

Cáncer de mama metastásico: estudio clínico-patológico de 300 casos

Isabel Alvarado Cabrero,* Gabriela Picón Coronel,* Karla Gisela García Álvarez,** Raquel Valencia Cedillo,*
Sinuhe Barroso Bravo*

RESUMEN

Antecedentes: a las pacientes con cáncer de mama metastásico se les ha considerado por largo tiempo como "las heroínas olvidadas", debido a la poca atención que se les da en los estudios encaminados a explorar nuevas opciones terapéuticas. Es bien sabido que las metástasis a distancia del cáncer de mama tienen un mal pronóstico y son más comunes que las recaídas loco-regionales o contralaterales.

Objetivos: determinar si existe alguna relación entre los patrones metastásicos del cáncer de mama y el grado histológico del tumor primario, el perfil hormonal, expresión p53 y el tamaño. Evaluar las diferencias de patrones metastásicos entre el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma lobulillar infiltrante, así como la expresión de receptores hormonales entre el tumor primario y el metastásico.

Pacientes y método: se analizaron las características clínicas, patológicas y perfiles hormonales de 300 pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Resultados: se encontró correlación significativa entre un grado histológico alto y mayor frecuencia de metástasis pulmonares o hepáticas. De manera contraria, los tumores con grado histológico bajo se asociaron con mayor frecuencia de metástasis al hueso. La supervivencia global de las pacientes con metástasis al hueso fue mayor que las que tuvieron metástasis pulmonares (p 0.020). Las pacientes con tumores metastásicos positivos a receptores de estrógeno y progesterona tuvieron una supervivencia mayor que quienes tenían tumores positivos a uno de los dos receptores; el peor pronóstico fue el de las pacientes con ambos marcadores negativos.

Conclusión: existe correlación entre los patrones de diseminación del cáncer de mama y el grado histológico; es importante analizar en el cáncer de mama metastásico los marcadores hormonales pues son de valor predictivo y pronóstico.

Palabras clave: cáncer de mama metastásico, grado histológico, receptores hormonales.

ABSTRACT

Background: Metastatic breast cancer (MBC) patients have long been considered "forgotten heroines" because studies looking for new therapeutic options give little attention to them. Breast cancer-distance metastases are known to have a poor prognosis and are more common than loco-regional or contra lateral relapses.

Objectives: To determine if there is any relation between metastatic patterns of breast cancer and histological degree of primary tumor, hormonal profile, p53 expression and size. To assess the differences of metastatic patterns between infiltrating ductal carcinoma and infiltrating lobulillar carcinoma, as well as hormonal receptor expression between primary and metastatic tumors.

Patients and methods: Clinical and pathological characteristics were analyzed, as well as hormonal profiles of 300 patients with metastatic breast cancer treated at Oncology Hospital, National Medical Center Siglo XXI, IMSS, Mexico.

Results: There was a significant correlation between histological high degree tumors and high frequency of lung or liver metastases. A significant correlation was also demonstrated between histological low degree tumors and higher frequency of bone metastases. Overall survival of patients with bone metastases was higher than that of women with lung metastases (p 0.020). Patients with metastatic tumors positive to estrogen and progesterone receptors had a longer survival than women with tumors positive to one of the receptors; patients with both markers negative had the poorest prognosis.

Conclusion: There is a correlation between breast cancer dissemination patterns and histological degree; it is important to analyze in metastatic breast cancer hormonal markers because they have predictive and prognostic value.

Key words: metastatic breast cancer, histologic grade and hormone receptor.

* Departamento de Patología y Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

** Departamento de Patología, UMAE, La Raza, IMSS.

Este artículo debe citarse como: Alvarado-Cabrero I, Picón-Coronel G, García-Álvarez KG y col. Cáncer de mama metastásico: estudio clínico-patológico de 300 casos. Patología Rev Latinoam 2010;48(1):18-22.

Correspondencia: Dra. Isabel Alvarado Cabrero. Av. Cuauhtémoc, 330, colonia Doctores, CP 06720, México, DF. Correo electrónico: isa98@prodigy.net.mx
Recibido: junio, 2009. Aceptado: septiembre, 2009.

Las pacientes con cáncer de mama metastásico son las “heroínas olvidadas”, olvidadas por la comunidad científica, por los medios de comunicación y aun por sus compañeras con cáncer de mama temprano.

Todos preferimos una historia con final feliz, pues resulta difícil lidiar con la fatalidad asociada con el cáncer de mama metastásico.

La mayor parte de los grupos de estudios se enfoca a las pacientes con cáncer de mama temprano, esto es totalmente entendible y correcto; sin embargo, no debe ocurrir a expensas de las pacientes con cáncer de mama metastásico.

Con los rápidos avances en biología y tecnología, así como en los tratamientos, se tiene la obligación de luchar por una cura. Pero hay que señalar que ningún tratamiento es cien por ciento eficaz en todas las pacientes y que las recaídas pueden darse en cualquiera de ellas.¹

Se han descrito numerosos factores que afectan el patrón metastásico del cáncer de mama, entre los cuales destacan: el estado de los receptores estrogénicos, el tamaño tumoral y el uso de quimioterapia coadyuvante.^{2,3} Múltiples artículos han demostrado que el grado histológico es un marcador pronóstico de importancia en el cáncer de mama primario y en el metastásico.⁴ Este fenómeno se debe, en parte, a la velocidad de crecimiento de los depósitos metastásicos que puede asociarse con el grado histológico del tumor.

En cuanto al tipo histológico, la mayoría de los autores no ha demostrado una diferencia significativa en la supervivencia global de las pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante con respecto a las que padecen carcinoma ductal infiltrante, pero sí han encontrado diferentes patrones de metástasis en ambos tipos tumorales.

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio consistieron en evaluar:

Si el grado histológico del tumor primario, su perfil hormonal, expresión de p53 y el tamaño se relacionan con los patrones metastásicos del cáncer de mama.

Diferencias de patrones metastásicos entre el carcinoma ductal infiltrante y carcinoma lobulillar infiltrante.

Diferencias en la expresión de receptores hormonales entre el tumor primario y el metastásico.

PACIENTES Y MÉTODO

El grupo de estudio estuvo constituido por 300 pacientes con cáncer de mama metastásico estudiadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido entre 1990 y 1998.

En todos los tumores primarios se evaluó el tamaño tumoral, tipo y grado histológico, expresión de p53 y de receptores de estrógeno y progesterona (RE/TPGR). La expresión de p53, RE y TPGR se evaluó en 34 de los tumores metastásicos.

A la mayoría de las pacientes con cáncer metastásico se les efectuó: radiografía de tórax y pelvis, serie ósea metastásica, ultrasonido hepático o TAC.

La información en relación con el o los sitios de metástasis, supervivencia global, tiempo libre de metástasis y supervivencia a partir de la aparición de metástasis se obtuvo de los expedientes clínicos. Estos factores se correlacionaron con el tipo y grado histológico, así como con el perfil hormonal del tumor primario y de las metástasis. El tiempo de seguimiento de las pacientes fue de ocho años, mismo que se usó para medir el tiempo libre de metástasis y la supervivencia global.

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron: ji al cuadrado para diferenciar porcentaje y prueba exacta de Fisher en el caso de tener menos observaciones.

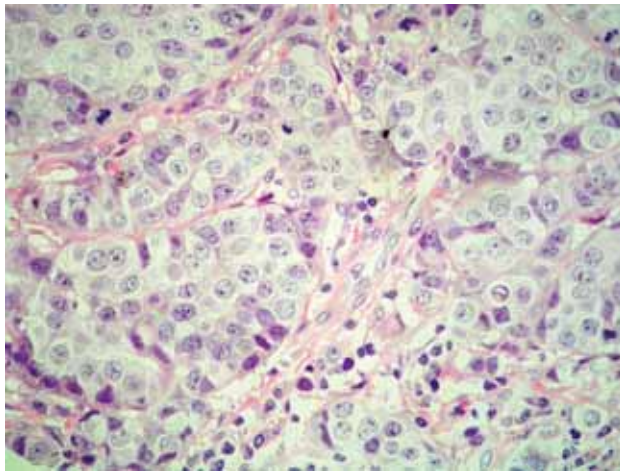
RESULTADOS

Se estudiaron 300 pacientes, la mediana de edad al momento del diagnóstico del tumor primario fue de 60 años y al momento de la metástasis de 66.5 años. Así mismo, la mediana de edad fue mayor para las pacientes con tumores primarios bien diferenciados o grado 1 en la escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR). El intervalo libre de metástasis fue más corto ($p = 0.013$) en las pacientes con tumores primarios poco diferenciados o grado 3 en la escala mencionada (cuadro 1, figura 1).

El riesgo de metástasis estuvo en relación directa con el tamaño tumoral. Las pacientes con tumores mayores de 3 cm tuvieron un mayor riesgo de metástasis que aquellas con neoplasias de menos de 3 cm. El intervalo libre de metástasis fue significativamente menor en pacientes con tumores de más de 5 cm ($p < 0.01$), como se observa en el cuadro 2.

Cuadro 1. Grado histológico y características del grupo de estudio

	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Número	42	106	152
Mediana de edad, tumor primario	60 años	55.6 años	55.2 años
Mediana de edad, metástasis	66.5 años	60.2 años	57.3 años
Intervalo libre de metástasis (5 años)	37/42 (89%)	57/106 (54%)	45/152 (30%)

**Figura 1.** Carcinoma infiltrante con patrón de crecimiento sólido y alto grado nuclear, grado 3 en la escala de Scarff-Bloom-Richardson. Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 3 de este número.

Doscientas setenta y seis pacientes (92%) tuvieron un diagnóstico inicial de carcinoma ductal infiltrante y 24 (8%) de carcinoma lobulillar infiltrante, del primero, 50% formaron metástasis en los pulmones, mientras que del segundo, 50% hicieron en los ovarios (cuadro 3).

El grado histológico se relacionó con el sitio de metástasis; las pacientes con tumores primarios grado 3 en la escala Scarff-Bloom-Richardson tuvieron con mayor frecuencia metástasis en pulmones e hígado. De manera contraria, las pacientes con carcinoma grado 1 en la mis-

Cuadro 2. Tamaño del tumor e intervalo libre de metástasis

Tamaño del tumor	Número de pacientes	Intervalo libre de metástasis
0-3 cm	101 (33.6%)	32 meses
3.1-5 cm	164 (54.6%)	24 meses
> 5 cm	35 (11.6%)	9.6 meses

Cuadro 3. Patrones de metástasis. Carcinoma ductal infiltrante y carcinoma lobulillar infiltrante

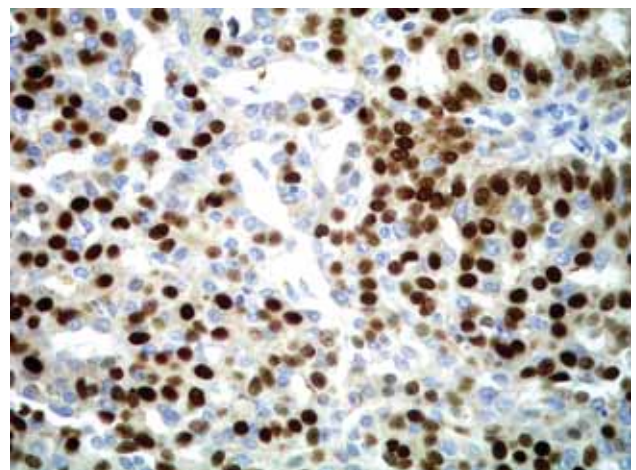
Órgano	Carcinoma ductal infiltrante	Carcinoma lobulillar infiltrante
Pulmones	137 (49.6%)	2
Hígado	92 (33.3%)	0
Huesos	15	8 (33.3%)
Ovarios	1	12 (50%)
Tubo digestivo	4	2
Sistema nervioso central	27	0

ma escala mostraron con mayor frecuencia metástasis óseas.

Receptores hormonales

La mayoría de las pacientes (78%) tuvo tumores metastásicos positivos para receptores de estrógeno (RE) [figura 2] y receptores de progesterona (RPGR), 19% fueron RE+/PR- y sólo 3% RE-/RPGR+.

La mediana de supervivencia para las pacientes con RE+/RPGR+ fue mayor que la de las pacientes con un solo receptor hormonal positivo (36 vs 12 meses, p 0.01), mientras que las pacientes con tumores positivos para RE o RPGR tuvieron una mayor supervivencia (32 vs 12 meses, p 0.02) que aquellas con tumores negativos para RPGR. La sobreexpresión de Her2-neu se presentó en carcinomas con receptores negativos y de alto grado (figura 3).

**Figura 2.** Carcinoma de bajo grado con positividad del 100% de los núcleos a receptores de estrógeno.

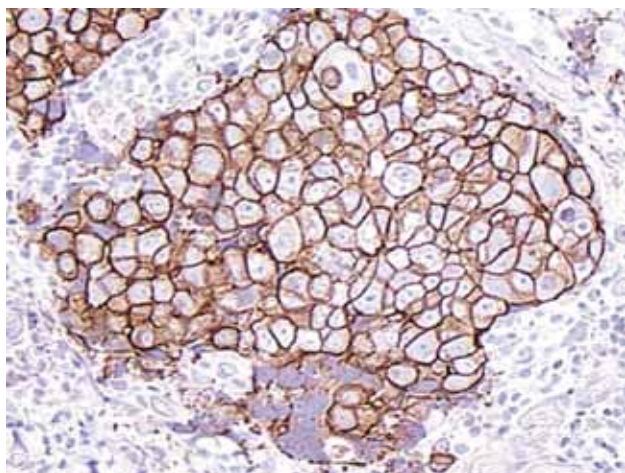


Figura 3. Cáncer de mama con sobreexpresión al Her2-neu positivo 3+.

En 12 de 34 (35 %) casos analizados se encontró una expresión hormonal diferente entre el tumor primario y las metástasis correspondientes.

La supervivencia global de las pacientes con metástasis en hueso (a partir del diagnóstico) fue mayor en relación con las que manifestaron metástasis pulmonares (48 vs 36 meses, p 0.020); sin embargo, las pacientes con peor pronóstico fueron quienes manifestaron metástasis hepáticas (32 meses) o al sistema nervioso central (14 meses).

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres en todo el mundo, a pesar de que la supervivencia de las pacientes ha mejorado, las metástasis a distancia son la forma más común de recurrencia tumoral, además de asociarse con un peor pronóstico que las recurrencias loco-regionales o contralaterales.

La mayoría de los investigadores, tanto en el ámbito académico como en el farmacológico, dedican la mayor parte de sus estudios al manejo coadyuvante de la enfermedad; sin embargo, muchos aspectos se ignoran en cuanto a las características clínicas, patológicas y terapéuticas del cáncer de mama metastásico.

En este estudio se analizaron 300 casos de cáncer de mama metastásico con el objeto de investigar el valor pronóstico de determinadas características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas que influyen en el patrón de diseminación y en el comportamiento de la enfermedad.

El grado histológico se relacionó con el intervalo libre de metástasis y el sitio de aparición, de tal forma que las pacientes con neoplasias de alto grado tuvieron un intervalo libre de metástasis más corto y manifestaron con mayor frecuencia metástasis óseas. Porter y sus colaboradores,⁴ en un estudio de 460 pacientes con cáncer de mama metastásico, encontraron un periodo de supervivencia más largo y con mayor número de metástasis óseas en las pacientes con carcinomas primarios de bajo grado. En el caso de las pacientes con tumores primarios de alto grado tuvieron con mayor frecuencia metástasis intrapulmonares, hepáticas y en ganglios linfáticos paraaórticos. De acuerdo con lo encontrado en estas dos series es posible afirmar que existe estrecha correlación entre los patrones de diseminación del cáncer de mama y el grado histológico. El sitio de metástasis se relaciona con el pronóstico, pues varios autores han demostrado que las pacientes con metástasis óseas tienen un mejor pronóstico que aquéllas con metástasis pulmonares o hepáticas.⁵ En la presente serie la supervivencia global de las pacientes con metástasis óseas fue de 48 meses mientras que la de las pacientes con metástasis pulmonares fue de 36 a partir del momento de la metástasis.

El riesgo de metástasis a distancia también se asocia con el tamaño del tumor al momento del diagnóstico, éste es mayor cuando la neoplasia tiene mayores dimensiones y se acompaña de metástasis axilares. Rugó y sus colaboradores⁶ demostraron que las pacientes con neoplasias mayores de 2.1 cm tenían menor posibilidad de supervivencia a cinco años (73%) y metástasis a distancia, que aquéllas con tumores menores de 1 cm (90%). En este estudio las pacientes con neoplasias mayores de 3 cm tuvieron un mayor riesgo de metástasis.

El carcinoma lobulillar infiltrante es una neoplasia poco frecuente, representa en la mayor parte de las series entre 3 y 4% de todos los carcinomas mamarios infiltrantes.⁷ En este estudio, la frecuencia del mismo fue de 8% y la del carcinoma ductal infiltrante de 92%. El patrón de metástasis entre ambas neoplasias es diferente, ello, aunado a los patrones de recurrencia de las mismas, apoya la necesidad de clasificarlas como entidades separadas. En esta serie, 50% de los carcinomas lobulillares formaron metástasis en ovarios.

En otra serie de 12,206 pacientes con carcinomas infiltrantes, 70.5% fueron ductales y 6.2% lobulillares, la mayor parte de estos últimos formaron metástasis al hueso

y menor número de recurrencias en ganglios linfáticos regionales, a diferencia del carcinoma ductal infiltrante. Todavía se discute si al carcinoma lobulillar infiltrante se le debe dar grado o no de acuerdo con la escala de Scarff-Bloom-Richardson, la mayoría de los autores consideran que sí debe darse y que, aun cuando la mayor parte no forman túbulos, la escala se ajusta en el pleomorfismo nuclear y en el número de mitosis. Asimismo, de acuerdo con el grado y el subtipo de carcinoma lobulillar será la posibilidad de metástasis a distancia.⁸

La evaluación de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) es fundamental en el cáncer de mama primario y en el metastásico, ya que de esto depende otorgar o no a la paciente una terapia hormonal, y también sirven de marcadores de valor pronóstico. En la serie en estudio, la mediana de supervivencia para las pacientes con RE y RPGR positivos fue mayor que la de las pacientes con positividad para uno solo de estos marcadores (36 vs 12 meses, p 0.01). Stuart-Harris y sus colaboradores⁹ reportaron una serie de 979 pacientes con cáncer de mama metastásico en quienes se evaluaron receptores hormonales con los siguientes hallazgos: 726 casos (74%) fueron RE y RPGR positivos; 213 (22%) RE positivo y RPGR negativo; y sólo 4% fueron negativos a los receptores de estrógeno y positivos a los de progesterona. La mediana de supervivencia para las pacientes con ambos receptores positivos fue mayor que para quienes sólo tuvieron positividad para alguno de ellos.

Rugo,¹⁰ en una revisión sobre el tema, afirma que en los carcinomas primarios de mama y en sus metástasis la expresión de los RE y RPGR determina la respuesta al tratamiento hormonal, las recaídas y su distribución.

El cáncer de mama *in situ* e invasor no es una enfermedad homogénea, sino heterogénea, como lo demuestran los artículos recientemente publicados en relación con el tema. Los resultados de la evaluación de las firmas genéticas en cada tipo tumoral apoyan la hipótesis de que el cáncer de

mama RE negativo y el RE positivo se originan de tipos celulares diferentes y, por tanto, sus patrones metastásicos también son diferentes. En un futuro cercano y mediante el conocimiento de dichas firmas genéticas será posible conocer con mayor precisión, cuál será la conducta biológica del carcinoma mamario y los posibles sitios de metástasis.^{11,12}

REFERENCIAS

1. Cardoso F. Metastatic breast cancer patients: the forgotten heroes. *The Breast* 2009;18:271-272.
2. Kamby C, Rose C, Iverson H. Patterns of metastases in human breast carcinoma in relation to estrogen receptor status. *Anticancer Res* 1986;6:107-112.
3. Ellis IO, Galea M, Broughton N. Pathological prognostic factors in breast cancer. Histological type-relationship with survival in a large study with long-term-follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.
4. Porter GJR, Evans AJ, Pinder SE. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumor histological grade. *Clinical Radiology* 2004;59:1094-1098.
5. Blanco G, Holff K, Heikkin M. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationship to site of recurrence, disease free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histologic malignant grading. *Br J Cancer* 1990;62:142-146.
6. Zheng W, Lu J, Zheng J, et al. Variation of ER status between primary and metastatic breast cancer and relationship to p53 expression. *Steroids* 2001;66:905-910.
7. Arpino G, Bordeu V, Clarck GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004;6:149-156.
8. Bane AL, Tyon S, Parkes RK, et al. Invasive lobular carcinoma: To grade or not to grade. *Modern Pathology* 2005;18:621-628.
9. Stuart Harris R, Shadbolt B, Palmqvist C, et al. The prognostic significance of single hormone receptor positive metastatic breast cancer: An analysis of three randomized phase III trials of aromatase inhibitors. *Breast* 2009;1:1-5.
10. Rugo HS. The importance of distant metastases in hormone-sensitive breast cancer. *Breast* 2008;17(51):53-58.
11. Marchiò C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. *Diagnostic histopathology* 2008;14(5):202-213.
12. Sotiropoulos CH, Pusztai L. Gene expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790-800.