

INSTITUTO DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

## Variables clínicas de pronóstico individual en el cáncer mamario

Por los Dres.:

ROBERTO LAZO CARRERAS, LETICIA FERNANDEZ GARROTE y AGUSTIN LAGE DAVILA

Lazo Carreras, R. y otros. *Variables clínicas de pronóstico individual en el cáncer mamario*. Rev Cub Med 22: 3, 1983.

Se informa que el estudio del pronóstico individual en las pacientes que presentan cáncer mamario es uno de los problemas de mayor actualidad en las investigaciones en esta especialidad. Se estudian en este trabajo 155 pacientes operadas de cáncer de mama en el IOR desde 1972 a 1977. Se subdividen estas pacientes en grupos de acuerdo con su etapa clínica (I y II), según la presencia de ciertos criterios de hormono-dependencia como: la edad, el *status* menopáusico, la edad de la menopausia, la nuliparidad, etc., con el objetivo de evaluar en estos grupos, las curvas de intervalo libre de enfermedad obtenidas mediante el método actuarial. Se encontró en las comparaciones realizadas que en todos los casos la evolución a 5 años fue mejor en los grupos que presentaban más criterios de hormono-dependencia.

### INTRODUCCION

La posibilidad de establecer el pronóstico individual de una paciente que presente un carcinoma mamario es una necesidad cada vez más apremiante en el tratamiento de esta enfermedad.

Actualmente, en que están disponibles diversas modalidades terapéuticas que implican diferentes riesgos de toxicidad, es necesario ante cada paciente establecer un juicio inicial aproximado de cuál será su curso clínico, de sus posibilidades de curación, control o recidiva, para escoger adecuadamente el tratamiento.

El estadiamiento del cáncer de la mama de acuerdo con la clasificación TNM,<sup>1</sup> ha sido un paso importante en este sentido. Ciertamente es el estadio clínico la principal variable que influye en el pronóstico individual. Sin embargo, esto es sólo un primer paso. Otros criterios de estratificación de los pacientes (menopausia, edad, etc.) pudieran tomarse en cuenta para establecer grupos de pronóstico más homogéneos.

En el cáncer mamario de estadio II, por ejemplo, diferentes autores ofrecen cifras de control a 5 años para alrededor del 70%.<sup>23</sup> El problema que se plantea ahora es saber

si ese 30% de pacientes que presenta recidiva antes de los 5 años, es una muestra al azar de toda la población afectada de carcinoma mamario de estadio II o si, por el contrario, es posible discriminar *a priori* la sub-población de mal pronóstico sobre la base de determinados criterios clínicos, histológicos o de laboratorio.

Nosotros publicamos recientemente<sup>4</sup> un análisis que empleaba las técnicas de estratificación pronóstico<sup>5</sup> de variables clínicas que se asociaron con la presencia de receptores de estradiol en tumores mamarios. Este estudio puso de manifiesto que el *status* posmenopáusico, la edad mayor de 50 años, la nuliparidad o el primer parto tardío, la obesidad y la edad de menopausia temprana, se asocian positivamente con la presencia de receptores hormonales en el tumor.<sup>6</sup>

Otros autores han descrito que, a su vez, la presencia de receptores estrogénicos se asocia con largos intervalos libres de enfermedad y mejores sobrevividas.<sup>7,8</sup>

En este trabajo presentamos un análisis de la relación entre las variables clínicas predictoras de hormono-dependencia y el intervalo libre de enfermedad después de la mastectomía en una muestra de pacientes operadas en nuestro instituto y estudiadas durante al menos 5 años después.

Como se verá, el empleo combinado de las variables clínicas adecuadas permite distinguir subgrupos de mal pronóstico dentro de grupos de pacientes usualmente considerados como de buen pronóstico, e igualmente subgrupos de mejor pronóstico dentro de grupos de pacientes usualmente considerados como de mal pronóstico.

#### **MATERIAL Y METODO**

El universo de estudio está constituido por 155 pacientes que presentaron cáncer de mama, inscritas en el IOR entre los años 1972 a 1977; estas pacientes fueron operadas de mastectomía radical o total y sometidas a tratamiento radiante. El examen histológico en todos los casos fue informado como carcinoma infiltrante de conducto. Se utilizó la clasificación TNM de la UICC para el estadiamiento clínico de las pacientes y según éste, correspondieron 55 de ellas a la etapa III y 100 a la etapa II. Se utilizó el expediente clínico como fuente de información sobre las siguientes variables.

- *Status* menopáusico
- Edad
- Edad del primer parto
- Paridad
- Edad de la menopausia
- Índice, peso — talla
- Etapa clínica

— Intervalo libre de enfermedad (tiempo transcurrido entre la operación y la aparición clínica de las metástasis).

— Tratamiento

Esta información sirvió de base para definir la situación de cada paciente de acuerdo con los criterios de hormono-dependencia: *status* menopáusico, nuliparidad, primer parto después de los 30 años, menopausia antes de los 45 años, índice peso/talla mayor que 1,4 y edad después de los 50 años. El *status* menopáusico y la etapa clínica se utilizaron para las grandes divisiones de la muestra dado la conocida relación entre estas dos variables y la evolución de las enfermas. De esta manera quedó la muestra dividida en cuatro grupos, cada uno de ellos fue subdividido a su vez de acuerdo con la presencia de los criterios de hormono-dependencia en los que tenían cero, uno, dos y más de dos criterios.

Esto hace que los subgrupos sean cuantitativamente diferentes en relación con el número de criterios de hormono-dependencia que poseen las pacientes de cada uno de los grupos.

#### *Análisis estadístico*

Se utilizó el método de supervivencia actuarial,<sup>11</sup> al estudiar un tiempo total de cinco años en intervalos de un año. Para utilizar este método definimos nuestra variable de esta manera, vivo: toda paciente que permanecía sin recidiva en cada período dado y fallecido: en el intervalo de tiempo en que apareció la recidiva. De esta manera, calculamos en cada tiempo tx, la probabilidad de encontrarse sin recidiva que no es más de 1-probabilidad de tener recidiva.

$$P_r = 1 - P_r$$

Se calculó la supervivencia estimada como el producto de las probabilidades de no aparición de recidiva en cada intervalo de tiempo.

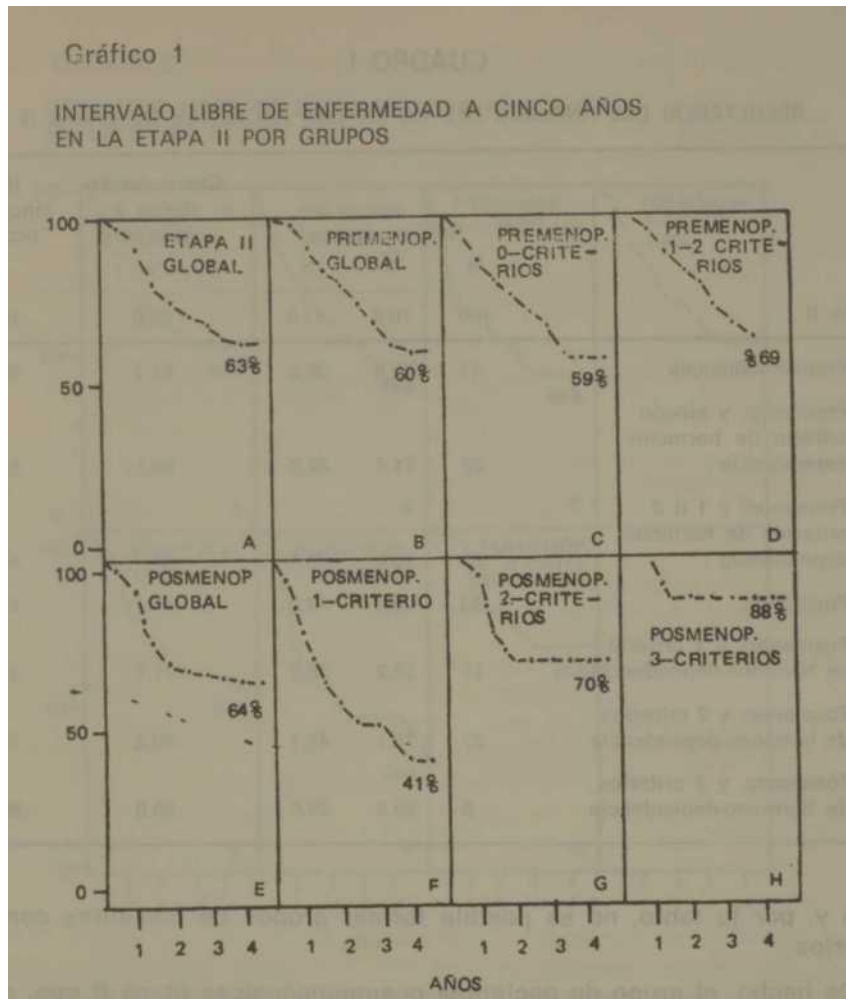
Todos los cálculos se realizaron en una minicomputadora CID 201-B y se utilizó el programa SUPAC.<sup>11</sup>

#### **RESULTADOS**

Las curvas de intervalo libre de enfermedad obtenidas por el método actuarial que corresponden a los tumores del estadio II, se muestran en el gráfico 1. Los datos numéricos correspondientes se indican en el cuadro I.

La probabilidad de encontrarse libre de recidiva a los 5 años de operada de una neoplasia de mama de estadio II, es en nuestra serie del 63%. Esta probabilidad es ligeramente superior en la mujer posmenopáusica (64%).

Nótese, sin embargo, que al emplear los criterios clínicos de dependencia hormonal pueden distinguirse, especialmente dentro de las posmenopáusicas, grupos de diferente pronóstico. Así, la probabilidad estimada de encontrarse libre de recidiva a los 5 años de



Curvas obtenidas por el método actuarial de todos los grupos de etapa II.

Abscisa: tiempo en años.

Ordenada: probabilidad en por ciento.

- a) Curva en todos los casos de etapa II.
- b) Curva en todos los casos de etapa II premenopáusica.
- c) Curva en todos los casos de etapa II posmenopáusica. c,d,f,g y h) Grupos de etapa II según presencia de criterios de hormono-dependencia.

operada, que es del 64% para una mujer que presenta una neoplasia de mama de estadio II, es del 89% si esta paciente reúne al menos tres de los criterios clínicos de dependencia hormonal, del 70% si reúne dos de estos criterios, y esta probabilidad bajó al 41%, cuando la paciente reunía un solo criterio de dependencia hormonal. Este criterio único es usualmente la edad, ya que prácticamente todas las pacientes posmenopáusicas son mayores de 50 años y, por lo tanto, no es posible formar grupos de pacientes con cero criterios.

CUADRO I

RESULTADOS DEL ANALISIS DEL ILE EN LAS PACIENTES DE ETAPA II

Etapas II	ILE en meses			Casos contro-	ILE a
	N	$\bar{X}$	S	lados a cinco años %	cinco años "actuarial" %
Etapas II	100	70,8	41,6	62,0	63,0
E II Premenopáusicas	47	72,6	38,2	61,7	60,0
E II Premenop. y ningún criterio de hormono- dependencia	22	71,4	42,0	59,1	59,1
E II Premenop. y 1 ó 2 criterios de hormono- dependencia	25	73,6	35,4	64	64,0
E II Posmenop.	53	70,7	44,0	64,2	64,1
E II Posmenop. y 1 criterio de hormono-dependencia	17	52,2	38,2	41,1	41,1
E II Posmenop. y 2 criterios de hormono-dependencia	27	76,1	48,1	70,3	70,4
E II Posmenop. y 3 criterios de hormono-dependencia	9	89,5	29,9	88,9	88,9

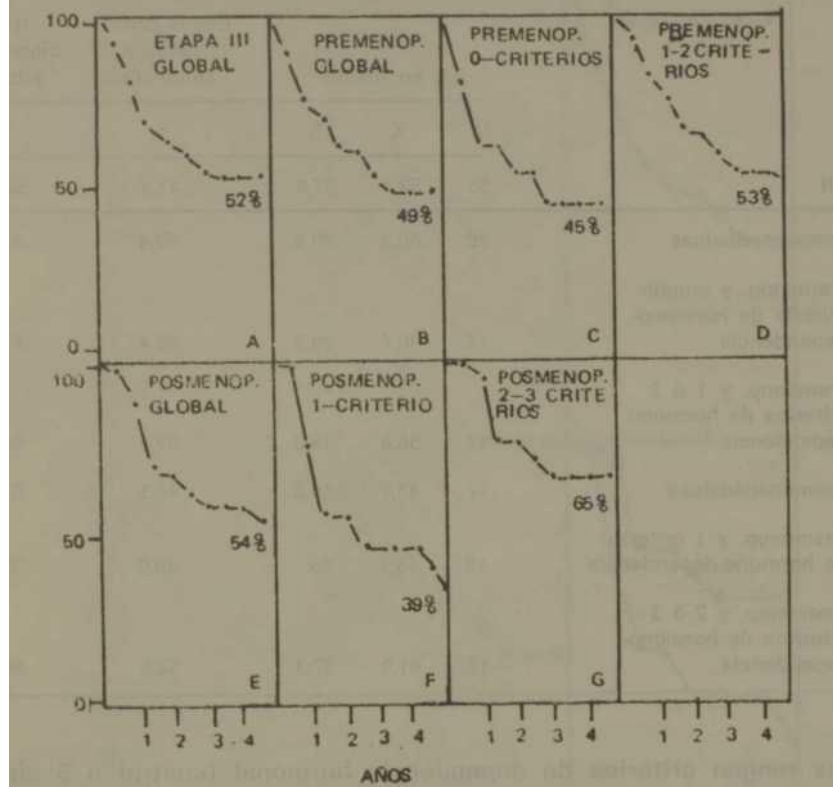
De hecho, el grupo de pacientes posmenopáusicas etapa II que, aparte de la edad, no tienen ningún otro criterio de hormono-dependencia, tiene un pronóstico peor que el de las pacientes jóvenes premenopáusicas.

La tendencia a un peor pronóstico mientras menos criterios clínicos de dependencia hormonal se reúnan, se nota también en el interior del grupo de las premenopáusicas (64% de control a 5 años para las que tienen uno o dos criterios y 59% para las que no tienen ninguno), pero esta diferencia es menos marcada que en el caso de las posmenopáusicas. Nótese aquí que el grupo de pacientes premenopáusicas que presenten uno o dos criterios de dependencia hormonal, tiene la misma probabilidad de control a 5 años que las pacientes posmenopáusicas.

Los resultados correspondientes a las pacientes de estadio III, se muestran en el gráfico 2 y en el cuadro II. El grupo completo tiene una probabilidad de control en 5 años del 52%, que a su vez es ligeramente superior en las posmenopáusicas (54%) que en las premenopáusicas (49%). Aquí también las pacientes posmenopáusicas pueden ser subdivididas en dos grupos según presenten un solo criterio de dependencia hormonal

Gráfico 2

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD A CINCO AÑOS  
EN LA ETAPA III POR GRUPOS



Curvas obtenidas por el método actuarial de todos los grupos de etapa III.

Abscisa: tiempo en años.

Ordenada: probabilidad en por ciento.

- a) Curva en todos los casos de etapa III.
- b) Curva en todos los casos de etapa III premenopáusicas.
- c) Curva en todos los casos de etapa III posmenopáusicas. c,d,e,f y g) Grupos de etapa III según presencia de criterios de hormono-dependencia.

(usualmente la edad), o presenten dos o más criterios de dependencia hormonal, y la probabilidad de control en 5 años de estos dos grupos es bien diferente (34 y 64%), respectivamente. Al igual que en los estadios II, las pacientes posmenopáusicas mayores de 50 años, pero que no tienen ningún otro criterio clínico de dependencia hormonal, tienen un pronóstico peor que las pacientes jóvenes premenopáusicas.

En el interior del grupo de premenopáusicas de estadio III, también pueden establecerse dos grupos de pronóstico diferentes según las pacientes tengan criterios de dependencia

CUADRO II

RESULTADOS DEL ANALISIS DEL ILE EN LAS PACIENTES DE ETAPA III

	ILE en meses			Casos contro- lados a cinco años	ILE a cinco años "actuarial"
	N	X	S	%	%
Etapa III	55	52,1	37,9	47,3	52,3
E III Premenopáusicas	28	50,3	39,6	46,4	49,5
E III Premenop. y ningún criterio de hormono- dependencia	11	40,4	39,3	36,4	44,6
E III Premenop. y 1 ó 2 criterios de hormono- dependencia	17	56,8	39,6	52,9	52,9
E III Posmenopáusicas	17	43,7	39,8	48,1	53,7
E III Posmenop. y 1 criterio de hormono-dependencia	10	43,2	36	40,0	34,1
E III Posmenop. y 2 ó 3 criterios de hormono- dependencia	17	61,9	37,3	52,9	64,8

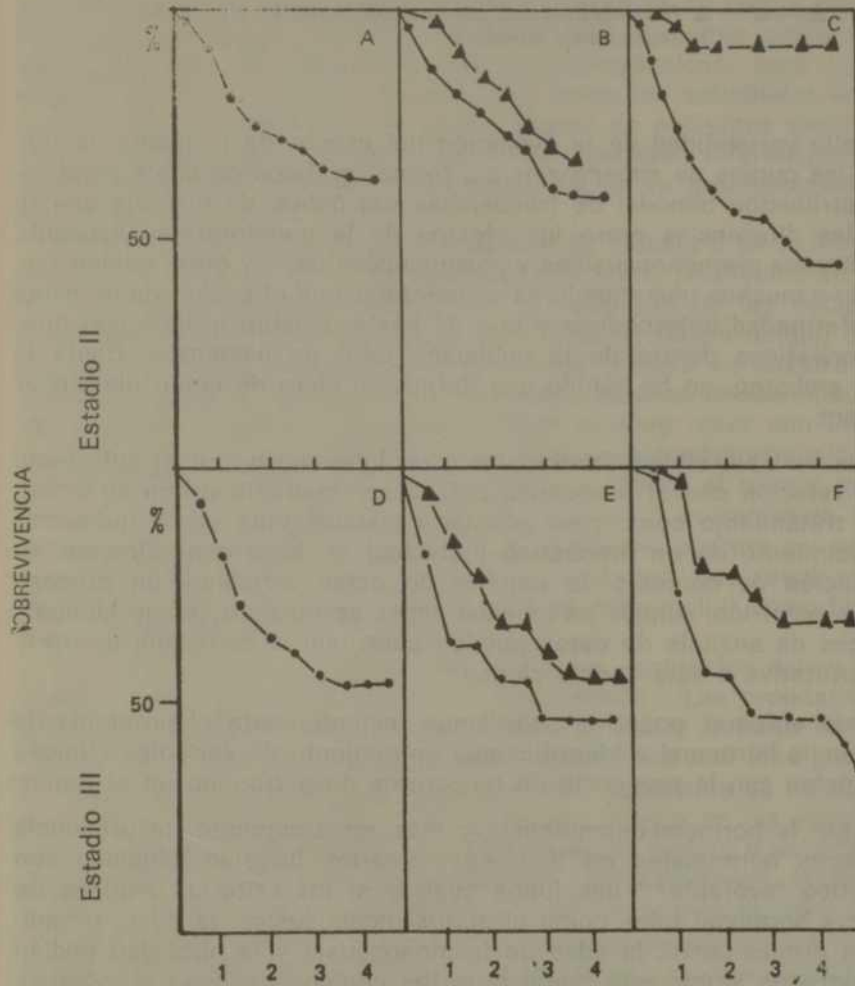
hormonal (control a 5 años = 53%), o no tengan ninguno (control/45), y el grupo con criterios de dependencia hormonal presenta un pronóstico similar al de las pacientes posmenopáusicas.

Nótese, al analizar de conjunto los resultados, que las diferencias en las cifras de control a 5 años que se obtienen cuando se estratifican las pacientes de acuerdo con los criterios clínicos de dependencia hormonal empleados, son siempre mayores que las diferencias de pronóstico que existen entre las pacientes premenopáusicas y las posmenopáusicas.

El gráfico 3 resume las comparaciones entre grupos de diferente pronóstico creados sobre la base de los criterios clínicos de dependencia hormonal. Nótese la amplitud de las diferencias en las curvas actuariales de los diferentes grupos, especialmente dentro de las pacientes posmenopáusicas. Las pruebas estadísticas  $X^2$  para comparar las diferencias observadas entre las curvas, sólo resultaron significativas al comparar la etapa III premenopáusica y la etapa III posmenopáusica, el resto de las comparaciones resultó no significativo, lo que consideramos atribuible a los tamaños de los grupos que se hacen muy pequeños al subdividir las muestras.

Gráfico 3

COMPARACIONES DE SOBREVIVAS ENTRE GRUPOS DE DIFERENTE PRONOSTICO



Leyenda:

Estadio II

A ●—●—● Todas las pacientes.

B ●—●—● Premenopáusicas con ningún criterio clínico de dependencia hormonal.

▲—▲—▲ Premenopáusicas con 1 ó 2 criterios de dependencia hormonal.

C ●—●—● Premenopáusicas con ningún criterio clínico de dependencia hormonal.

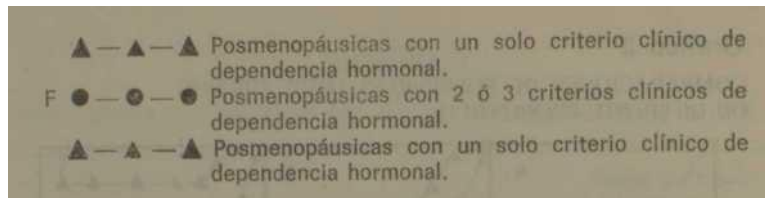
▲—▲—▲ Premenopáusicas con 1 ó 2 criterios de dependencia hormonal.

Estadio III

D ●—●—● Todas las pacientes.

E ●—●—● Posmenopáusicas con 2 ó 3 criterios clínicos de dependencia hormonal.





## DISCUSION

La amplia variabilidad de la evolución del cáncer de la mama, la tendencia de las curvas de supervivencia a formar gráficos de doble pendiente,<sup>12</sup> la distribución bimodal de frecuencias del índice de mareaje con timidina,<sup>13</sup> las diferencias entre los efectos de la quimioterapia ayudante en las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas<sup>14</sup> y otras evidencias, han llevado a muchos investigadores a conjeturar que el cáncer de la mama es una enfermedad heterogénea y que de hecho existen grupos con diferentes pronósticos dentro de la población total de pacientes. Hasta la fecha, sin embargo, no ha habido una definición clara de cómo identificar estos grupos.

Ninguna variable clínica, histológica o de laboratorio, por sí sola tiene suficiente relación con el pronóstico del cáncer mamario o con su sensibilidad al tratamiento como para aceptarla aisladamente como indicador. El establecimiento de un pronóstico individual se basa generalmente en una evaluación de conjunto de muchas de estas variables, un proceso usualmente empírico, aunque en muchos casos certero, de "juicio clínico". Las técnicas de análisis de datos pueden contribuir a darle una interpretación cuantitativa a este "juicio clínico".

Con este enfoque, nosotros abordamos recientemente el problema de la dependencia hormonal e identificamos un conjunto de variables clínicas que se asocian con la presencia de receptores de estrógeno en el tumor.

Dado que la hormono-dependencia y más recientemente, la presencia de receptores hormonales en tumores mamarios ha sido asociada con un pronóstico favorable,<sup>7,8</sup> decidimos evaluar si los criterios clínicos de dependencia hormonal tales como el *status* menopáusico, la edad, la nuliparidad, el primer parto, la edad de la menopausia y la obesidad podían ser considerados igualmente como criterios clínicos de buen pronóstico, y determinar aproximadamente cuál era la magnitud de las diferencias en el pronóstico de los diferentes grupos de pacientes que podían formarse sobre la base de estos criterios.

Los resultados mostraron que el estado posmenopáusico, la edad mayor de 50 años, la nuliparidad o el primer parto después de los 30 años, la menopausia anterior a los 40 años y la obesidad (índice peso/talla mayor que 1,4), se asocian con una mayor probabilidad de control en 5 años, libre de recidiva.

Esta tendencia se verifica, tanto dentro del grupo de pacientes premenopáusicas, como dentro del grupo de pacientes posmenopáusicas, aunque las diferencias entre los diferentes subgrupos de pronóstico son más marcadas dentro de las posmenopáusicas.

Esta tendencia es válida, tanto para neoplasias en estadio II, como en estadio III.

Es práctica frecuentemente de oncólogos y ginecólogos estratificar a las pacientes con cáncer mamario sobre la base de su *status* menopáusico. Este procedimiento es válido: de hecho las pacientes premenopáusicas tienen un peor pronóstico que las posmenopáusicas, pero mediante el empleo de otras variables clínicas tales como las estudiadas en este trabajo, pueden establecerse diferentes grupos de pacientes dentro de cada *status* menopáusico que tienen entre ellos mayores diferencias en el pronóstico, que las que tienen entre sí las pacientes premenopáusicas y las posmenopáusicas.

Es usual considerar al cáncer mamario de estadio II de la mujer posmenopáusica mayor de 50 años, como de pronóstico relativamente favorable. Sin embargo, dentro de este grupo, el subgrupo de las pacientes que, además de su *status* menopáusico y su edad no tienen ningún otro de los criterios clínicos de dependencia hormonal, mostró en nuestra serie una evolución peor que el conjunto de pacientes jóvenes premenopáusicas. Las implicaciones prácticas que este hallazgo pudiera tener son importantes.

Este subgrupo de pacientes —que si bien son posmenopáusicas y mayores de 50 años, son además múltiparas, y tuvieron el primer embarazo a término antes de los 30 años, son longilíneas y normolíneas, y además tuvieron la menopausia después de los 45 años—, pudiera ser considerado separadamente como un grupo de mal pronóstico, que requiere una conducta especial, razón que motiva que no se deba incluir como hasta ahora, en el conjunto de todos los pacientes.

En nuestra serie no muy numerosa, estos resultados deben ser considerados por ahora solamente como "sugestivos". Los pronósticos de los diferentes subgrupos de pacientes formados sobre la base de la conjunción de distintos criterios, deben ser establecidos con más precisión con el empleo de una serie mayor de pacientes. Igualmente es necesario introducir criterios histológicos y de laboratorio dentro de las variables "predictoras". En el IOR se trabaja actualmente en ambas direcciones y sólo después de analizar los resultados de estas investigaciones, éstos deben dar origen a ensayos clínicos y terapéuticos en los grupos de peor pronóstico.

Finalmente, debe alertarse sobre la coincidencia de las condiciones clínicas que predicen, la presencia de receptores hormonales y mejor pronóstico con los llamados "factores de riesgo" para el cáncer de mama en la población sana. Esta coincidencia sugiere la especulación de que los diferentes sub-grupos que proporcionan heterogeneidad al cáncer mamario (buen y mal pronóstico y presencia o ausencia de receptores hormonales), pudieran reconocer una patogenia diferente. Esta especulación debe ser ahora objeto de una rigurosa evaluación experimental.

#### SUMMARY

Lazo Carreras, R. et al. *Clinical variables for individual prognostic in breast cancer*. Rev Cub Med 22: 3, 1983.

It is reported that the study of Individual prognostic in patients with breast cancer is one of the most current problems in the investigations of this speciality. In this paper,

155 patients with breast cancer being operated at the Institute of Oncology and Radio-biology (IOR) from 1972 to 1977, are studied. These patients are subdivided into groups according with their clinical stage (I and II), depending on the presence of certain hormono-dependency criteria such as: age, menopausal status, age at menopause, nulliparity, etc., in order to evaluate within these groups, curves of disease free interval obtained through the method. According to comparisons performed, it was found that in all the cases, 5 year evolution was better in those groups presenting greater hormono-dependency criteria.

#### RÉSUMÉ

Lazo Carreras, R. et al. *Variables cliniques de pronostic individuel dans le cancer du sein*. Rev Cub Med 22: 3, 1983.

Il est rapporté que l'étude du pronostic individuel chez les patientes porteuses de cancer du sein est un des problèmes les plus actuels des recherches dans cette spécialité. Cette étude a porté sur 155 patientes opérées de cancer du sein à l'institut d'Oncologie et de Radiobiologie entre 1972 et 1977. Elles sont distribuées en deux groupes d'après leur stade clinique (I et II) et selon la présence de certains critères de dépendance hormonale, tels que: l'âge, l'état ménopausique, l'âge de la ménopause, la nulliparité, etc., en vue d'évaluer dans ces groupes les courbes d'intervalle libre de maladie obtenues moyennant la méthode actuarielle. D'après les comparaisons réalisées, il a été constaté que dans tous les cas l'évolution à 5 ans a été meilleure pour les groupes présentant le plus grand nombre de critères de dépendance hormonale.

#### BIBLIOGRAFIA

1. UICC-TWM: Classification of Malignant Tumors of the Breast. Geneva, 1972.
2. Cruz Geagea, L.: Vías de diseminación y metástasis del cáncer de mama. Tesis de grado. IOR, 1978.
3. Brinkley, D.; J. L. Haybittle: The curability of breast cancer, Lancet 2: 95-97, 1975.
4. Pascual, M. fi.; R. Lazo; L. A. Fernández: Clinical Factors Related to the Presence of Estrogen Receptors in Breast Cancer: A Prognostic Stratification Analysis. Neoplasma (aceptado para publicación).
5. Feinstein, A. N.: Clinical Biostatistic XV. The process of prognostic stratification. Clin Pharmacol Ther 13: 442-457, 285-297, 109-624, 1972.
6. Lazo, R.: Receptores Estrogénicos en el "Cáncer de Mama". Tesis de Especialista de I grado en oncología. IOR, 1981.
7. Byar, D. P.; M. F. Sears et al.: Relationship between estrogen receptor values and clinical data impredicting the response to endocrine therapy for patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 15 (3): 299-310, 1979.
8. Cheix, F. et al.: Prognostic value of estrogen receptor in operable breast cancer. A preliminary report (Meeting, abstract) (P.S.). Medical Oncology. Abstracts of the 4th Annual Meeting of the Medical Oncology Society and the Bi-annual Meeting of the Medical Oncology Society and Bi-annual Meeting of the Immunology and Immunotherapy group. Nice, France, December 2-4, 1978, New York, Spinner Verioq, 1978. Pp. 29.
9. Spratt, J.: W. Denegan: Cancer of the Breast. Volume V in the Series Mayor Problems in Clinical Surgery.
10. Coldman, A. J.: Examining Survival Data. J Clin Med Assoc 121: 1065, Oct., 1968.
11. Supac. Programa (Fortran IV) para el cálculo de la Supervivencia Actuarial. Centro de Cálculo del Instituto de Oncología. Cuba, 1980.

R.C.M.  
MAYO-JUNIO, 1983

12. Fox, M. S.: On the diagnosis and treatment of breast cancer. JAMA 241: 489, 1979.
13. Meyer, J. S. N.: Facher, Thymidine labelling index of human breast carcinoma. Cancer 39: 2524, 1977.
14. Fisher, S.: Laboratory and clinical research in breast cancer: A personal adventure. Cancer Res 40:3863, 1980.

Recibido: 15 de marzo de 1982.

Aprobado: 17 de marzo de 1982.

Dr. Roberto Lazo Carreras  
Instituto de Oncología y Radiobiología  
Calle 29 esq. a F, Vedado.  
Ciudad de La Habana.

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE CAMAGÜEY

## Infarto cardíaco agudo y actividad de la glándula tiroidea

Por los Dres.:

ROGER RAMIREZ y PAVEL ZAVADZKY y la Téc.:

LEYANI RODRIGUEZ

Ramírez, R. y otros. *Infarto cardíaco agudo y actividad de la glándula tiroidea*. Rev Cub Med 22: 3, 1983.

Se informa que los niveles de tiroxina en suero se determinan por el método de RIA en 38 pacientes con el diagnóstico confirmado de infarto cardíaco agudo durante el período de 21 días de hospitalización, realizándose toma de muestras en la primera, segunda y tercera semana posteriores al ingreso. Se encuentra diferencia significativa durante la segunda semana, donde los valores de tiroxina de los pacientes estudiados en esta etapa son bajos. Se indica que cuando se separó por subgrupos la muestra, se encontró que el mayor por ciento de los casos durante la primera y la segunda semana tenía valores bajos de tiroxina, predominando los pacientes con valores normales en la tercera semana.