

Sobrevida de pacientes con cáncer de mama etapa clínica IIIC (incluyendo sólo a pacientes con más de 10 ganglios positivos axilares) manejadas en el Hospital Luis Castelazo Ayala, IMSS

To assess survival in patients with breast cancer stage III c (Including just patients with ten or more positive axillary nodes). Treated at Hospital Castelazo Ayala, IMSS

Reyes-Martínez RL,¹ Mainero-Ratchelous FE,² Bernechea-Miranda A,³ Zaragoza-Contreras M,¹ Ramírez-Avila FJ,¹ Manriquez-Angulo R,¹ Roa-Marcial A.⁴

▷ RESUMEN

El número de ganglios axilares positivos es importante como factor pronóstico y se relaciona con la supervivencia, recidiva y fracaso del tratamiento.

Objetivo: Evaluar la supervivencia, en pacientes con cáncer de mama asociados a diez o más ganglios axilares positivos y correlacionarlo a la histología del ganglio primario.

Material y métodos: Se revisaron los archivos de patología del Hospital Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de enero de 1998 a diciembre de 2003, encontrándose 51 107 casos; de éstos 1 437 correspondían a carcinoma mamario, de los cuales 76 casos (5.28%) tenían 10 o más ganglios axilares positivos. Fueron divididos en dos grupos (grupo 1, de pacientes fallecidas y grupo 2, sobrevivientes). Se analizaron y correlacionaron las variables, tamaño tumoral, número de ganglios axilares, ruptura capsular, tipo histológico y grado de diferenciación.

Resultados: De 76 pacientes estudiadas 65.7% fallecieron (grupo 1) y 34.3% aun estaban vivos (grupo 2). El tipo histológico predominante fue el ductal infiltrante 63.2%, solo un caso fue bien diferenciado, hubo mayor porcentaje de carcinomas lobulillares infiltrantes en el

▷ ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of cancer death. The number of positive axillary nodes is important as a prognostic factor and is related to survival, recurrence and treatment failure.

Objective: To assess survival in patients with breast cancer associated with ten or more positive axillary nodes and to correlate with histology of the primary.

Material and methods: We reviewed the pathology files in the Hospital Luis Castelazo Ayala of Mexicanam Institute Social Security (IMSS) between, January 1998 and December 2003, 1.437 cases of breast carcinoma found and 76 cases of these (5.28%) had 10 or more positive axillary nodes. They were divided into two groups (group 1 includes patients that died and group 2 survivor patients). We analyzed and correlated, tumor size, number of axillary lymph nodes, capsular rupture, histologic type and degree of differentiation.

Results: Of the 76 patients studied, 65.7% died (group 1) and 34.3% died (group 2). The predominant histological type was infiltrating ductal 63.2%, only one case was a well-differentiated tumor, there was a higher percentage of infiltrating lobular carcinoma in group 2 (27% vs 12%). The average tumor size in group 1 was 3.2 cm and 2.9 cm for group 2. In group 1, there were more cases with 20 or more metastatic lymphnodes (40% vs 27%). The percentage of lymph node

1 Médico en adiestramiento, Servicio de Oncología Mamaria. Unidad Médica de Alta Especialidad Luis Castelazo Ayala. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF. 2 Jefe del Servicio de Oncología Mamaria. Unidad Médica de Alta Especialidad Luis Castelazo Ayala. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF. 3 Médico adscrito al

servicio de Oncología Mamaria. Unidad Médica de Alta Especialidad Luis Castelazo Ayala. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF. 4 Estudiante de medicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México.

grupo 2 (27% vs 12%). La media de tamaño tumoral del grupo 1 fue de 3.2 cm y de 2.9 cm para el grupo 2. En el grupo 1 hubo casos con 20 o más ganglios metastásicos (40% vs 27%). El porcentaje con ruptura capsular ganglionar fue similar en ambos grupos (78% vs 73%). El sitio más común de metástasis fue el pulmón seguido del sistema óseo.

Palabras clave: cáncer de mama, metástasis ganglionar axilar, Etapa IIIC, México.

capsular rupture was similar in both groups (78% vs 73%). The most common site of metastasis was the lung followed by bone.

Key words: breast cancer, axillary lymph node metastases, Stage IIIC, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

El carcinoma mamario actualmente es la neoplasia maligna invasora más común en la mujer mexicana.¹ Los factores pronósticos tradicionales refuerzan el concepto que los ganglios axilares metastásicos son un factor muy importante.²⁻¹¹

La presencia o ausencia de ganglios axilares metastásicos es uno de los factores pronósticos de más peso en la ocurrencia del carcinoma primario de mama.^{6,7,11}

La supervivencia de la enfermedad a cinco años de pacientes con ganglios negativos es 80%, o dicho de otra manera, 20% de este grupo de pacientes presentará recurrencia.¹¹

La evaluación rutinaria del producto de una disección ganglionar axilar involucra la identificación de por lo menos 15 a 20 ganglios axilares. La revisión realizada por Hilsenbeck y Ravdin, en 1998, refuerza el impacto que tiene el número de ganglios positivos para metástasis con la recurrencia y muerte por la enfermedad a 10 años; con 1 a 3 ganglios, 38% de recurrencia; 4 a 6 ganglios, 58%; y 10 o más ganglios, 75%.

La extensión de la invasión ganglionar también se asocia como factor de riesgo de gran importancia pronóstica, siendo de mal pronóstico cuando existe ruptura capsular e invasión al tejido periganglionar.¹⁰⁻¹²

El valor predictivo de las micrometástasis es aún tema de debate, sin embargo parece asociarse a mal pronóstico respecto a aquellos casos con ganglios negativos.¹²

▷ MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es observacional, retrospectivo y longitudinal en el cual se revisaron los archivos de patología del Hospital Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano

del Seguro Social, de enero de 1998 a diciembre de 2003, encontrándose 51 107 estudios histopatológicos, de los cuales 1 437 correspondieron a carcinoma mamario y, de éstos, 76 casos (5.28%) tenían 10 o más ganglios axilares positivos.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos (grupo 1 pacientes fallecidas y grupo 2 pacientes sobrevivientes). Todos los casos fueron tratados conforme a los lineamientos Institucionales incluyendo manejo locorregional, quirúrgico-radioterapéutico adecuado y tratamiento sistémico durante el periodo de tratamiento, (todas las pacientes recibieron quimioterapia citotóxica con esquema FEC y en una minoría de casos se utilizó taxanos, en todos los casos hormonodependientes se utilizó tamoxifeno). El periodo de seguimiento de las pacientes fue de 18 a 120 meses con media de 68 meses. Se realizó revisión sistemática de los expedientes clínicos y electrónicos y en quienes no se tenía información completa, se indagó por vía telefónica la supervivencia o en caso de muerte la fecha y causa. Se analizaron y correlacionaron las variables tamaño tumoral, número de ganglios axilares, ruptura capsular, tipo histológico, grado de diferenciación.

▷ RESULTADOS

De los 76 casos localizados mediante los reportes de patología y posterior análisis de los expedientes clínicos se obtuvo lo siguiente: 65.7% (N: 50) de las pacientes del grupo 1 fallecieron y 34.2% (N: 26) del grupo 2, aún estaban vivas (tres pacientes de este grupo tenían metástasis viscerales y cuatro casos presentaban recurrencia en tejidos blandos locorregionales). En la **Tabla 1** se muestran los casos por grupo de edad. Se observó un mayor número de pacientes de 60 y más años en el grupo 1, respecto del grupo 2 (34% vs 18.8%). El tipo histológico más común fue el ductal con 48 pacientes, 34 (68%) para pacientes

Tabla 1.

Comparación por grupos y por edad agrupada de las pacientes con cáncer de mama

Grupos de edad	Grupo 1 (65.7%)		Grupo 2 (34.3%)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
21-30	3	6	2	7.7
31-40	6	12	1	3.9
41-50	10	20	5	19.2
51-60	14	28	13	50
61-70	8	16	5	19.2
71-80	5	10	0	0
81-90	4	4	0	0
Total	50	100	26	100

Tabla 2.

Tipo histológico del tumor por grupo en pacientes con cáncer de mama

SBR	Grupo 1		Grupo 2		Total
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Ductal	34	68	14	54	48
3, 4, 5	1	2	0	0	1
6-7	14	28	7	27	21
8-9	19	38	7	27	26
Lobulillar	6	12	7	27	13
Mixto	10	20	5	19	15
	50	100	26	100	50

Scarff-Bloom-Richardson (SBR)

del grupo 1 y 14 (53.8%) para las del grupo 2. En cuanto al grado tumoral calificado por el método de Scarff-Bloom-Richardson, cabe destacar que hubo un caso de carcinoma bien diferenciado de los 48 carcinomas ductales de los dos grupos de estudio, y que la distribución de carcinomas moderados (41.1% vs 50%) y mal diferenciados (55.8% vs 50%) fue similar. Es de resaltar que en el grupo 2 hubo mayor número de casos de carcinoma lobulillar infiltrante (27% vs 12%) (Tabla 2). Respecto al tamaño tumoral no hubo evidente relación entre tamaño tumoral y supervivencia; en el grupo 1 se presentaron 11 pacientes con tumores de menos de 2 cm (22%) y en el grupo 2 cinco casos (19.2%). La media de tamaño tumoral para el grupo 1 fue 3.2 cm y 2.9 cm para el grupo 2 (Tabla 3). Para identificar un factor de riesgo adicional las pacientes se subdividieron de acuerdo con el número de ganglios metastásicos en un grupo de 10 a 19 y otro de

Tabla 3.

Tamaño tumoral por grupo

Tamaño en cm	Grupo 1	Grupo 2
0-1	2	1
1.1-2	9	4
2.1-3	14	11
3.1-4	14	3
4.1-5	8	4
5.1-6	1	1
6.1-7	0	1
8.1-9	1	1
11-12	1	0

Tabla 4.

Ganglios metastásicos positivos por grupo

N. de ganglios	Grupo 1		Grupo 2	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
10 a 19	30	60	19	73
20 y +	20	40	7	27
Totales	50	100	26	100

Tabla 5.

Ruptura capsular de ganglios por grupo

N. de ganglios rotos	Grupo 1		Grupo 2	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	11	--	7	--
1 a 4	8	16	3	12
5 a 9	9	18	2	8
10 a 14	11	22	5	19
15 a 20	4	8	5	19
21 a 30	6	12	3	11
31 y +	1	2	1	4
Total	39	78	19	73

20 o más ganglios metastásicos, en el grupo 1 de pacientes muertas había mayor número de casos con 20 o más ganglios (40% vs 27%) (Tabla 4).

En ambos grupos predominaron las pacientes que tenían ruptura ganglionar, 39 casos en el grupo 1 (78%) y 19 en el grupo 2 (73%) no hubo diferencia porcentual

Tabla 6.
Metástasis más frecuentes por grupo

Metástasis	Fallecidas	Vivas	Total
Hepáticas	2	1	3
Pulmón	12	1	13
Tiroides	1	0	1
Cerebrales	3	1	4
Faringe	2	0	2
Hueso	4	0	4
Mama contralateral	1	1	2
Intestinal	2	0	2
Supraclavicular	0	1	1
Axila	0	2	2
Total	27	7	34

(**Tabla 5**). La mama principalmente afectada fue la derecha. Al finalizar este estudio el sitio con metástasis más frecuentes entre las fallecidas fue el pulmón: 13 pacientes, 12 del grupo 1 y una del grupo 2 (**Tabla 6**).

► DISCUSIÓN

La utilización de factores pronósticos tradicionales, como tamaño tumoral, grado de diferenciación y afección ganglionar continúan siendo uno de los criterios básicos de selección para tratamiento complementario, posterior al manejo locoregional en casos de carcinoma en etapas tempranas.

Sin embargo, factores como receptores hormonales para estrógeno y progesterona y sobreexpresión del protooncogén Erb-B2 (Her-2-neu), son elementos básicos incluidos en las guías de tratamiento de Saint Gallen (2007) y de la ESMO y NCCN.

En este estudio fue evidente un pronóstico adverso con mortalidad de 65%, con seguimiento promedio de 68 meses; sin embargo, al momento del análisis existían tres pacientes con metástasis viscerales y tres con recurrencia en tejidos blandos, con alto riesgo de mortalidad en los próximos 24 meses; por tanto, la mortalidad esperada a 10 años será de cerca de 73% (56 casos de 76).

La edad es un factor de riesgo básico para mortalidad por cualquier causa, en el presente estudio hubo más casos en mayores de 60 años en el grupo de pacientes que fallecieron posteriores al diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama, que en las sobrevivientes, 34% vs 19%. Debe considerarse que algunos de los fallecimientos fueron por causas distintas al cáncer de

mama y no se sabe específicamente la causa de muerte en todos los casos.

Los tipos histológicos y el grado de diferenciación son factores tradicionalmente asociados al riesgo de metástasis axilares y cuando se analiza un grupo con 10 o más ganglios axilares metastásicos la correlación de la supervivencia con la histología del ganglio primario resultó interesante que en el grupo de sobrevivientes hubo más casos de carcinoma lobulillar infiltrante (27%), que en el de fallecidas (12%). En cuanto al análisis de la calificación de SBR, hubo SBR de 8 y 9 en 38% de las fallecidas y en 27% de las sobrevivientes.

El impacto de la ruptura ganglionar no pudo demostrarse como un factor adicional de mal pronóstico, ocurriendo en 78% de las pacientes muertas y en 73% de las sobrevivientes.

El tamaño tumoral promedio fue de 3.2 cm en el grupo de pacientes muertas y de 2.9 cm en el de sobrevivientes, presentándose tres casos de tumores de más de 5 cm en el grupo de fallecidas (6%) y tres en el grupo de sobrevivientes (11.5%).

Los sitios metastásicos y el tiempo después del tratamiento en que aparecieron fueron analizados en 27 de las pacientes fallecidas, siendo evidente mayor frecuencia de afección pulmonar, seguida del sistema óseo, hígado y carcinomatosis abdominal.

Debe destacarse que en el grupo de pacientes sobrevivientes al finalizar el análisis existían tres pacientes con metástasis viscerales (hepática, pulmón y encéfalo) y cuatro recurrencias en tejidos blandos (mama contralateral, axila y ganglios supraclavicular homo lateral).

En 22 casos se obtuvo información de receptores para estrógeno y progesterona (15 casos del grupo de fallecidas y siete en el grupo de sobrevivientes).

La positividad para RE fue 11 de 15 del grupo de fallecidas y cuatro de siete del grupo de sobrevivientes, por lo que no hubo una tendencia para considerar RE como factor independiente en este grupo para predecir supervivencia. Como dato interesante vale la pena mencionar que cinco casos en quienes se detectó metástasis en los primeros 12 meses de seguimiento eran casos con receptor estrogénico y progestacional negativos.

La búsqueda de marcadores pronósticos y predictores de respuesta incluye con más frecuencia marcadores bioquímicos del tumor primario y análisis de firmas genéticas, con diversos genes en el ganglio primario, lo cual parece correlacionarse con el pronóstico y respuesta a algunos tratamientos, sin embargo el peso de la extensión ganglionar e invasión masiva de las estructuras linfoides lleva implícito un pronóstico adverso y es manifestación de agresividad extrema del ganglio primario.

▷ CONCLUSIONES

1. El 5.28% de las pacientes tratadas identificaron 10 o más ganglios axilares metastásicos.
2. La mortalidad en pacientes con 10 o más ganglios positivos metastásicos axilares, y tratamiento oncológico completo, superior a 70% en 10 años.
3. La ruptura ganglionar es común en este grupo de pacientes y por sí sola no parece ser un factor pronóstico adicional.
4. El tamaño del tumor primario no tiene una correlación con la supervivencia en las pacientes que tienen 10 o más ganglios axilares metastásicos.
5. Las metástasis en este grupo de pacientes no son diferentes a las de otros grupos que las desarrollan.

Bibliografía

1. Wanda D. Marcadores tumorales en cáncer e mama. Sociedad Iberoamericana de Información científica Facultad de ciencias médicas. Buenos Aires, Argentina: Universidad de La Plata.
2. Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status area with lymph node status in patients with multifocal multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004 January 1;100:20-7.
3. Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894;4:297-328.
4. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, 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.
5. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-8.
6. Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):853-63.
7. Sutherland C, Mather F. Charity Hospital Experience with Long-term survival and prognostic factor in patients with breast cancer with localized or regional disease. *Ann Surg* May 1988;207(5):569-79.
8. Blanchard D, Rifarley D. Retrospective study of women presenting with axillary metastases from occult breast carcinoma. *World J Surg* 2004;19:535-9.
9. Say C, Donegan WL. Invasive carcinoma of the breast: prognostic significance of tumor size and involved axillary lymph nodes. *Cancer* 1974;34:468-71.
10. Hilsenbeck SG, Ravdin PM. Time dependence of Hazard Ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:227-37.
11. Muñoz D, Mira A, Ramírez MT. Factores pronóstico en cáncer de mama con metástasis a ganglios supraclaviculares o axila contralateral. *Rev Invest Clin* 1998;50:25-30.
12. De Masacarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by 2 special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992;66:523-7.