

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DETERMINANTES EN LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

MAURO RIVAS GONZALES y JORGE CAMPOS REY DE CASTRO

Se sabe, desde hace muchos años, que el pronóstico del cáncer de mama depende, principalmente: de la extensión local del tumor (volumen y adherencia); de la infiltración linfoplasmática del tumor; de la presencia de invasión ganglionar; de la presencia de metástasis a distancia. Otros hechos, en cambio, siguen siendo discutidos o mal conocidos: la influencia de los caracteres histopatológicos; la influencia de factores hormonales (1).

El presente trabajo expone un estudio de pacientes con cáncer de mama operados de mastectomía radical, que han sido seguidos en su evolución por un tiempo mayor de 10 años, y tiene por objeto tratar de precisar algunos aspectos aún poco conocidos que pueden ser útiles en establecer el pronóstico, teniendo en cuenta características objetivas de la neoplasia. Debe señalarse que la mayor parte de trabajos o estudios análogos se han realizado con una observación postoperatoria de cinco años, lapso que es muy corto para determinar la evolución del carcinoma mamario, por su tendencia a la producción de recidivas tardías y de metástasis aún después de cinco años de aparente buena evolución. Por lo tanto, la cifra de cinco años de observación después del tratamiento tiene significación limitada; los resultados finales al cabo de 10 años tienen un valor mucho más significativo.

La razón por la que se pretende hacer una evaluación de determinados factores anatómicos e histológicos que pueden influir en la supervivencia de estos pacientes parte de la observación, de que pacientes tratados con la misma técnica operatoria, con las mismas o semejantes circunstancias anatomoclínicas de la enfermedad, evolucionan en forma diferente, lo que induce a pensar en la existencia de factores que

Tesis presentada por el autor para graduarse como Bachiller en Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, en diciembre de 1964.

determinen que el pronóstico sea favorable o desfavorable en este tipo de neoplasias.

Revisando la literatura pertinente, se ha encontrado pocos trabajos o estudios publicados en el extranjero y en nuestro medio (2). Así, entre los intentos en correlacionar la estructura del tumor primario con su comportamiento biológico, cabe señalar el trabajo de Bloom (3), quien ha descrito un sistema para graduar los carcinomas de la mama, en donde la apariencia nuclear y el grado de formación tubular fueron utilizados para definir el grado de anaplasia estructural. Utilizando este sistema él demostró, que los pacientes con tumores bien diferenciados, experimentaban supervivencias más largas que aquellos con tumores anaplásicos. Otros hallazgos que han sido notados anteriormente y que están asociados comúnmente con supervivencias más largas, son ciertas características estructurales de los ganglios linfáticos axilares y la ocurrencia de un marcado infiltrado linfóide en el tumor primario (4) (5).

Black y colaboradores (6), en una serie de 179 casos de cáncer de mama seguidos por un tiempo mínimo de 5 años postoperatoriamente, y teniendo en cuenta la relación de la estructura microscópica del tumor primario y de los ganglios linfáticos regionales, han encontrado excelentes resultados de supervivencia en los casos caracterizados por tumores primarios altamente diferenciados, con infiltración linfóide en el tumor primario y reacción histiocitaria en los sinusoides de los ganglios linfáticos regionales; al contrario, en los casos que faltaban tales rasgos, existía muy bajo porcentaje de supervivencia. Estas relaciones fueron obtenidas sin tener en cuenta la presencia de metástasis axilar, la edad del paciente, o el estadio clínico preoperatorio.

Posteriormente, estos mismos autores (7), publicaron un estudio de la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en relación con la estructura celular del tumor primario, infiltración linfóide en el tumor primario y la reactividad histiocitaria de los senos, de los ganglios linfáticos axilares, tratando luego de crear un sistema pronóstico para evaluar el cáncer de mama, basado en los fenómenos biológicos que operan en dicho proceso y que proporcionarían datos más exactos para el pronóstico que los procedimientos más usualmente empleados de graduación y/o de estadios.

Asimismo, Lewinson, F. F. y colaboradores (8), en un estudio de 777 pacientes con cáncer de mama tratados en el New Haven Medical Center de Connecticut, informan que la diferencia celular y la reacción histiocitaria de los senos, son hallazgos de pronóstico favorable,

e intentan hacer una clasificación pronóstica basada en el estado de los ganglios axilares, grado de diferenciación nuclear y la reacción sinusoidal histiocitaria, lo que proporcionaría un índice pronóstico valioso en relación con cinco años de supervivencia y establecen que "el comportamiento biológico del cáncer es el resultado de la interacción tumor-huésped, y que la diferenciación celular es un índice de malignidad tumoral, mientras que la infiltración linfocitaria y la reactividad histiocítica sinusal de los ganglios linfáticos es su representación estructural de la resistencia del huésped".

Otros estudios han sido publicados (9, 10, 11) en relación con una supervivencia mayor de 10 años, pero el margen de toda consideración anatomopatológica, es decir, en relación con la reacción del huésped para con el tumor, teniendo más en cuenta el tipo de terapia empleada, sin llegar a establecer de manera clara las ventajas obtenidas con uno u otro método de tratamiento. Así, por ejemplo, Lewinson, F. F. y colaboradores (8), en su estudio comparativo de la supervivencia en relación con el tratamiento en el Johns Hopkins Hospital desde 1946 a 1950, concluye: "En una revisión de los resultados finales en el tratamiento del cáncer de la mama, una constante y conspicua característica, es la sorprendente uniformidad en el porcentaje de supervivencia, independiente del método de tratamiento. Esta notable similitud de resultados en cada serie, puede ser simplemente una medida de la lentitud de crecimiento y la lentitud de metástasis en los tumores de la mama, en lugar de una medida de eficacia de las diferentes técnicas terapéuticas. Probablemente éste es un reflejo de la relación huésped-tumor en la población general".

Entre los escasos trabajos relacionados con el tema que nos ocupa, cabe destacar, de manera especial, el realizado por Hultborn y Törnberg (12), del Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia, de quienes se ha tomado algunas pautas de estudio y clasificación para el presente trabajo.

Törnberg, hizo un estudio de los caracteres biológicos del cáncer mamario en una serie de 517 casos, seguidos en su evolución más de 10 años postoperatoriamente y empleando una nueva forma de graduación de la malignidad con un simple y definido criterio práctico y de cierto valor pronóstico. El grado de malignidad empleado por este autor, está basado en una clasificación de tipos de desarrollo celular; base para la clasificación biológica del carcinoma primario.

Este método de clasificación desarrollada por Törnberg, después de estudiar la conducta biológica de los cánceres de mama humanos en el Instituto Karolinska, es la que se ha adoptado para el presente trabajo.

Según este autor, la zona periférica del tumor debe ser estudiada para clasificarlo teniendo en cuenta su estructura y grado de malignidad, ya que el estudio de la zona central de la masa tumoral, no es muy útil para este trabajo.

A su vez, la clasificación del cáncer mamario seguida por este autor, fue efectuada principalmente de acuerdo a la Clasificación de Stewart (13), con pequeñas modificaciones, tratando de hacerla más simple y corta para hacerla más aplicable en el trabajo de diagnóstico de rutina, sin tener que abandonar sus valiosos principios.

La clasificación adoptada es la siguiente:

- A) Carcinoma de los conductos.
 - a) Carcinoma de los conductos con proliferación epitelial intraductal atípica. b) Carcinoma de los conductos sin proliferación intraductal atípica demostrable. c) Comedocarcinoma.
- B) Carcinoma Lobular.
- C) Carcinoma Coloidal.
- D) Carcinoma Medular con infiltración linfoide.
- E) Otros tipos de carcinoma o Grupo Misceláneo.

El carcinoma ductal, se caracteriza por las estructuras adenomatosas, tubulares o palpilares, o combinación de éstas. Pueden presentar además proliferación epitelial intraductal atípica que es sinónima con el carcinoma intraductal o no invasivo.

Los comedocarcinomas, originalmente una forma de carcinoma ductal, es considerado como un tipo separado, debido a la morfología característica y al peor pronóstico que el promedio común del cáncer de la mama, referido por muchos autores.

Las estructuras del Carcinoma Lobular, cuando no está pobremente diferenciado, es altamente característica su imitación de acinis y lóbulos. Cuando el grado de diferenciación del tumor es bajo, algunas veces es difícil identificar un carcinoma como ductal o lobular, entonces la existencia del crecimiento intraductal o intralobular es de gran ayuda. Finalmente, existen también tipos de tumores mixtos o intermedios con estructuras de carcinoma tanto ductal como alveolar; estos ocurren en un porcentaje relativamente pequeño.

El grupo de Carcinoma Coloide o Carcinoma Mucinoso, incluye sólo formas puras, el mucus debe existir en todas las partes del tumor y

todos los complejos de las células cancerígenas rodeadas por mucus. Los carcinomas puramente coloidales, de acuerdo a las experiencias, también tienen un mejor pronóstico que el carcinoma de mama en general.

El Carcinoma Medular con infiltración linfoide (Carcinoma circunscrito), es un tipo de carcinoma característico y reconocido. El material presente incluye sólo dos casos. Este tipo presenta un poliformismo celular y nuclear manifiesto, abundante infiltración de células redondas y una marcada delimitación.

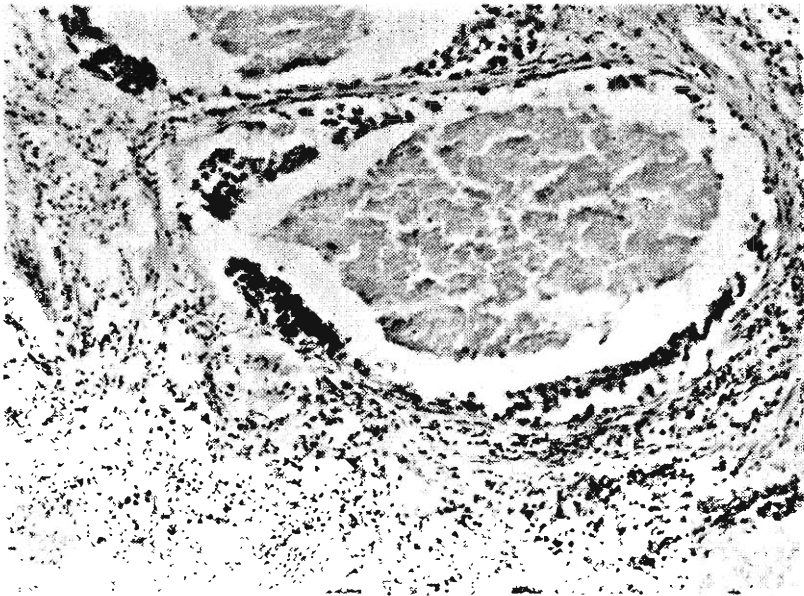


Fig. 1. Comedocarcinoma con infiltrado linfocitario y fibrosis moderadas. Nótese la necrosis extensa central del tumor que es característica de esta variedad histológica.

En el Grupo Misceláneo, se agrupan otros tipos de carcinomas que presentan estructuras no características, tales como el carcinoma de la glándula sudorípara.

La Enfermedad de Payet del pezón no ha sido considerada como un tipo especial en la clasificación. La mayoría de patólogos están de acuerdo que esta lesión es siempre secundaria a un carcinoma ubicado más profundamente. El Carcinoma con fibrosis o Carcinoma Escirro no ha sido incluido como un tipo específico de tumor en la presente clasificación por las razones ya señaladas anteriormente.

En la graduación de la malignidad se ha seguido el mismo criterio de Törnberg (12), teniendo en cuenta:

1. La capacidad para formar las estructuras adenomatosas o tubulares en el Carcinoma Ductal, o el de imitar acinis o lóbulos en el Carcinoma Lobular.
2. La tendencia del carcinoma de difundir un crecimiento "ilimitado".
3. La delimitación del carcinoma.
4. El grado de infiltración periférica del tumor (principalmente linfocitos y células plasmáticas).
5. El grado de polimorfismo celular y nuclear.
6. La frecuencia de la mitosis.

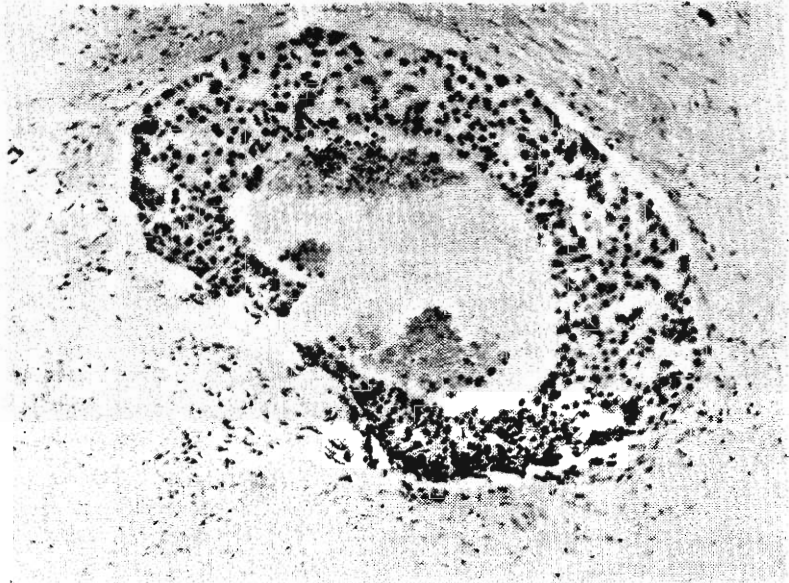


Fig. 2. Comedocarcinoma con fibrosis y muy escaso infiltrado linfocitario.

Se consideran los dos primeros criterios los principales, estando basado el primer criterio en una determinación primaria del tipo del tumor y que es de especial importancia en los tumores de bajo grado de malignidad.

MATERIAL Y METODOS

El material de este trabajo, representa un estudio de 192 historias de cáncer de mama, correspondientes al total de casos presentados en los años 1952 y 1953 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, de los cuales 85 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, consistente en mastectomía radical; 49 casos se consideraron inoperables (I), por presentar, clínicamente, en la mayoría de los casos, metástasis axilar mayor de un centímetro de diámetro y en otros, metástasis

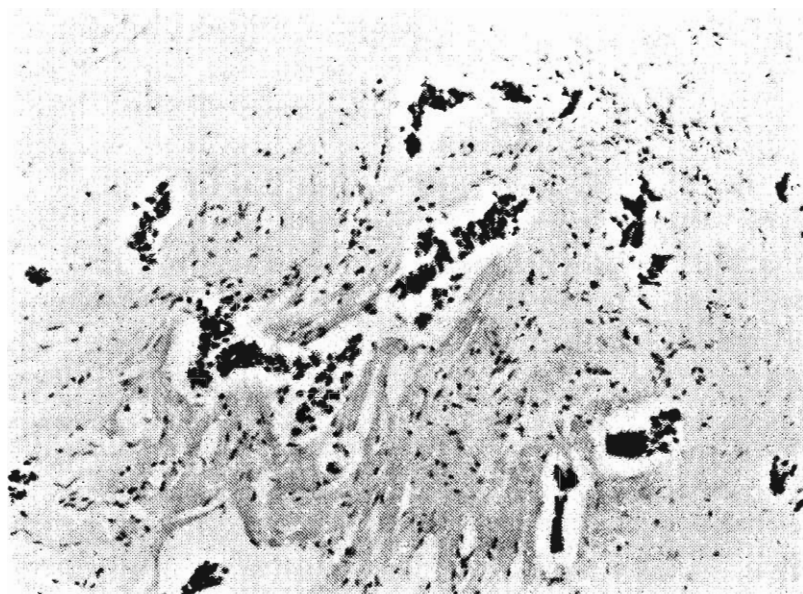


Fig. 3. Carcinoma escirro, obsérvese la gran cantidad de tejido fibroso que predomina sobre el tejido epitelial tumoral.

supraclavicular o pulmonar. A los restantes pacientes, o sea en 58 casos, no se logró hacer un tratamiento adecuado de la enfermedad después del diagnóstico clínico y aún histológico, por no continuar asistiendo al Hospital. En este grupo se incluyen también aquellos casos operados en otros hospitales (X) y que luego vinieron al Instituto para radioterapia complementaria.

De los 85 pacientes operados, 55 casos representan el total de pacientes con evolución clínica conocida hasta el momento actual; de este total, 36 han fallecido (OF), comprobándose su fallecimiento en

el Hospital, o por intermedio del Departamento de Estadística, habiendo presentado estos últimos, evidencia de enfermedad poco tiempo antes de fallecer. Diecinueve pacientes, sobreviven más de 10 años después de la operación (OV), en la gran mayoría sin evidencia de enfermedad. Los restantes pacientes, o sea 30 de los 85 operados, se les consideró perdidos de vista (OP) para los efectos de este trabajo, ya que no han acudido a su control en un lapso mayor de un año.

Cuadro Nº 1. Pacientes con cáncer de mama vistos en el I. N. E. N. en los años 1952-1953

	Nº de Pacientes
Operados Vivos (OV)	19
Operados Fallecidos (OF)	36
Operados Perdidos de vista (OP)	30
Inoperables (I)	49
Perdidos sin tratamiento u operados en otros hospitales (X)	58
TOTAL	192

Como puede apreciarse, el material que estudiamos representa a pacientes exclusivamente tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, a todos los cuales se les ha practicado terapia operatoria consistente en mastectomía radical, de acuerdo a una misma técnica operatoria; se ha excluido de este estudio a los pacientes que fueron operados en otros hospitales. Asimismo, tampoco se ha tenido en cuenta a los pacientes tratados pero no controlados periódicamente, desconociéndose su evolución hasta el momento de iniciar este trabajo. La causa principal de que estos pacientes hayan sido perdidos de vista ha sido el cambio domiciliario, o la circunstancia de ser procedentes, en su gran mayoría, de provincias y que sólo han permanecido en forma transitoria en Lima para su tratamiento quirúrgico, y una vez que han retornado a sus lugares de procedencia no han regresado a su control por las dificultades que ello implica, como es obvio suponer. Es importante señalar que cierto número de pacientes considerados "perdidos de vista" fueron controlados hasta algo más de 8 años, ignorándose su evolución en los dos últimos años por lo que no han sido incluidos en este grupo.

El estudio histológico inicial de las piezas operatorias, tanto del tumor primario como de los nódulos linfáticos axilares, fueron realiza-

dos en forma uniforme y siguiendo técnicas convenientes en cada caso y de acuerdo a la clasificación microscópica de Stewart y de graduación según Broders; por ejemplo: Adenocarcinoma Tubular Infiltrante, grado III Broders, etc. Refiriendo la presencia o ausencia de las metástasis en los grupos ganglionares correspondientes.

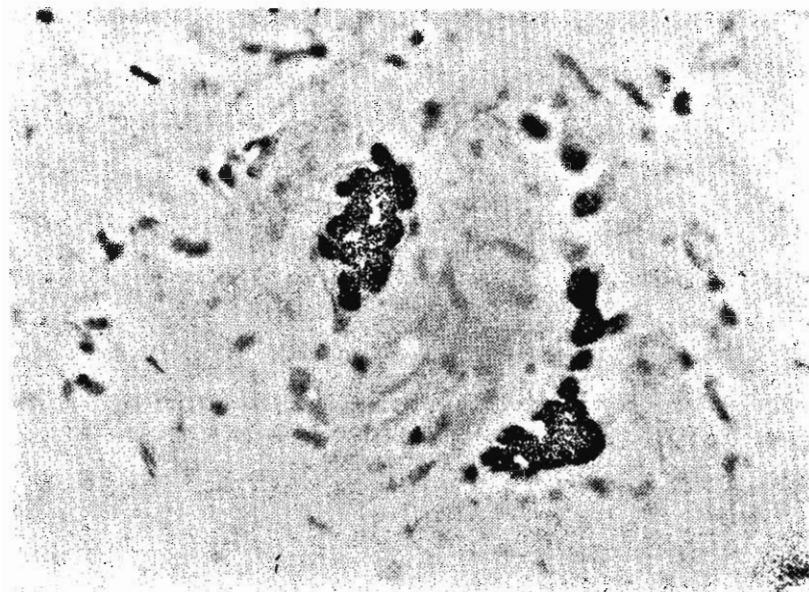


Fig. 4. Mayor aumento de la microfotografía anterior, se aprecia las características celulares de la neoplasia, existiendo hacia el ángulo superior derecho 3 elementos tumorales aislados.

Pero para los efectos del presente estudio, todas las láminas de los 55 casos fueron revisadas y clasificadas nuevamente, siguiendo el criterio descrito por Törnberg (12), tanto para la clasificación en tipos como para la graduación de la malignidad. Esta revisión se hizo en forma indistinta sin conocer la historia clínica del paciente, ni el diagnóstico inicial.

La graduación de la malignidad empleada ha sido la siguiente:

Grado I: o de bajo grado de malignidad.

Grado II: o de grado medio de malignidad, y

Grado III: o de alto grado de malignidad.

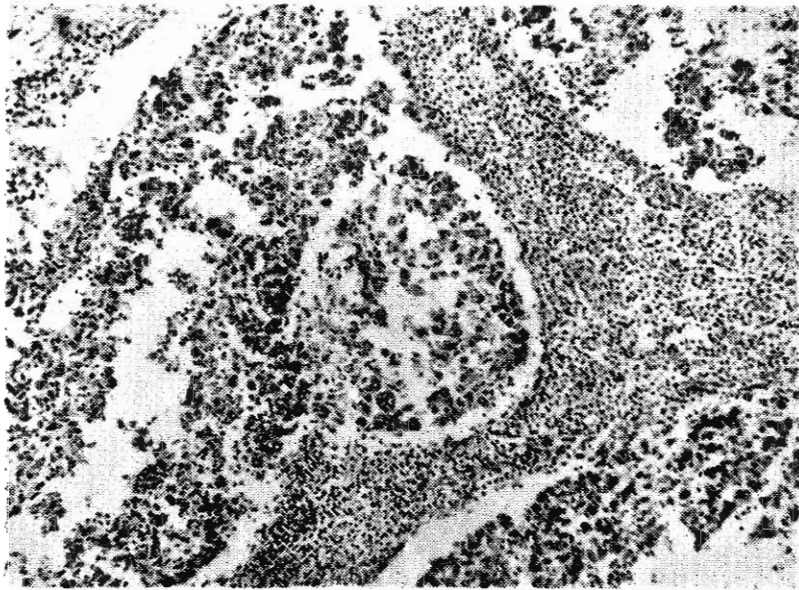


Fig. 5. Carcinoma medular. Puede apreciarse el acentuado infiltrado linfoplasmocitario en el estroma tumoral y en el tumor mismo.

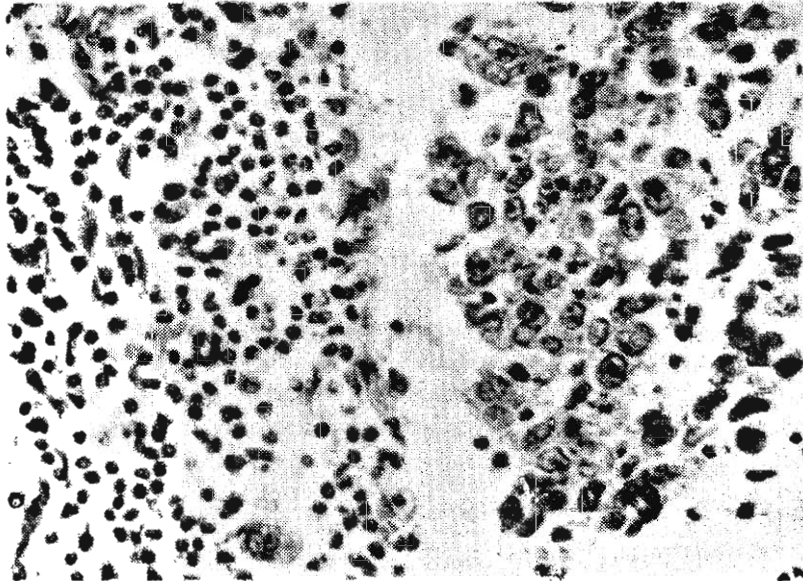


Fig. 6. Un mayor aumento de la microfotografía anterior, permite apreciar con más detalle el infiltrado linfoplasmocitario y las células que constituyen el tumor. Hay discreto componente fibroso.

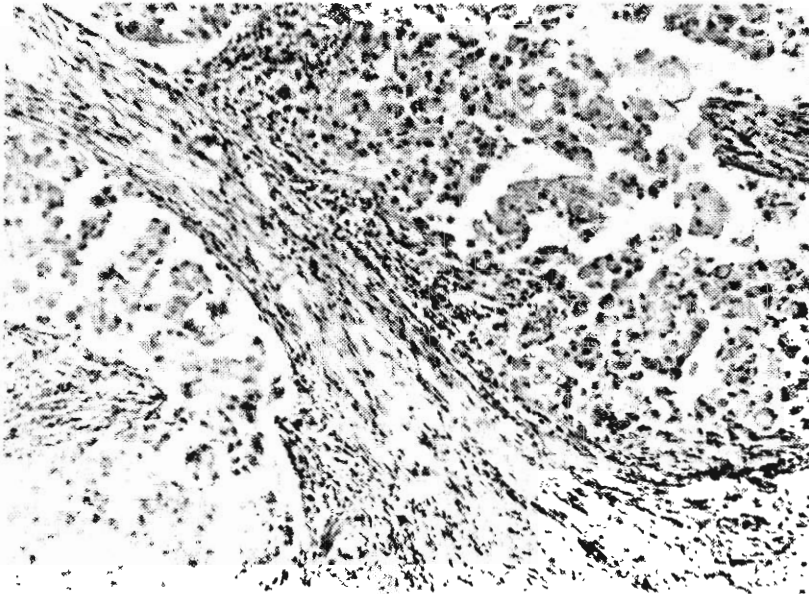


Fig. 7. Carcinoma medular, se aprecia además del infiltrado linfoplasmocitario, proliferación de tejido fibroso.

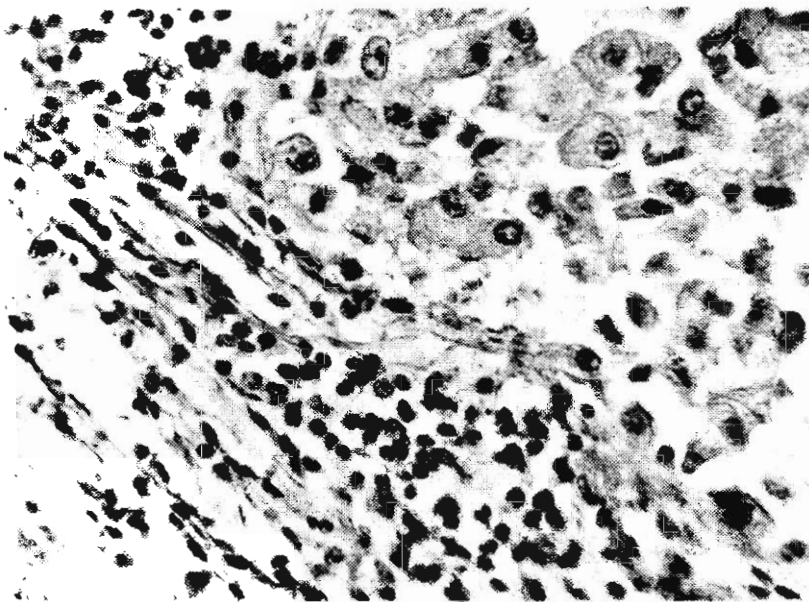


Fig. 8. A mayor aumento de la microfotografía anterior, permite apreciar claramente el tejido tumoral y el infiltrado linfoplasmocitario y la fibrosis moderada.

Los tumores del Grado I, comprenden aquellos tumores con estructura homogénea, bien diferenciados, sin heteroplasia marcada y con límites periféricos usualmente netos. El grado III es un tumor heterogéneo, con estructuras que indican elevada malignidad en por lo menos una parte del tumor, caracterizándose por una infiltración ilimitada de los tejidos periféricos. El grado II corresponde a un estado intermedio.

La frecuencia de las mitosis es de importancia secundaria en la graduación.

Es importante señalar, como ya se dijo, y siguiendo las recomendaciones de Hultborn y Törnberg (12) que, tanto la clasificación en tipos histológicos como la graduación de la malignidad es conveniente efectuarlas por las estructuras de la zona periférica.

La valoración del grado de infiltración linfoplasmocitaria y de la reacción fibrosa se hizo en la forma siguiente:

Grado 0 (—): Cuando no se evidenciaba la reacción o era nula.

Grado I (+): Si la reacción era discreta.

Grado II (++) : Si la reacción era moderada o definida, y

Grado III (+++) : Cuando la reacción era abundante y densa.

La medición del tamaño del tumor primario del presente material ha sido hecha en los especímenes operatorios y avaluados en centímetros, por ser este método más exacto y ajeno a los errores de apreciación cuando se trata de medir durante el examen clínico.

RESULTADOS Y COMENTARIO

De los 55 pacientes que representa el total de casos de cáncer de mama operados y con evolución clínica conocida en un lapso de diez años sólo han sobrevivido 19 pacientes, post-operatoriamente, lo que representa el 34.5%, mientras que 36 han fallecido por causa de la enfermedad durante los diez años de observación, que equivalen al 65.5% (Cuadro Nº 2). Los otros 30 pacientes restantes se desconoce la evolución postoperatoria por las razones ya mencionadas anteriormente, reduciéndose así las cifras que presentamos a un total de 55 casos.

Cuadro Nº 2. Evolución de diez años en los pacientes portadores de cáncer operados en el I. N. E. N. en los años de 1952 y 1953.

Nº de Pacientes vivos (10 años o más)	Nº de Pacientes fallecidos (Antes de 10 años)	TOTAL
19 (34.5%)	36 (65.5%)	55 (100%)

Con arreglo al pronóstico, el cáncer de la mama puede clasificarse entre las localizaciones de gravedad intermedia, toda vez que la supervivencia de 5 años es del orden del 50% para el conjunto de los casos. Este pronóstico, por otra parte, se mantiene invariable hasta hace bastantes años. El registro permanente que se lleva en Connecticut desde el año 1935 demuestra que las tasas de supervivencia no se han modificado.

Estas tasas son además relativamente idénticas en todos los países, por más que los criterios terapéuticos difieran sensiblemente entre unos y otros (1).

Con relación a la supervivencia, las cifras que siguen dan una idea aproximada de los resultados terapéuticos considerados mejores, según recientes referencias de varios centros, comparados con la evolución natural del proceso (14).

SUPERVIVENCIA

Condición de los pacientes	A los 5 años	A los 10 años
Sin tratamiento	20%	5%
Todos los pacientes tratados incluso en casos de recidiva	30%	15%
Todos los pacientes, tratamiento primario	40%	25%

Lewinson y colaboradores (8) presentan, en un trabajo comparativo la supervivencia mayor de 10 años en relación con el tratamiento, realizado en el Johns Hopkins Hospital entre los años 1946-1960; de un total de 235 pacientes tratados por medio de mastectomía radical, ei

porcentaje de supervivencia de 5 años fué de 52% y el de 10 años de 33%. Habiendo sido el porcentaje de supervivencia de esta serie computado por el método actuarial o Tabla de la Vida, que compara los porcentajes de supervivencia observados con los porcentajes esperados.

Como se puede apreciar, las cifras dadas por otros autores y la presentada en este trabajo tienen bastante similitud en lo que respecta a la supervivencia.

Tamaño del nódulo mamario primitivo

En nuestra serie, se observa, (Cuadro N° 3) en relación al tamaño del nódulo tumoral y la supervivencia, que todos aquellos pacientes con nódulos tumorales menores de un centímetro, han sobrevivido más de 10 años postoperatoriamente, o sea en el 100% de los casos; los que presentaron nódulos entre 1.1 cm. a 3 cm. lo hicieron 7 de un total de 13 lo que representa el 54%; aquellos que medían entre 3.1 a 5 cm. sólo sobrevivieron 6 pacientes de un total de 23 o sea 27%. A medida que los nódulos son mayores de 5 cm., no se observa ninguna supervivencia. De donde se deduce que, a medida que el tumor primario es de mayor tamaño en el momento de la operación las probabilidades de supervivencia son menores, siendo este factor ajeno al grado de diferenciación celular del tumor. Es decir, que los tumores extremadamente grandes tienen un mal pronóstico, al margen del grado de malignidad.

Cuadro N° 3. Relación entre el tamaño del nódulo mamario y la supervivencia de pacientes con cáncer de mama operados en el I. N. E. N. en los años 1952-1953.

Tamaño del nódulo	Nº de Pacientes Vivos	Nº de Pacientes Fallecidos	TOTAL
De 0 a 1 cm.	3	0	3
De 1.1 a 3 cm.	7	6	13
De 3.1 a 5 cm.	6	16	22
De 5.1 a 7 cm.	0	5	5
De 7.1 a 9 cm.	0	3	3
Mayor de 9 cm.	0	2	2
No consignado	3	4	7
TOTAL	19	36	55

Nuestras observaciones apoyan a los autores (12, 15) que consideran que la dimensión del tumor proporciona información pronóstica valiosa, estando este hecho íntimamente relacionado con el grado de malignidad.

El estudio de Goldenberg y colaboradores (16), basados sobre los registros de 1458 mujeres con cáncer de mama, comprobados histológicamente y tratados en el Yale New Haven Medical Center, N. H. Connecticut, desde 1921 a 1957, informan, que la supervivencia fué más elevada en pacientes con tumores pequeños, en contraste con tumores grandes, independiente de la edad y el estado microscópico de los nódulos axilares.

METASTASIS AXILAR Y SUPERVIVENCIA

El examen sistemático de todos los ganglios axilares perceptibles en la pieza operatoria, ha permitido precisar la relación existente entre el pronóstico y la invasión ganglionar. Así, en nuestros casos, se observa que de los 55 pacientes operados, 36 presentaron metástasis axilar y 19 estuvieron exentos de ella. Once de los pacientes que presentaron dichas metástasis han sobrevivido más de 10 años postoperatoriamente, es decir, el 30.5% de los casos, y 25 pacientes han fallecido antes de ese margen de tiempo, lo que representa el 69.5%.

En el grupo de los pacientes que no presentaron metástasis, 8 sobrevivieron más de 10 años, y 11 fallecieron antes, o sea 42.1% y 57.9% respectivamente. (Cuadro N° 4).

Cuadro N° 4. Relación entre la supervivencia y metástasis axilar en pacientes con Cáncer de mama operados en el I. N. E. N. en los años de 1952 - 1953

	Nº de Pacientes vivos (+ de 10a.)	Nº de Pacientes fallecidos (Antes de 10 años)	TOTAL
Con metástasis axilar	11 (30.5%)	25 (69.5%)	36
Sin metástasis axilar	8 (42.1%)	11 (57.9%)	19

En el trabajo que presenta Lewinson y colaboradores (8), del Johns Hopkins Hospital, del total de 253 pacientes tratados con mastectomía radical, solo 138 presentaron metástasis regional, siendo el porcentaje

de supervivencia de 10 años de 25%, mientras que de 113 pacientes con cáncer de mama localizado, sobrevivieron dicho periodo el 44%.

En el trabajo de Törnberg (12), los porcentajes de supervivencia de 10 años están en relación con la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. Así, cuando estos eran negativos, el porcentaje era de 72% y si eran positivos sin crecimiento tumoral periglandular 52% y con crecimiento tumoral periglandular era de 19% de sobrevivida.

Es evidente que la presencia de metástasis axilar agrava el pronóstico, puesto que el 69.5% de pacientes de nuestra serie con metástasis axilar, han fallecido, mientras que solo 42.1% de los pacientes han sobrevivido. Estos hechos están al margen de otros factores que pueden hacer variar el comportamiento biológico del tumor frente al huésped, tales como el tipo de la neoplasia, el grado de diferenciación celular, etc. Además, debe tenerse en cuenta que en la serie que se presenta, el grupo que ha sobrevivido más de 10 años es independiente de si ha recibido o no radioterapia postoperatoria.

SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA INFILTRACION DEL TUMOR PRIMARIO POR TEJIDO LINFOIDE Y FIBROSIS

En todos los casos revisados se estudió la reacción de los tejidos del huésped al tumor, reacción que histológicamente se expresa por infiltración linfocitaria y a células plasmáticas, en grado variable, y, además, por reacción fibrosa.

Cuadro N° 5. Grados de reacción linfoide y supervivencia en pacientes con cáncer de mama operados y seguidos en su evolución por más de diez años

Grado de reactividad	Vivos	Fallecidos	TOTAL
No hay o discreta (Grado 0 ó I)	7 (19.4%)	29 (80.6%)	36
Moderada o abundante (Grado II ó III)	12 (63.2%)	7 (36.8%)	19

En el Cuadro N° 5, se puede observar, en relación con la reacción linfoplasmocitaria, que ésta fue muy discreta y no existió en 36 pacientes, de esta cifra solo 7 sobrevivieron y 29 fallecieron por la neoplasia. En cambio, 19 pacientes presentaron una reacción linfoplasmocitaria franca e incluso abundante; de estos pacientes, 12 sobrevivieron los 10 años sin evidencia de enfermedad y 7 fallecieron durante dicho lapso.

De lo expuesto se desprende que la respuesta o reacción del huésped hacia el tumor, medida por el grado de infiltración linfoplasmocitaria, parece constituir un valioso elemento de juicio para establecer el pronóstico; en efecto, mientras que solo el 19.4% de enfermos sin reacción linfoplasmocitaria o escasa en la pieza operatoria, sobrevivieron más de 10 años postoperatoriamente, el 63.2% del grupo con moderada o marcada respuesta linfoplasmocitaria tuvieron evolución favorable. Su influencia es, pues, evidente y se explicaría por el reconocido papel que tiene el tejido linfoide en la producción de anticuerpos y es probable que la presencia de gran cantidad de este tejido como reacción al tumor, sea el exponente de un mecanismo de resistencia del huésped para el tumor.

A este respecto fué Murphy (17) el primero en demostrar que el RES y en particular el linfocito, ejerce una influencia controladora del crecimiento tumoral. La anulación de la resistencia adquirida contra los tumores se logra fácilmente inhibiendo al RES mediante agentes físicos y químicos tales como la irradiación total del cuerpo, bloqueo con coloides, cortizona y drogas afines etc. de manera que todos estos agentes pueden favorecer a una neoplasia, facilitando su crecimiento y diseminación, sugiriendo que los procesos inmunológicos pueden afectar la patogénesis del cáncer en el hombre así como su pronóstico, influyendo sobre el RES.

Cabe destacar, además, la observación sobre la mejor evolución de los cánceres de mama del tipo medular que frecuentemente se asocia con infiltración linfoide, descrito ya por Moore y Foote del Memorial Hospital (18).

Berg (19), ha descrito la reacción linfoplasmocitaria que a veces se produce en la periferie del tumor. Esta reacción traduce, según él, la defensa del huésped contra el cáncer y su presencia coincide con una disminución de la tendencia a la invasión de los ganglios linfáticos axilares y con una elevación del tiempo de supervivencia.

Con respecto a la fibrosis como reacción del huésped hacia el tumor (Cuadro Nº 6), este elemento no se manifiesta en una forma destacable en la serie que se ha revisado, de modo que este factor debe tomarse con cierta cautela, ya que la serie de pacientes que se presenta es poco numerosa, pero el hecho de que no exista fibrosis en el tumor primario no permite al histólogo predecir la evolución del caso.

Cuadro N° 6. Grado de reacción fibrosa en el tumor primario y supervivencia en pacientes con cáncer de mama operados y seguidos en su evolución por más de diez años.

Grados de R. Fibrosa	Nº de Pacientes vivos	Nº de Pacientes fallecidos	TOTAL
No hay o discreta (Grado 0 ó I)	5 (38.5%)	8 (61.5%)	13
Moderada o abundante (Grado II ó III)	14 (33 %)	28 (67 %)	42

TIPOS HISTOLOGICOS DE NEOPLASIAS

En el siguiente cuadro se puede apreciar los diferentes tipos histológicos de la neoplasia que nos ocupa, siendo el carcinoma de los conductos el tipo que predomina, en nuestra serie, con un total de 38 casos, le sigue el carcinoma lobular con 8 casos, el medular con 4 casos, comedocarcinoma 2 casos; no observándose en esta serie ningún caso de carcinoma coloide. El tipo señalado como tipo raro de carcinoma incluye 1 caso de carcinoma de la glándula sudorípara. Cabe anotar que en esta serie se ha presentado un caso de carcinoma escirro que se le ha incluido en el primer grupo, además, uno de los casos de carcinoma ductal se presentó en un varón.

Según opinión general, cerca del 95% de los carcinomas sería de origen cunicular (14).

Cuadro N° 7. Tipos histológicos de cáncer de mama en pacientes operados en el I. N. E. N. en los años 1952 - 1953.

Tipos histológicos	Nº de pacientes Vivos (+ de 10a.)	Nº de pacientes Fallecidos	TOTAL
Carcinoma de los conductos	12	26	38
Comedocarcinoma	1	1	2
Carcinoma medular	2	2	4
Carcinoma lobular	3	5	8
Carcinoma coloide	0	0	0
Tipos raros de carcinoma	1	0	1
No clasificados	0	2	2

GRADO DE DIFERENCIACION

El grado II de diferenciación de la neoplasia es el más frecuente en nuestra serie con un total de 25 casos y representa el 45% del total, luego sigue el grado III con 14 casos y luego el I con 9 casos. Existe un mayor porcentaje de supervivencia en el grupo de grado II (Cuadro N° 8).

Cuadro N° 8. Grados de diferenciación de la neoplasia y supervivencia en pacientes con cáncer de mama operados en el I. N. E. N.

Graduación	Nº de pacientes Vivos (+ de 10a.)	Nº de pacientes Fallecidos	TOTAL
Grado I	3	6	9
Grado II	8	17	25
Grado III	4	10	14
No consignados	4	3	7
TOTAL	19	36	55

Como se puede apreciar el grado de diferenciación de la neoplasia no parece guardar relación con la supervivencia.

RESUMEN

De los diferentes elementos objetivos que se han evaluado y que podrían ser usados para predecir un determinado caso que acaba de ser tratado quirúrgicamente, se ha considerado: el tamaño del nódulo tumoral primario, la presencia o no de metástasis ganglionar, el tipo de la neoplasia, grado de diferenciación celular, grado de infiltración linfoplasmocitaria y de fibrosis.

De los elementos anteriormente citados hemos encontrado que, el grado de fibrosis y el grado de diferenciación celular no parecen ser útiles porque no presentan diferencias significativas entre el grupo de pacientes vivos y el grupo de muertos por la neoplasia. En otras palabras, estos factores no parecen influir en la evolución de la enfermedad. En cambio, los siguientes factores: tamaño del tumor primario, el grado de infiltración linfoplasmocitaria del tumor y la presencia de metástasis ganglionar si constituye elementos valiosos en la predicción de la evolución,

RELACION DE LAS HISTORIAS CLINICAS DE PACIENTES CON
 CANCER DE MAMA OPERADOS EN EL I.N.E.N. CUYA EVOLUCION SE
 CONOCE MAS DE 10 AÑOS, Y EN DONDE SE MUESTRAN LOS
 RESULTADOS DE LOS DIFERENTES ELEMENTOS ANATOMO-
 PATOLOGICOS REVISADOS

No.H.C.	Tamaño Nódulo (cm.)	Tipo de Neoplasia.	Grado de Dif.Nuc.	Grado de Inf.Lin.	Grado de Fibrosis.	Presencia Metástasis	Evolución Post-Op.
20353	6x4.5	C.Cond.	III	+	+	Si	6 meses
23217	3.5x3	"	II	0	+++	Si	8 "
21846	6 x 6	"	II	+	+++	Si	10 "
22659	8 x 8	"	I	0	+++	Si	10 "
23122	4 x 5	C.Lobul.	II	+	+++	Si	11 "
22118	4 x 3	C.Cond.	II	+	0	Si	11 "
21629	3.5x3	C.Lobul.	II	++	++	Si	1 año 1mes
20575	6 x 6	C.Cond.	III	0	++	Si	1 año 2mes.
21371	11x 7	C.Lobul.	III	0	++	Si	1 " 4 "
20155	5 x 4	C.Cond.	III	++	+++	No.	1 " 6 "
23862	6 x 6	C.Cond.	I	++	++	Si	1 " 7 "
23010	4 x 4	"	II	++	+++	No	1 " 7 "
20505	5.5x5	"	II	+	+	Si	1 " 7 "
24862	4 x 3	ComedoCa.	II	0	+++	Si	1 " 7 "
22772	4 x 4	C.Lobul.	III	+	+++	No	1 mes
22917	4.5x4	C.Cond.	I	0	+++	Si	1 año 10"
22149	-	C.Medul.	II	++	0	Si	2 " 2 "
25208	5 x 5	C.Cond.	I	0	+	No	2 " 6 "
23414	3x2.5	C.Medul.	-	0	+	Si	2 " 11"
25008	5 x 4	C.Cond.	III	+	+++	Si	2 " 1 "
22311	2.5x2	C.Cond.	II	0	+++	Si	2 " 6 "

RELACION DE LAS HISTORIAS CLINICAS DE PACIENTES CON
 CANCER DE MAMA OPERADOS EN EL I.N.E.N. CUYA EVOLUCION SE
 CONCCE MAS DE 10 AÑOS, Y EN DONDE SE MUESTRAN LOS
 RESULTADOS DE LOS DIFERENTES ELEMENTOS ANATOMO-
 PATOLOGICOS REVISADOS

No.H.C.	Tamaño Nódulo (cm.)	Tipo de Neoplasia.	Grado de Dif.Nuc.	Grado de Inf.Lin.	Grado de Proliferación de Fibrosis	Presencia Metástasis	Evolución Post-Op.
20122	2 x 2	C.Cond.	II	0	++	No	3 años
24023	3.5x2	"	I	0	++	Si	3 " 7 "
21833	6 x 6	"	III	0	+++	No	3 " 7 "
21476	3 x 3	"	I	0	+++	Si	3 " 10 "
20346	9 x 4	-	-	0	++	No	4 " 8 "
22615	4 x 4	C.Cond.	III	+	+++	Si	5 "
20529	4 x 4	C.Cond.	III	0	+	No	6 "
20592	9 x 9	C.Cond.	II	+++	+++	Si	6, " 11 "
23933	6 x 6	-	-	0	++	Si	6 " 4 "
21537	-	C.Cond.	III	+	+	No	7 " 7 "
23621	3 x 2	"	II	+	+++	No	7 " 11 "
23617	4x3.5	"	II	+	++	No.	9 "
24592	3 x 2	"	II	+	++	Si	9 " 4 "
22160	-	C.Lobul.	II	0	++	Si	9 " 7 "
22916	4 x 4	C.Cond.	II	+++	++	Si	9 " 10 "
21743	4x3.5	C.Cond.	II	+++	++	Si	Más de 10años.
22964	1 x 1	C.Medul.	-	0	+++	Si	" " "
23262	3 x 3	C.Medul.	-	+++	0	No	" " "
23768	1 x 1	AdenoCa.	-	+++	++	No	" " "
25050	2.5x2	C.Cond.	III	++	++	Si	" " "
23305	3.5x3	"	I	0	+++	No	" " "
24687	1 x 1	"	III	++	++	No	" " "
21186	4 x 4	"	II	+	+	Si	" " "

RELACION DE LAS HISTORIAS CLINICAS DE PACIENTES CON
 CANCER DE MAMA OPERADOS EN EL I.N.E.N. CUYA EVOLUCION SE
 CONOCE MAS DE 10 AÑOS, Y EN DONDE SE MUESTRAN LOS
 RESULTADOS DE LOS DIFERENTES ELEMENTOS ANATOMO-
 PATOLOGICOS REVISADOS

No.H.C.	Tamaño Nódulo (cm.)	Tipo de Neoplasia.	Grado de Dif.Nuc.	Grado de Inf.Lin.	Grado de F1 brosis	Presen- cia Me- tástasis	Evolu- ción Post-Op.
23703	-	C.Lobul.	I	++	+	Sí	Más de 10as.
23668	-	"	II	0	++	Sí	" "
22777	3 x 3	C.Cond.	II	++	+++	No	" "
22026	2.5x3	"	II	+++	0	No	" "
23261	1.5x1	"	II	0	+++	No	" "
23285	4.5x4	C.Lobul.	II	+++	++	Sí	" "
22993	4 x 3	C.Cond.	II	0	+++	Sí	" "
21549	-	"	III	++	++	No	" "
22966	4 x 4	ComedoCa.	-	+++	+	Sí	" "
22062	2 x 3	C.Cond.	III	+++	++	Sí	" "
20723	2 x 3	"	I	0	+++	Sí	" "

Resumiendo, se podría afirmar que entre más pequeño sea el nódulo tumoral primario, haya ausencia de metástasis axilar y exista acentuada reacción linfoplasmocitaria en el tumor primario, el pronóstico del caso será favorable. Al revés, cuanto más grande sea el tumor primario, exista metástasis axilar y una escasa o ausencia de reacción linfoplasmocitaria en el tumor primario, las posibilidades de sobrevivida son restringidas.

Las consideraciones que se acaban de hacer en el párrafo anterior se refieren a casos tratados con el mismo procedimiento que, en la época en que éste fue realizado (1952-1953), era considerado el tratamiento de elección para el cáncer de mama (mastectomía radical); no hay motivo para pensar actualmente en que el tratamiento del cáncer de mama que se ha ampliado a la cadena mamaria interna (mastectomía ultraradical), la vigencia de lo expuesto en párrafos anteriores haya dejado de tener lugar.

CONCLUSIONES

1. Se ha estudiado la evolución postoperatoria durante 10 años, de 55 casos de cáncer de mama tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, de los cuales 19 han sobrevivido más de 10 años y se ha tratado de establecer una correlación entre ciertos factores objetivos y la supervivencia.

2. En nuestros casos el porcentaje de supervivencia después de 10 años fue de 34.5%.

3. En los pacientes portadores de cáncer de mama, existen factores reaccionales que influyen en la conducta evolutiva de la enfermedad.

4. Se ha encontrado que la reacción linfoplasmocitaria en el tumor, el tamaño del nódulo tumoral primario y la presencia de metástasis son los elementos más saltantes para evaluar el pronóstico.

5. Estos factores son dependientes de la capacidad de reacción del huésped al tumor.

6. La supervivencia de los pacientes con cáncer de mama mejoró cuando se encontró acentuada reacción linfoplasmocitaria en el tumor.

7. A mayor tamaño de tumor primario corresponde pronóstico menos favorable, ningún paciente con tumor mayor de 5 centímetros de diámetro sobrevivió 10 años.

8. La presencia de metástasis ganglionar ensombrece el pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Rouquette Claude: El Pronóstico de los tumores malignos de la mama. Bol. U. I. C. C. Vol. 1: 4, 1963.
2. Albújar, P. F.: La Histiocitosis Sinusal, un indicador pronóstico en la cirugía por cáncer de mama. Tesis Bach. 1959.
3. Bloom, H. T. G. and Richardson, W. W.: Histological grading and prognosis in breast cancer. Brit. J. Cancer. II: 359, 1957.
4. Black, M. M., Kerpe, S. and Speer, F. D.: Lymph node structure in patient with cancer of breast. Am. J. Path., 29: 505, 1953.
5. Black, M. M., Opler, S. R. and Speer, F. D.: Microscopic Structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes as relation to survival. Surg. Gynec. & Obst. 98: 725, 1954.
6. Black, M. M., Opler, S. R. and Speer, F. D.: Survival in breast cancer. Cases in relation to the structure of the primary tumor and regional lymph nodes. Surg. Gynec. & Obst. 100: 543, 1955.
7. Black, M. M., Speer, F. D. and Opler, S. R.: Structural representations of tumor-host relationships in mammary carcinoma. Biologic and Pronostic significance. Am. J. Clin. Path. 26: 250, 1956.

8. Lewinson, F. F., Smith, R. T.: Result of breast cancer treatment of Johns Hopkins Hospital. 1946-1960. Comparative results and discussion of survival in relation to treatment. *Surg.* 53: 644, 1963.
9. Berkson, J. Harrington, S. W., Clagget, O. T. and others. Mortality and survival in surgically treated cancer of the breast: A statistical summary of some experiences of the Mayo Clinics. *Proc. Staff Meet. May Clin.* 32: 645, 1957.
10. Byrd, B. F., Burch, J. C., Stephenson, S. E. and Nelson, I. A. The effect on survival on certain variables in breast cancer. *Ann Surg.* 149: 807, 1959.
11. Butcher, H. R. Jr.: Effectiveness of radical mastectomy for mammary cancer: An analysis of mortalities by the method of Probits. *An. Surg.* 154: 383, 1961.
12. Hultborn, K. A. and Törnberg, B.: Mammary Carcinoma: The biological character of mammary carcinoma studies in 517 cases by a new form of malignancy grading. *Act. Rad. Supplementum* 196. 1960.
13. Stewart, F. W.: Tumor of the breast. *Atlas of tumor Pathology, Section IX. Fascicle 34, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C.* 1950.
14. MacDonald, D. I.: De Cristopher. *Tratado de Patología Quirúrgica.* 7ª Ed. Tomo I. Ed. Interamericana S. A. 1960.
15. International Unión Against Cáncer, Research Commision Paris: *Clinical Stage Clasification of malignant tumors of the breast* 1956. Draft.
16. Goldenberg, I. S., Bailar, J. C., III; Hayes, M. A., and Lowry, R.: Female breast Cáncer, reevaluation. *And Surg.* 54: 397, 1961.
17. Citado por Albújar, Pedro F. (2).
18. Moore, O. and Foote F.: The relatively favorable, prognosis of medullary cancer of breast. *Cancer,* 2: 635.
19. Berg, J. W.: Inflammation and prognosis in breast cancer. A search for host resistance. *Cancer,* 12: 714, 1959.