

# Factores de pronóstico en cáncer de mama

Gabino Hurtado Estrada, Ernesto Sánchez Forgach, Hernando Miranda Hernández, José Noé Mares Corona, Efraín Medina Villaseñor, Bruno Iván Grifaldo Maldonado, Juan Francisco González Parra

*Servicio de tumores mamarios, Hospital General de México, OD*

## Resumen

Entre la población femenina, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por esta enfermedad. Existen algunos motivos que se pueden pronosticar y hay otros que no han demostrado su eficacia clínica. Es importante distinguir entre los factores pronósticos y los predictivos. Los primeros implican la asociación con un periodo libre de enfermedad, en tanto que los segundos se asocian con la respuesta a una terapéutica empleada. Entre dichos factores se encuentra la clasificación, que es esencial en la evaluación del tumor y en la determinación del tipo de tratamiento, la afección ganglionar y el tamaño macroscópico de las lesiones, porque existe una relación directa entre tamaño tumoral con la probabilidad de metástasis ganglionares axilares y supervivencia; el tipo histológico, es importante debido a que algunos son más agresivos que otros. Los receptores de estrógeno y de progesterona están muy relacionados con la respuesta del tumor al régimen hormonal, el grado de diferenciación y la invasión del estroma infieren la agresividad del tumor, en tanto que la invasión vascular y la cinética celular se relacionan con mal pronóstico.

Palabras clave: cáncer de mama, factores de pronóstico

## Summary

*The breast cancer is the first cause of death for cancer in the feminine population. Clearly established factors presage exist but others that have not demonstrated their clinical effectiveness clearly. It is important to distinguish between factors presage and predictives, the first ones imply the association with a period free of illness, as long as the seconds they associate with the answer to a therapy employee. Among this factors is the stage; that it is essential in the evaluation of the tumor and in the determination of the treatment type, the lymphatic nodule affection and the size of the lesions they are of the most important, because a direct relationship exists among tumor size with the probability of axillary lymphatic node invasion and survival, the tissue type, is important because some are but aggressive that an other. The estrogen receivers and of progesterone they are perfectly related with the answer of the tumor to the hormonal therapy, the differentiation degree as well as the invasion of the estroma infers the aggressiveness of the tumor, as long as that the vascular invasion and the cellular kinetics associate with bad presage.*

Key words: breast cancer, prognostic factors

## Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno que más frecuente se presenta en la población femenina mexicana. Su incremento en las estadísticas es cada vez más parecido al de los países del primer mundo.<sup>1</sup>

El objetivo del presente estudio es revisar los factores de pronóstico más importantes y los que mayor influencia tienen en el tratamiento del cáncer de mama, ya que pueden ser utilizados para hacer una clasificación de los que tienen mejor y peor pronóstico.

La identificación de nuevos indicadores, de uso clínico y de respuesta al tratamiento, se ha convertido en un área de investigación muy activa, pero por desgracia los estudios sólo

han aportado, en algunas ocasiones, resultados contradictorios y confusión clínica. No obstante, sirven para estimar el pronóstico o la historia natural de la enfermedad y para predecir la respuesta a un esquema particular.<sup>2</sup>

Cuando se plantea un tratamiento adyuvante, es necesario tener en cuenta la afección ganglionar, tamaño tumoral, tipo y grado histológico y receptores hormonales, ya que son características que tienen eficacia pronóstica y predictiva. El resto de los marcadores aún requiere validación estadística y como biomarcadores, ya que no han sido estudiados del todo para demostrar sus efectos.

Puede distinguirse entre factores pronósticos y predictivos. Un biomarcador pronóstico implica una asociación con un intervalo libre de enfermedad o con una supervivencia media en ausencia de un manejo sistémico, en tanto que uno predictivo conlleva una asociación con respuesta o falta de

**Correspondencia:** Hospital General de México. Servicio de Oncología. Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México DF

respuesta a un tratamiento en particular.<sup>3</sup>

En 1999, en la Conferencia Consenso del Instituto Nacional de Salud de Norteamérica, auspiciada por el Colegio de Patólogos Estadounidenses, se revisaron los factores pronósticos y predictivos del cáncer mamario y los categorizaron en tres grupos o niveles basados en la fortaleza de la evidencia de los datos publicados:

- Categoría I. Factores bien respaldados en la literatura: tamaño tumoral, estado ganglionar, tipo histológico, grado histológico, recuento del número de mitosis y estado de los receptores hormonales.

- Categoría II. Factores que se han estudiado, pero que precisan una validación estadística más rigurosa: HER-2, p 53, invasión vascular y marcadores de proliferación.

- Categoría III. Factores que no han sido del todo estudiados o que no han demostrado su valor pronóstico / predictivo como ploidia, catepsina D y angiogénesis, entre otros.<sup>4</sup>

### Clasificación

La clasificación es esencial en la evaluación del tumor y en la determinación del tipo de tratamiento; puede ser clínico porque se basa en una combinación del examen clínico y radiológico o anatomopatológico, ya que requiere un examen exhaustivo de la pieza, desde el tumor primario hasta los ganglios axilares, para confirmar la presencia del tumor y el tamaño de la lesión.<sup>5,6</sup>

Los estadios clínicos y patológicos no siempre se correlacionan y el mejor ejemplo es el carcinoma inflamatorio, donde los cambios no reflejan invasión linfática dérmica.

El sistema de clasificación del cáncer de mama, basado en una evaluación meticulosa del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M), fue propuesta por primera vez en 1954 por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y ha sido revisada varias veces desde su implantación hasta su última modificación en enero del 2003 por el AJCC.

### Afección ganglionar

El número de ganglios axilares positivos es muy importante para determinar los factores pronósticos en casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, recidiva, velocidad de la misma y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos. Sin evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los cinco años, es del 87%; y en presencia de algún ganglio positivo disminuye al 75%, el 64.5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 34.5% con cuatro o más.<sup>7</sup> De esta forma, la presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente el pronóstico. Se ha publicado que las micrometástasis, sólo identificadas en secciones microscópicas seriadas (más en Estados Unidos) han

sugerido que las pacientes con metástasis ganglionares axilares inferiores a 0.2 cm tienen cifras de supervivencia comparables a las de las mujeres sin metástasis ganglionares.

Una investigación prospectiva del Grupo de Estudio Internacional del Cáncer de Mama, señaló que los cortes seriados de adenopatías axilares homolaterales consideradas libres de enfermedad después de un examen histológico sistemático revelaron micrometástasis en un rango de entre el 9% y el 20% de las pacientes que tuvieron peor supervivencia libre de enfermedad y global después de cinco años, que aquellas cuyos ganglios se mantuvieron negativos después de los cortes seriados.

Las micrometástasis se correlacionan también con invasión vascular peritumoral y tamaño del tumor; con invasión vascular y tamaño mayor de 2 cm y es más probable que tengan micrometástasis. Las técnicas de inmunotinción han sido útiles para detectar metástasis ganglionares, poco localizadas en los cortes sistemáticos con las técnicas habituales. Los métodos inmunohistoquímicos para el diagnóstico de metástasis ocultas mostraron más recurrencia y peores cifras de supervivencia para las mujeres con carcinoma ductal infiltrante, que se convertían en ganglio-positivas como resultado de los estudios especiales.<sup>8</sup>

Las metástasis en ganglios supraclaviculares y de la cadena mamaria interna tienen un menor índice de persistencia. La supervivencia a cinco años de las pacientes con metástasis en los ganglios axilares o en la cadena mamaria interna era del 56% y 52% para cada una y del 24% para ambas regiones afectadas. Las metástasis a los ganglios supraclaviculares es de pronóstico ominoso, ya que son por lo general alcanzados después de la invasión de los axilares o de los de la mamaria interna.<sup>8</sup>

### Tamaño tumoral

El tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes es uno de los factores pronósticos más importantes y junto con la afección ganglionar constituyen dos de los tres criterios utilizados para la clasificación. Existe una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares; las metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm o menos de diámetro, comparado con el 78% en los que tiene más de 10 cm. Un tumor de máximo 2 cm de diámetro tiene un pronóstico y una supervivencia mejor si se compara con tumores más grandes. Por tanto, la indicación del tamaño debe ser obligatoria en los informes anatomopatológicos de patología quirúrgica mamaria.<sup>9,10</sup>

### Tipo tumoral

Los carcinomas de mama han sido divididos en dos tipos de pronóstico: favorable y desfavorable. El tipo de tumor no in-

fluye en la clasificación. Ciertos tipos de carcinoma de mama -medular, tubular, mucinoso (coloide) y carcinoma adenoide quístico - son de bajo grado con mínima frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con relativo buen pronóstico. Los carcinomas poco diferenciados (anillo de sello, carcinoma inflamatorio) así como los carcinosarcomas son considerados como neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio, con una supervivencia a cinco años de sólo el 11%.<sup>11</sup>

### Grado tumoral

El grado tumoral es otro indicador pronóstico importante, aunque no sea utilizado como parámetro en la clasificación del tumor. En 1950, Bloom propuso un método que valoraba tres factores: 1) el grado de formación de túbulos, 2) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3) hiper cromasia nuclear y actividad mitótica. Los tumores fueron clasificados como de bajo, moderado o alto grado de malignidad. Años más tarde, Bloom y Richardson modificaron el sistema de graduación a cada uno de los tres factores antes señalados y se les asignó una valoración de uno a tres, que correspondía a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Una calificación de tres a cinco marcaba a los carcinomas como un tumor de grado I (bien diferenciado); seis o siete, como grado II (algo diferenciado); y ocho o nueve como grado III (poco diferenciado).<sup>12</sup>

Más tarde, Elston en un intento de mejorar el aspecto objetivo del sistema de graduación, propuso una modificación del método de Bloom y Richardson y señaló que la graduación sólo se podía realizar en carcinomas ductales infiltrantes y no en los tipos especiales (carcinoma coloide, medular, etc).

Para finalizar, Helpap propuso una modificación del método de Bloom y Richardson para incluir datos nucleolares: frecuencia, tamaño, número y localización.

El sistema de graduación se encuentra en un proceso evolutivo y no se ha llegado todavía al sistema ideal. Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los de alto grado.

### El índice pronóstico de Nottingham (NPI)

Está basado en el tamaño del tumor, grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos. La fórmula para obtener este índice es la siguiente:

$NPI = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos}^{1,2,3} + \text{grado tumoral}^{1,2,3}$

El valor más inferior del NPI tiene el mejor pronóstico.<sup>15</sup>

### Invasión estromal

La presencia de invasión estromal, es el más importante factor pronóstico ya que el carcinoma *in situ* o no invasivo es

casi siempre sanado por mastectomía. La identificación de la invasión, cuando se contempla la conservación de la mama, es de suprema importancia tanto como la determinación de la extensión de la enfermedad *in situ*, dentro y fuera del componente invasivo.

### Invasión vascular

La invasión linfática y vascular peritumoral tiene valor predictivo sobre recurrencia local precoz y metástasis distantes e indica una mayor probabilidad de fracaso terapéutico.

Para disminuir la variación interobservador y confirmar este hallazgo, se han utilizado técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex europeus, CD 31 o CD 34, que tiñen las paredes vasculares.<sup>16</sup>

### Cinética celular

El análisis de la cinética celular tiene la ventaja de ser cuantificable, objetivo, independiente del estado de los ganglios axilares y aplicable a las pacientes ganglio-negativas.

Esta característica puede ser evaluada por medio del índice de marcaje con timidina (IMT) o por análisis del ADN por citometría de flujo. El IMT indica la proporción de células que están en la fase S dentro del tumor y por lo general, los carcinomas de bajo grado, tienen un IMT bajo, mientras que los carcinomas con IMT alto tienen elevado potencial para crecer y recidivar precozmente. El índice se correlaciona poco con el estadio clínico del tumor, inverso con el contenido de receptores estrogénicos, y es proporcional al grado histológico.

Las células en fase S pueden ser identificadas utilizando citometría de flujo. La fracción de la fase S (FFS) determinada por citometría, por lo general es considerada equivalente al IMT. Además de proporcionar el valor de la FFS, la citometría de flujo puede suministrar el índice de ADN, al comparar el contenido de ADN de las células tumorales con el de las células benignas.

La citometría de flujo se puede aplicar en tejido incluido en parafina para realizar estudios retrospectivos de material archivado. En comparación con el IMT, la citometría de flujo proporciona un análisis automatizado y más rápido de la cinética celular, además determina la ploidía del tumor.

La ploidía celular y la FFS pueden ayudar a seleccionar pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento sistémico; sin embargo, el periodo libre de enfermedad y la supervivencia de las mujeres no es muy diferente en base a la ploidía celular. Por tanto, la ploidía y la FFS por citometría de flujo parecen tener un dudoso significado clínico en mujeres ganglio-positivas.<sup>15</sup>

### Receptores hormonales

Con su introducción, en los años setenta, se buscó probar que los receptores de estrógenos (RE) podían ser un factor predictivo

para distinguir la subpoblación de cánceres de mama que se beneficiaría del tratamiento endocrino (ablación de ovarios, o de suprarrenales, o de ambos, o hipofisectomía en esa época). Con la introducción del tamoxifén, los tratamientos endocrinos ablativos fueron olvidados y los RE ocuparon un relevante papel como factores predictivos de respuesta al tamoxifén, toda vez que diez años después de la extirpación del tumor el valor pronóstico de los RE es poco relevante.

Aproximadamente del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45% al 55% de sus metástasis son receptores estrogénico-positivos (RE+). Se ha demostrado que los tumores RE positivos responden a la administración de esquema hormonal entre el 55% y el 60% y alrededor del 8% de las RE negativos tienen mejor respuesta a las quimioterapias citotóxicas. Los tumores mejor diferenciados son RE+ y tienen un mejor pronóstico.

Por otro lado, el 45% al 60% de los cánceres de mama primarios y metastásicos tienen receptores de progesterona (RP). La presencia de RE y RP aumenta la probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales entre el 55% y el 80% en pacientes con RE+ y la falta de RP está asociada con peor pronóstico. Hoy día, los RE y RP son considerados como indicadores pronósticos independientes e indispensables.<sup>16</sup>

### **Oncogén C-erbB-2 (her-2/neu o her 2)**

El c-erbB-2 es un oncogén del cromosoma 17 que codifica una proteína de membrana de 185 kD. Se informa amplificada en aproximadamente 30% de los carcinomas de mama y se concluye que es un factor pronóstico de la supervivencia total y del periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ganglios linfáticos positivos. Esta proteína ha sido asociada con un grado histológico pobre, extensión a ganglios axilares y número de ganglios afectados; además, la amplificación del oncogén HER-2 se correlaciona con la ausencia de receptores estrogénicos y de progesterona.<sup>19</sup>

Desde el descubrimiento del oncogén c-erbB2/HER-2/neu, a mitad de los ochenta, el interés en el cáncer de mama no ha decrecido. Primero, fue introducido como un potente factor de mal pronóstico, pero su valor como tal lo ha considerado un posible diana terapéutica. Lo anterior fomentó las investigaciones a la introducción del herceptin (anticuerpo humanizado contra la porción extracelular de la oncoproteína p185 HER-2/c-erbB2/neu), aunque, infortunadamente, sigue vigente la discusión sobre qué método es más apropiado, con qué anticuerpo se debe medir la proteína y cuál debe ser el punto de corte a partir del que se debe recomendar el tratamiento con herceptin.<sup>20,21</sup>

En algunos estudios se ha comprobado la relación patrón arquitectural, atipia nuclear, número de mitosis y grado histológico. Incluso si un tumor primario no expresa la pro-

teína CERB-2, las subsiguientes metástasis pueden expresar la proteína; por el contrario, si un tumor primario expresa la proteína, esta capacidad se mantiene en todas las metástasis del tumor.<sup>22,23,24</sup>

### **Catepsina D**

La catepsina D es producida y secretada por las células tumorales mamarias y en la actualidad es evaluado como indicador pronóstico. Su sobreexpresión parece estar asociada con una mayor agresividad tumoral y un intervalo libre de enfermedad acortado.

La relación de la catepsina D con la proteína c-erbB-2 y con la amplificación del oncogén c-myc fue estudiada por Brouillet y colaboradores, quienes determinaron que la catepsina D no se correlaciona con la expresión del oncogén HER-2, pero sí con la amplificación del oncogén c-myc.<sup>(25)</sup>

### **Ki 67**

El antígeno Ki 67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, por tanto cuanto mayor es su tamaño, más agresivo es el tumor. La positividad del Ki 67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos y se relaciona de forma inversa a la presencia de receptores hormonales.

### **P 53**

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 y se considera un regulador negativo del crecimiento celular. Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en neoplasias malignas y la del gen p53 se considera un factor de mal pronóstico porque determina pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia.

A través de la historia, los métodos bioquímicos tienden a ser desplazados por los inmunohistoquímicos. La disminución de tamaño de los especímenes tumorales, debido al diagnóstico precoz, amenaza con sacar de la carrera, de forma definitiva, a los métodos bioquímicos. La inmunohistoquímica revela que en grupos celulares se concentra la tinción y puede evitar falso positivos y negativos.<sup>26,27</sup>

El desarrollo previsible de la bioinformática, mediante los chips activados por la hibridación del DNA tumoral o de los DNA complementarios de los RNA mensajeros tumorales, vislumbra una nueva era en nuestro modo de entender los procedimientos de laboratorio clínico.<sup>28</sup> El futuro puede estar en una economía de costos que tome como punto de partida la combinación de metodologías basadas en la microscopía y en la bioinformática, que complementarían los métodos inmunohistoquímicos y los moleculares.

**Bibliografía**

- 1.- Registro Histopatológico de Neoplasias. Dirección General de Epidemiología. SSA. 2000.
- 2.- Bonadonna G Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1380-11397.
- 3.- Bonadonna G, The pathologist and the clinical oncologist: a new effective partnership in assessing tumor prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1999; 61: 585-598.
- 4.- Contesso G, Mouriessse H, Facteurs anatomo-pathologiques du prognostic des cancers du sein. *Path Biol* 1999; 38: 834-835.
- 5.- Page DL, Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol*, 2001; 35: 334-349.
- 6.- Carter CL, Allen C, Henson DE, Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 2002; 93: 181-187.
- 7.- Bettelheim R, Price KN, Gelber RD and colls., International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1999; 335: 1565-1568.
- 8.- Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG and colls, AI: Axillary micrometastases and macrometastases in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1997; 244: 839-842.
- 9.- Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H and colls., Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 92: 771-777.
- 10.- Donegan WL, Staging and primary treatment, in Donegan WL, Spratt JS (eds): Cancer of the Breast. Philadelphia, *WB Saunders*, 1998, 336-402.
- 11.- Rosen PP, Goshen S, Saigo PE and colls., A long-term follow-up of survival in Stage I (T1N0M0) and Stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 15: 355-366.
- 12.- Elston CW, Ellis IO, Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2001; 39: 403-410.
- 13.- Cutler SJ, Zipin C, Asire AJ, The prognostic significance of palpable lymph nodes in cancer of the breast. *Cancer* 1999; 23: 243-250.
- 14.- Davis BW, Gelber R, Goldhirsh A, and colls., Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 2002; 46: 1212-1218.
- 15.- Ellis IO, Elston CW, Blamey RW, The Nottingham prognosis index (NPI) a combination of multiple prognostic factors derived from the Nottingham Tenovus primary cancer study. *Mod Pathol* 2001; 21: 11A.
- 16.- Clark GM, McGuire WL, New biologic prognostic factors in breast cancer. *Oncology* 1999; 23: 49-54.
17. - Bussolati G, Gugliotta P, Morra I and colls., The immunohistochemical detection of lymph node metastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 74: 631-636.
18. - Fiabruè B, Slack N, Katrich D and colls, Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 2002; 240: 528-534.
- 19 - Guerin M, Barrois M, Terrier MJ and colls., Overexpression of either c-myc or c-erbB-2/neu protooncogènes in human breast carcinomas: correlation with poor prognosis. *Oncogène Res* 1998;13: 21-31.
- 20 - Berger MS, Locher GW, Saurer S and colls. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1998; 62: 1238-1243.
- 21 - Tsuda H, Hirohashi S, Shimamoto Y and colls., Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma: A retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 2000;75: 1794-1800.
22. - Tandon AK, Clark GM, Chamness GC and colls., HER-2/neu oncogène protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;13: 1120-1128.
- 23 - Slamon DJ, Clark GM, Wong SG and colls., Human breast cancer-correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogène. *Science* 1999; 271: 177-182.
24. - Brouillet JP, Theillet C, Maudelonde T and colls., Cathepsin D assay in primary breast cancer and lymph nodes: relationship with c-myc, c-erbB-2 and int-2 oncogène amplification and node invasiveness. *Eur J Cancer* 2000; 56: 437-441.
25. - Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW and colls., A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 145: 361-366.
26. - Huvos AG, Hutter RV, Berg JW, Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 2001; 273: 44-46.
- 27 - Ingle JN, Assessing the risk of recurrence in breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 329-331.
- 28 - Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR and colls., Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 2001; 83: 1049-1057.