (23,4%)	
• Estadio clínico (UICC)			
- I	1 (14,2%)	3 (10,0%)	ns
- II	6 (85,8%)	27 (90,0%)	
• Tipo histológico			
- Ca ductal infiltrante	7 (100,0%)	26 (86,6%)	ns
- Otros	0 (0,0%)	4 (13,4%)	
• Grado histológico			
- G ₁ - G ₂	3 (42,8%)	9 (30,0%)	ns
- G ₃ - G ₄	4 (57,2%)	21 (70,0%)	
• Grado nuclear			
- G ₁ - G ₂	(42,8%)	9 (30,0%)	ns
- G ₃ - G ₄	(57,2%)	21 (70,0%)	
• Índice mitótico			
- ≤ 10	6 (85,8%)	20 (66,6%)	ns
- > 10	1 (14,2%)	10 (33,4%)	
• Fibrosis peritumoral			
- Presente	3 (42,8%)	3 (10,0%)	0,034
- Ausente	4 (57,2%)	27 (90,0%)	
• Tipo de mastectomía			
- Radical clásica	6 (85,8%)	22 (73,3%)	ns
- Radical modificada	1 (14,2%)	8 (26,7%)	

*Prueba t de Student y χ^2 o prueba exacta de Fisher, según es apropiado. ns: diferencia p > 0,05



ANÁLISIS COMPARATIVO DE PACIENTES RE+ Y RE-

Los grupos de pacientes con cáncer de mama y axila negativa RE+ y RE- fueron homogéneos con respecto a la edad, estado menopáusico, tumor primario, estadio clínico UICC, tipo histológico, grado histológico y nuclear, índice mitótico y tipo de mastectomía; y solo fueron estadísticamente diferentes con relación a la fibrosis peritumoral ($p = 0,034$) Tabla 1.

ANÁLISIS UNIVARIANTE

La Tabla 2 resume los factores clínicos, histológicos y operatorios de las 30 pacientes que presentaron tumores con receptores de estrógeno negativos. En el análisis univariado, usando la prueba de log-rank, sólo estuvo significativamente relacionado con la

sobrevida quinquenal el tipo de mastectomía ($p = 0,046$). Así, las pacientes con RE- sometidas a mastectomía radical clásica tuvieron mayor sobrevida que aquellas que fueron sometidas a mastectomía radical modificada. Otras variables analizadas, como edad, estado menopáusico, tumor, estadio clínico, tipo histológico, grado histológico y nuclear, índice mitótico y fibrosis peritumoral, no fueron estadísticamente significativas.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Según el modelo de regresión logística de Cox, los factores que estuvieron relacionados significativamente con la sobrevida a cinco años en las pacientes que presentaron tumores con receptores de estrógeno negativos fueron: el grado histológico ($p = 0,0361$), grado nuclear ($p = 0,0361$) e índice mitótico ($p = 0,0239$). Así, las pacientes que tuvieron en la histología bien o moderado grado de diferenciación celular y nuclear, así como bajo índice mitótico, presentaron mayor sobrevida a cinco años, en comparación con aquellas que tuvieron un pobre e indiferenciado grado histológico, un pobre grado nuclear y un alto índice mitótico (10 mitosis) (Tabla 3).

TASAS DE SOBREVIDA

Las tasas de sobrevida a cinco años en las pacientes con cáncer de mama con axila negativa y RE+ fue 100% y en aquellas con RE- fue 65%, respectivamente ($p = NS$) Figura 1. La sobrevida en la serie total fue 71% (Figura 2).

Tabla 2. Sobrevida a 5 años de pacientes con estado de receptor estrogénico negativo (RE-) según factores pronósticos

• Edad			
– ≤ 45	13 (43,3%)	69	
– > 45	17 (56,7%)	62	ns
• Estado menopáusico			
– Pre	17 (56,7%)	58	
– Post	13 (43,3%)	76	ns
• Tumor (T)			
– T ₁	3 (10,0%)	100	
– T ₂	20 (66,6%)	65	
– T ₃	7 (23,4%)	57	ns
• Estadio clínico (UICC)			
– I	3 (10,0%)	100	
– II	27 (90,0%)	63	ns
• Tipo histológico			
– C. ductal infiltrante	26 (86,6%)	64	
– Otros	4 (13,4%)	75	ns
• Grado histológico			
– G ₁ -G ₂	9 (30,0%)	100	
– G ₃ -G ₄	21 (70,0%)	55	ns
• Índice mitótico			
– ≤ 10	20 (66,6%)	75	
– > 10	10 (33,4%)	45	ns
• Fibrosis peritumoral			
– Presente	3 (10,0%)	100	
– Ausente	27 (90,0%)	61	ns
• Tipo de mastectomía			
– Radical clásica	22 (73,3%)	77	
– Radical modificada	8 (26,7%)	29	0,046

NS denota $p > 0,05$

Tabla 3. Análisis multivariante de la sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer de mama, axila negativa y RE

Factor RE- (n= 30)	
• Edad	0,1840
• Estado menopáusico	0,1952
• Tumor	0,1351
• Estadio clínico	0,9859
• Tipo histológico	0,1920
• Grado histológico	0,0361 *
• Grado nuclear	0,0361 *
• Índice mitótico	0,0239 *
• Fibrosis peritumoral	0,9555
• Tipo de mastectomía	0,5936

* $p < 0,05$

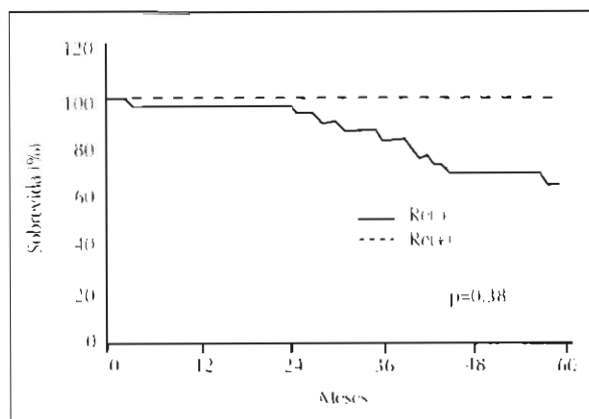


Figura 1. Curvas de supervivencia según el estado del receptor estrogénico (Re)

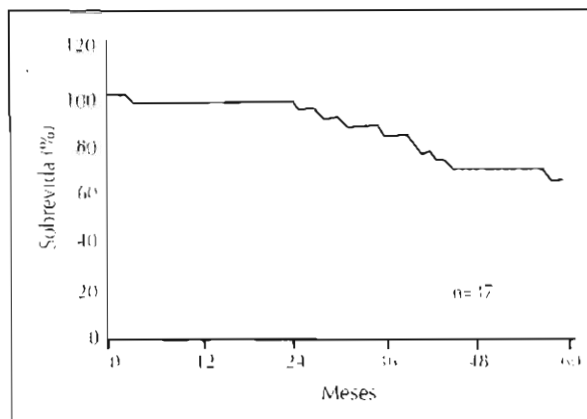


Figura 2. Curva de supervivencia en la serie total

DISCUSIÓN

En el análisis comparativo, las mujeres con cáncer de mama y axila negativa con RE- tuvieron mayor frecuencia de ausencia de fibrosis peritumoral, en comparación con aquellas que presentaron RE+. Crowe y col.²⁴ y Nomura y col.²⁵, en análisis comparativos de pacientes con cáncer de mama y axila negativa, encuentran que las pacientes con RE- se relacionan significativamente con pacientes jóvenes, estado premenopáusico y mayor diámetro tumoral; así mismo, las pacientes con RE+ se relacionan significativamente con pacientes adultas, estado posmenopáusico y con un diámetro tumoral menor o igual de 3 cm.

En el análisis univariante de las pacientes cuyos tumores presentaron receptores de estrógenos negativos, el tipo de mastectomía tuvo significado estadístico en la supervivencia a cinco años. Sin embargo, en el análisis multivariante de este mismo grupo de pacientes, cuando se tuvo en cuenta todos los factores evaluados, los únicos factores que estuvieron relacionados con la supervivencia a cinco años fueron solamente el grado histológico, el grado nuclear y el índice mitótico. 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 multivariada del cáncer de mama, las conclusiones resultantes de simples tabulaciones cruzadas y del análisis estadístico por Chi-cuadrado deberían ser analizadas con cautela²⁶.

En contraste con el presente estudio, Nomura y col.²⁵, en un análisis univariante entre la edad y el estado del receptor estrogénico en pacientes con cáncer de mama y axila negativa, encuentran que las pacientes en edad avanzada presentan tumores con mayor positividad de los receptores estrogénicos que las pacientes jóvenes. Existen controversias en cuanto a la influencia de la edad en el pronóstico del carcinoma mamario. Nosotros encontramos que la edad de las pacientes con cáncer de mama con axila negativa y RE- no fue un factor pronóstico estadísticamente relacionado con la mortalidad, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Acorde con nuestros hallazgos, Crowe³ en un análisis multivariante observa que la edad por sí misma no proporciona información pronóstica y sugiere que no debe ser utilizada en forma aislada en la toma de decisiones en pacientes con cáncer de mama y axila negativa.

En nuestra serie, no se encontró que el estado menopáusico proporcionara valor pronóstico en la supervivencia de las pacientes con RE-, tanto en el análisis univariante como multivariante. Sin embargo, Viladiu y col.¹ refieren que el estado menopáusico se correlaciona con la respuesta al tratamiento hormonal. Así, las pacientes posmenopáusicas tienen una mayor probabilidad de respuesta a la hormonoterapia, lo que refleja el aumento de la frecuencia de tumores con receptores de estrógeno positivos a medida que aumenta la edad. Fisher y col.²⁷ señalan que el diámetro tumoral tiene acción independiente como indicador pronós-



tico, y de esta manera, al incrementarse el diámetro tumoral disminuye la supervivencia a largo plazo de las pacientes con carcinoma de mama y ganglios axilares negativos. Asimismo, Crowe y col.²⁴ refieren que las pacientes cuyos tumores tienen receptores de estrógeno negativos tienden a tener tumores de mayor diámetro que las pacientes con tumores y receptores de estrógeno positivos. Esto probablemente está asociado a la presencia de necrosis y agresividad en los tumores de mayor diámetro⁴⁸. En nuestro estudio no encontramos significado estadístico entre el estado del receptor estrogénico y el tamaño tumoral, tanto en el análisis univariante como multivariante.

Algunos autores¹⁻¹⁶ 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 patológico como factor pronóstico, en ausencia de compromiso axilar y de RE. La desventaja de la clasificación clínica del 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 dimensión del tumor, o que la condición clínica de la axila (positiva o negativa) es insegura y sujeta a errores, que fluctúan entre 25 y 40% según la pericia del examinador. Asimismo, la clasificación TNM es una estimación estática de la extensión de la enfermedad, que no considera la velocidad de crecimiento del tumor. Por estos puntos debatibles, algunos investigadores^{2,29-30} prefieren una clasificación histológica, la cual emplean para la catalogación final y la información obtenida del examen de la pieza operatoria, tal como se procedió en el presente estudio.

Actualmente el descubrimiento de un número de alteraciones específicas genéticas y bioquímicas en las pacientes con cáncer de mama y axila negativa han llevado a la era molecular de factores pronósticos; y algunos de estos cambios moleculares son determinantes de características biológicas de malignidad, por ejemplo, proliferación irregular, invasión y metástasis, los cuales podrán proporcionar una mejor determinación del riesgo de recurrencia que los factores pronósticos convencionales. Por ejemplo, la amplificación y expresión de oncogenes ha mostrado ser un marcador del incremento del

riesgo de recurrencia después de la terapia locorregional del carcinoma de mama, esperando un mejor entendimiento de la base molecular de la regulación del crecimiento del cáncer de mama que permita una mejor identificación de pacientes, quienes deberían recibir terapia sistémica apropiada⁴¹.

McGuire y col.⁴¹ 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, mucinoso) y la supervivencia es más favorable entre las pacientes con carcinoma ductal infiltrante que en las que presentan el tipo lobulillar infiltrante. Nomura y col.²⁵ encuentran similares resultados en pacientes con cáncer de mama y axila negativa RE-. No obstante, en la presente serie el tipo histológico no fue un factor pronóstico en el análisis estadístico. Así mismo, Martín y col.³² señalan que los carcinomas lobulillares infiltrantes se relacionan con los receptores estrogénicos positivos en un 80%, mientras que el carcinoma ductal infiltrante en un 59%; sin embargo, Smith y col.³³ encuentran menos respuesta en los carcinomas lobulillares infiltrantes que los carcinomas ductales infiltrantes a la terapia endocrina.

En nuestro análisis multivariante se encontró que el pronóstico tuvo relación significativa con el grado histológico y nuclear del tumor en las pacientes con carcinoma de mama y ganglios axilares negativos cuyos tumores presentaron receptores de estrógeno negativos. Los tumores muy diferenciados se comportan de manera 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 y receptores de estrógeno negativos cuyos tumores son bien diferenciados nuclear e histológicamente^{4,34}.

La actividad proliferativa de las células tumorales tiene valor pronóstico en las pacientes con carcinoma de mama con ganglios axilares negativos y receptores de estrógeno negativos; es decir que, los tumores que proliferan rápidamente están asociados con una mayor agresividad^{9,35}. En el presente estudio se encontró que el índice mitótico tuvo valor pronóstico en el análisis multivariante; así, las pacientes con receptores de estrógeno negativos que tuvieron menor actividad proliferativa de las células tumorales presen-



taron mejor sobrevida a los cinco años. Esto se debió a que las pacientes con tumores RE- y bajo índice mitótico presentaron mayor frecuencia de neoplasias bien diferenciadas nuclear e histológicamente.

El contorno de los tumores mamarios de las pacientes con axila negativa pueden 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^{1,36}. En nuestra serie de pacientes con cáncer de mama y axila negativa y RE- no hubo asociación entre la fibrosis peritumoral y la sobrevida quinquenal.

En el presente estudio, en el análisis univariante el tipo de mastectomía tuvo diferencia significativa en el pronóstico; y así, las pacientes con receptores de estrógenos negativos sometidas a mastectomía radical clásica presentaron mejor sobrevida a los cinco años, comparada con las pacientes con receptores de estrógenos negativos sometidas a mastectomía radical modificada. Esto probablemente se debió a que las pacientes tratadas con mastectomía radical clásica presentaron con mayor frecuencia neoplasias con grado bajo de diferenciación nuclear e histológica, en relación con aquellas sometidas a mastectomía Patey. Rosen y col.³⁷, en una serie de pacientes con carcinoma de mama y ganglios axilares negativos sometidas a mastectomía sin tratamiento adyuvante, identificaron características tumorales desfavorables, que incluyeron un tumor de mayor diámetro, alta fracción proliferativa y la ausencia de receptores de estrógeno y progesterona.

En las pacientes con carcinoma de mama y ganglios axilares negativos, el valor en la determinación del estado del receptor estrogénico es controversial. Las grandes series de Fisher y col.²⁹ y McGuire y col.³⁸ muestran que el estado del receptor estrogénico es un factor pronóstico altamente significativo en la sobrevida de las pacientes con carcinoma de mama y ganglios axilares negativos. La mayoría de los investigadores^{27,29,37,38} considera a la negatividad del receptor estrogénico como un factor de peor pronóstico, lo cual les permite recomendar la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama y axila negativa. Sin embargo, los trabajos sobre el estado del receptor estrogénico representan un ejemplo

Tabla 4. Sobrevida a cinco años posmastectomía en pacientes con cáncer de mama con axila negativa según el estado del receptor estrogénico.

Autor	RE +		RE -	
	N	Sobrevida	N	Sobrevida
• Fisher (29)	525	92	300	82
• McGuire (38)	1422	84	606	65
• Morrison (40)	250	89	107	82
• Presente serie	7	100	30	65

clásico de la diferencia entre la significancia estadística y el criterio clínico. Petrek³⁹ indica que a pesar de una diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$) en el pronóstico entre las pacientes con cáncer de mama y axila negativa con RE+ y RE-, a cinco años de observación, esta diferencia significativa es sólo del 8% al 9%. En la presente serie no hubo diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida a cinco años entre las pacientes con carcinoma de mama con ganglios axilares negativos en relación al estado del receptor estrogénico. No obstante, hay que tener en cuenta que el menor número de pacientes cuyos tumores presentaron receptores de estrógeno positivos impidió evaluar el real impacto de este parámetro en la sobrevida.

En nuestra serie total, la tasa de sobrevida a cinco años en pacientes con carcinoma de mama y ganglios axilares negativos con receptores de estrógeno positivo fue de 100% y con receptores de estrógenos negativos 65%, las cuales son similares a las indicadas por otros autores (Figura 2, Tabla 4). La sobrevida en la serie total fue 71%, comparativamente inferior a la indicada por otros autores (Tabla 5).

En el presente estudio, de las pacientes con carcinoma de mama y ganglios axilares negativos con recep-

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

Autor	Nº Ptes.	Sobrevida %
• Fischer (27)	261	82
• Deus (41)	79	90
• Cáceres (42)	300	88.3
• Presente serie	37	71



tores de estrógeno negativos, los únicos factores evaluados que estuvieron estadísticamente relacionados con la supervivencia a largo plazo en el análisis multivariado fueron el grado histológico, grado nuclear y el índice mitótico, parámetros que deben ser tomados en consideración en la estratificación de pacientes para un tratamiento adyuvante.

AGRADECIMIENTOS

A Nelly Rocío Zevallos Fernández, Bióloga del Servicio de Inmunohistoquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; Jovita Orihuela Acevedo, Tecnóloga del Departamento de Patología del Hospital Belén de Trujillo; a los Médicos Ginecologistas del Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Belén de Trujillo; y a Gery Representaciones, Zymed Laboratories Inc. Lima. A todos ellos, se les agradece por su colaboración en la elaboración de este trabajo de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Viladiu P, Beltrán M. Factores de predicción de la respuesta y factores pronósticos de la supervivencia en el cáncer de mama. En: González M. Factores pronósticos en Oncología. New York: Ed Interamericana Mc Graw-Hill, 1994: 234-48.
- Copeland III EM, Bland KI. Mama. En: Sabiston DC. Principios de Cirugía. México: Ed Interamericana Mc Graw-Hill; 1991: 289-327.
- Crove J, Gordon N, Shenk R, Zollinger R, Brumberg D, Shuck J. Age does not predict breast cancer outcome. Arch Surg 1994; 129: 483-8.
- Huseby R, Ownby H, Frederick J, Brooks S, Russo J, Brennan M. Node negative breast cancer treated by modified radical mastectomy without adjuvant therapies: variables associated with disease recurrence and survivorship. J Clin Oncol 1988; 6: 83-8.
- Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63:181-7.
- Ravdin P, De Laurentiis M, Vendely T, Clark G. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1771-5.
- Shek J, Godolphin W. Model for breast cancer survival: relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration, and tumor necrosis. Cancer Res 1988; 48: 5565-9.
- Rosen P, Groshen S, Saigo P, Kinne D, y Helman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7: 355-66.
- Sigurdsson H, Baldeitorp B, Borg A, Dalberg M, Femö M, Killander D, et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. N Engl J Med 1990; 332: 1045-53.
- Rosen P, Groshen S. Factores que influyen en la supervivencia y el pronóstico del carcinoma mamario incipiente (T1N0M0-T1N1M0). Clin Quir Nort Am 1990; 4: 945-70.
- Martin Mg, Welling R, Strobel S. Infiltrating lobular carcinoma of the breast treated with segmental and modified radical mastectomy. J Surg Oncol 1989; 41: 117-20.
- Parl F, Schmidt B, Dupont W, Wagner R. Prognostic significance of estrogen receptor status in breast cancer in relation to tumor stage, axillary node metastasis, and histopathology. Cancer 1984; 54: 2237-42.
- NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 1991; 265: 391-5.
- Lichter A, Lippman M, Dantorth D, D' Angelo T, Steilberg S, De Moss E, y col. 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.
- Fisher B, Wickerham D, 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.
- Rush B. Mamas. En: Schwartz SI. Principios de Cirugía. México: Ed Interamericana Mc Graw-Hill; 1991: 482-509.
- Hartmann L, Marschke R, Schaïd D, Ingle J. Systemic adjuvant therapy in women with resected node-negative breast cancer. Mayo Clin Proc 1991; 66: 805-13.
- The Ludwig Breast Cancer Study Group. Prolonged disease-free survival after one course perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. N Engl J Med 1989; 320: 491-6.
- International Union Against Cancer. TNM-Classification of Malignant Tumours. New York: Wiley-Liss, Inc; 1997: 123-30.
- Cáceres E. Mamas. En: Romero R. Tratado de Cirugía. 2da ed. México: Ed Interamericana Mc Graw-Hill, 1993: 1987-2013.
- Esteban J, Kandalaï P, Mehta P. Improvement of the quantification of estrogen and progesterone receptors in paraffin embedded tumors by image analysis. Am J Clin Pathol 1993; 99: 32-8.
- Mc Carthy K Jr, Miller I, Cox I, Konrath J, Mc Carthy K Sr. Estrogen receptor analysis: correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal anti-receptor antibodies. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 716-21.
- Mathews D, Farewell V. Estadística Médica: Aplicación e Interpretación. 2da ed. Barcelona: Salvat S. A.; 1990: 71-82.
- Crove J, Gordon N, Hubay C, Shenk R, Zollinger R, Brumberg D, et al. Estrogen receptor determination and long-term survival of patients with carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1991; 173: 273-8.
- Nomura Y, Miura Sh, Koyama H, Enomoto K, Kasumi F, Yamamoto H, et al. Relative effect of steroid hormone receptors on the prognosis of patients with operable breast cancer. Cancer 1992; 69: 153-64.
- Sánchez H, García I. Estudio de identificación de factores pronósticos. Un enfoque estadístico. En: González M. Factores pronósticos en oncología. New York: Interamericana Mc Graw-Hill; 1994: 22-54.
- Fisher E, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Cancer 1993; 71: 2141-50.
- Alghanem A, Hussain S. The effect of tumor size and axillary lymph node metastasis on estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. J Surg Oncol 1986; 31: 218-21.
- Fisher B, Redmond C, Fisher E. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol, B-06. J Clin Oncol 1988; 6: 1076-87.
- Mc Guire W, Clark G. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. N Engl J Med 1992; 326: 1756-61.
- Dhingra K, Hortobagyi G. Critical evaluation of prognostic factors. Semin Oncol 1996; 23: 436-45.
- Martin M, Welling R, Strobel S. Infiltrating lobular carcinoma of the breast treated with segmental and modified radical mastectomy. J Surg Oncol 1989; 41: 117-20.
- Smith D, Howell A, Wagstaff J. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: response to endocrine therapy and survival. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23: 979-82.
- Nixon A, Schnitt S, Gelman R, Gage I, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. Cancer 1996; 78: 1426-31.
- Gaffney E, Venz W, Hutchinson G, Biggs P, Nelson K. Relationship of standardized mitotic indices to other prognostic factors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 1996; 120: 473-7.
- Monti J, Alvarez E, Alvarado J, Benitez A, Carbone O, Alvarez A. Anatomía patológica, histotipo, citotipo y factores pronósticos. En: Alvarez E. Cáncer de mama. Argentina: Ed. El Ateneo; 1987: 194-212.
- Rosen P, Groshen S, Saigo P, Kinne D, Helman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1 N0M0) and stage II (T1N1 M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7: 355-66.
- McGuire W, Clark G, Dressler L. Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer. NCI Monogr 1986; 1: 19-23.
- Petrek J. Cáncer mamario. Clin Obstet Ginecol 1994; 4: 885-906.
- Morrison J, Kelly K, Grieve R, Howell A, Monypenny I, Walker R, et al. West Midlands oncology association trial of adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst Monog 1992; 11: 85-8.
- Deus J, Ramírez 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.
- 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 1990; 6: 207-17.