

Cánceres de mama multifocales-multicéntricos: ¿Son realmente de peor pronóstico?*

Dr. MANFRED JÜRGENSEN C.¹, Ints. RODRIGO CHACÓN C.²,
CAROLINA BAEZA R.², RODRIGO RIVEROS P.²

¹ Servicio de Cirugía Hospital Clínico Fuerza Aérea de Chile, Santiago, Chile.

² Internos Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Abstract

Multifocal-multicentric breast cancers: are they of worse prognosis?

The malignant mammary pathology can be presented like unifocal or multifocal-multicentric tumors (MFMC). The influence of this factor as prognostic is controversial. **Objective:** Establish if the presence of MFMC breast cancer, in comparison to the unifocal breast cancer, is associated to worse prognosis. **Patients and Method:** Combined prospective-retrospective cohort, corresponding to the totality of patients treated by surgery of breast cancer at Hospital FACH between 1972 and 2007 that fulfilled the inclusion criteria, obtaining a total of 589 patients. The statistic analysis was done with Kolmogorov-Smirnov tests and T-student for quantitative variables, chi square for qualitative variables and Kaplan-Meier curves with log rank test for survival. **Results:** The 93.4% of the patients had unifocal breast cancer, while the rest (6.6%) had MFMC cancer. There were no significant statistical differences between ages of both groups (57.88 and 54.92 years for unifocal and MFMC, respectively). MFMC cancer group presented more bilateral cancer than unifocal cancer group (7.7% versus 1.6%; $p = 0.04$); also, the lymph node affectation was greater in MFMC group (4.06 versus 1.83 lymph nodes; $p = 0.001$). There were no statistical significant differences in 5 years survival when comparing unifocal and MFMC tumors (81.8% and 90.4%, respectively; $p = 0.223$). There were no differences on 5 years free metastasis survival between both groups (Unifocals 86.2%; MFMC 75%; $p = 0.651$). **Discussion:** MFMC breast cancer was associated to bad prognostic factors, nevertheless, there was not significant differences in 5 years metastasis free survival and global survival between both groups, reason why multifocality-multicentricity would not confer worse prognosis to the disease.

Key words: Breast cancer, multifocality, multicentricity, survival, prognosis.

Resumen

La patología mamaria maligna puede manifestarse como tumores unifocales o multifocales-multicéntricos (MFMC). La influencia de este factor en el pronóstico es controversial. **Objetivo:** Establecer si la presencia de cáncer de mama MFMC se asocia a peor pronóstico. **Pacientes y Método:** Cohorte combinada prospectiva-retrospectiva de 589 pacientes sometidas a cirugía por cáncer de mama en el Hospi-

*Recibido el de Julio de 2008 y aceptado para publicación el 28 de Noviembre de 2008.

Correspondencia: Rodrigo Chacón C.
Los Plátanos 2664, Viña del Mar, Chile.
E-mail: rodrigochacon@gmail.com

tal FACH entre los años 1972-2007. El análisis estadístico se realizó con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y T de Student para variables cuantitativas, chi cuadrado para variables cualitativas, curvas de Kaplan-Meier y test de log rank para sobrevida. **Resultados:** El 93,4% de las pacientes eran portadoras de cáncer unifocal, mientras el 6,6% de cáncer MFMC. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad entre ambos grupos (57,88 y 54,92 años para unifocales y MFMC, respectivamente). La frecuencia de cáncer bilateral en el grupo MFMC fue mayor que en el unifocal (7,7% y 1,6%; $p = 0,04$); asimismo, el compromiso linfático fue mayor en este grupo (4,06 y 1,83 linfonodos comprometidos; $p = 0,001$). La sobrevida a 5 años fue de un 81,8% para cáncer unifocal y 90,4% para MFMC, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos, ($p = 0,223$). La sobrevida libre de metástasis a 5 años no mostró diferencias (Unifocales 86,2%; MFMC 75%; $p = 0,651$). **Discusión:** El cáncer de mama multifocal se asoció a factores de mal pronóstico; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a sobrevida libre de metástasis y sobrevida global entre ambos grupos, por lo que multifocalidad-multicentricidad no conferiría un peor pronóstico a la enfermedad.

Palabras clave: Cáncer de mama, multifocalidad, multicentricidad, sobrevida, pronóstico.

Introducción

La incidencia de tumores multifocales y multicéntricos (MFMC) en cáncer de mama va desde un 13 hasta un 70%¹⁻³. Multifocalidad se define como la presencia de 2 o más focos tumorales en un mismo cuadrante y a menos de 5 centímetros del foco primario, y multicentricidad como la presencia de 2 o más focos tumorales en distintos cuadrantes de la misma mama o a más de 5 centímetros del foco primario^{4,5}. En el último tiempo, y debido al uso masivo de técnicas de imagen como ecotomografía mamaria bilateral y resonancia magnética nuclear (RMN), el cáncer de mama MFMC es más comúnmente diagnosticado. Al utilizar la mamografía, el 15% de los cánceres de mama corresponden a tumores MFMC, mientras que éstos alcanzan el 34% del total al agregar un estudio ecográfico mamario bilateral⁶. Debido a la gran incidencia de esta neoplasia y al aumento indiscutible en el diagnóstico de tumores MFMC en el último tiempo, resulta importante establecer de qué manera la MFMC afecta en la sobrevida general de los pacientes con cáncer de mama, lo que no ha sido definido claramente.

Objetivo

Establecer si la presencia de cáncer de mama MFMC, en comparación a los unifocales, se asocia a peor pronóstico.

Material y Método

Se diseñó un estudio de cohorte combinada prospectiva-retrospectiva, que incluyó a la totalidad de pacientes sometidas a cirugía por cáncer de mama del Hospital FACH entre los años 1972 y

2007 que cumplieran los criterios de inclusión: sexo femenino, registro de control clínico hasta Diciembre de 2007 y contar con informe histopatológico correspondiente a neoplasia maligna de mama. Se excluyeron del estudio los pacientes de sexo masculino ($n = 6$), los que no contaban con ficha clínica, los que tuvieron informe histopatológico de patología benigna y los que se perdieron durante el seguimiento ($n = 5$), resultando un total de 589 pacientes incluidas para el estudio. Las variables analizadas fueron: edad, localización del tumor primario (mama derecha, izquierda, bilateral), unifocalidad-multicentricidad, meses de evolución clínica previo al diagnóstico, antecedentes familiares de cáncer de mama, histopatología del tumor, compromiso linfático, estadio TNM, tiempo de seguimiento, recidiva locorregional, sobrevida general y sobrevida libre de metástasis. El análisis descriptivo se realizó mediante promedios y porcentajes. El análisis estadístico se realizó con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y T de Student para variables cuantitativas, chi cuadrado para variables cualitativas y curvas de Kaplan-Meier y Test de log rank para comparar los resultados en cuanto a sobrevida entre los grupos.

Resultados

Del total de pacientes, 550 (93,4%) eran portadores de un tumor unifocal, mientras que 39 pacientes (6,6%) lo eran de un cáncer MFMC. La edad promedio para tumores unifocales fue de 57,88 años y 54,92 años para tumores MCMF, sin diferencias estadísticamente significativas.

El análisis de los meses de evolución clínica previa al diagnóstico y la presencia de antecedentes familiares entre ambos grupos de pacientes no arrojó diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a la localización del tumor (mama derecha o izquierda) no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar tumores unifocales y MFMC.

Los tumores MFMC se presentaron de manera sincrónica bilateral en una mayor proporción comparado con los tumores unifocales. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,04$) (Tabla 1).

En cuanto al estadio al momento del diagnóstico, los tumores MFMC se asociaron a etapas más avanzadas que los tumores unifocales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,02$) (Tabla 2).

Con respecto a la histología, no se encontraron diferencias significativas, predominando en ambos grupos el tipo ductal infiltrante con 59,1% en las pacientes con tumores unifocales y 66,7% en los portadores de cáncer MFMC.

En el grupo de pacientes portadores de cáncer MFMC se resecaron significativamente más linfonodos (16,06 contra 12,21; $p = 0,006$) y además, un mayor número de éstos resultó positivo para cáncer al estudio histopatológico (1,83 linfonodos en los tumores unifocales comparado con 4,06 en los MFMC; $p = 0,001$).

Al analizar el número de pacientes que presentaron recidiva locorregional, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos gru-

pos (8,7% en los unifocales y 10,2% en los MFMC, $p = 0,648$), como tampoco lo hubo en el tiempo libre de metástasis.

El tiempo de seguimiento fue similar para pacientes con tumores unifocales y MFMC. El análisis de sobrevida a 5 años no arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de cáncer de mama unifocal y los MFMC, con valores de 81,8% y 90,4%, respectivamente (log rank $p = 0,223$) (Figura 1).

El análisis de la sobrevida libre de metástasis a 5 años no demostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo de 86,9% para los tumores unifocales y de 80% para los MFMC (log rank $p = 0,76$) (Figura 2).

Al analizar la sobrevida a 5 años entre tumores unifocales y MFMC por cada etapa del estadio TNM¹⁰, tampoco resultan diferencias estadísticamente significativas para las etapas 0, 1, 2 y 4, considerando que en las etapas 0, 1 y 2 del grupo con tumores MFMC la sobrevida es del 100% contando con 1, 4 y 13 pacientes para cada una de esos estadios, respectivamente. En pacientes con cáncer de mama en etapa 3, la presencia de tumores MFMC se asocia a mejor sobrevida, con 80% de sobrevida en MFMC y un 51,1% para tumores unifocales ($\chi^2 5,142$; log rank $p = 0,023$) (Tablas 3 y 4).

Tabla 1. Localización del tumor mamario según su MFMC

Ubicación	Derecho		Izquierdo		Bilateral	
	n	%	n	%	n	%
Unifocal	236	42,8	305	55,6	9	1,6
MFMC	12	30,8	24	61,5	3	7,7
Total	248	NA*	329	NA	12	NA

*NA: No aplicable

Tabla 2. Etapa del cáncer de mama al momento del diagnóstico

Etapa TNM	0		I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Unifocal	47	8,5	147	26,7	220	40	88	16	48	8,7
MFMC	1	2,6	4	10,2	13	33,3	15	38,5	6	15,4
Total	48	NA*	151	NA	233	NA	103	NA	54	NA

*NA: No aplicable

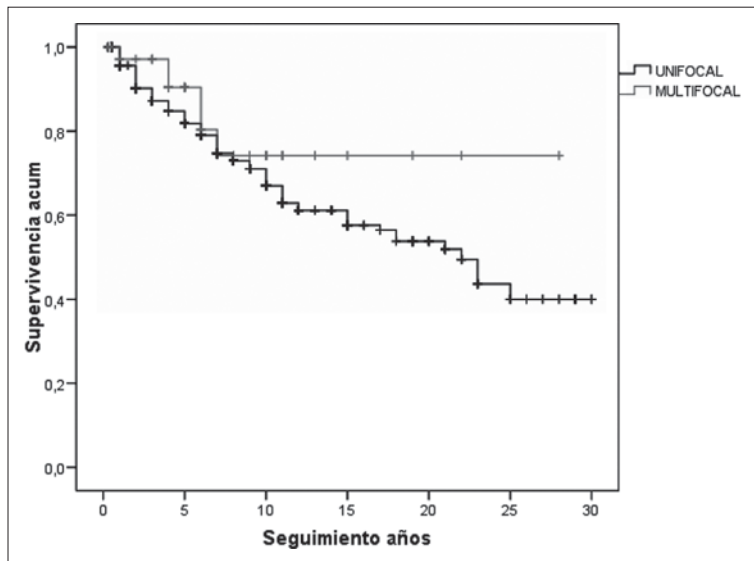


Figura 1. Curva de sobrevida general (Kaplan Meier) según la unifocalidad o MFMC de la enfermedad.

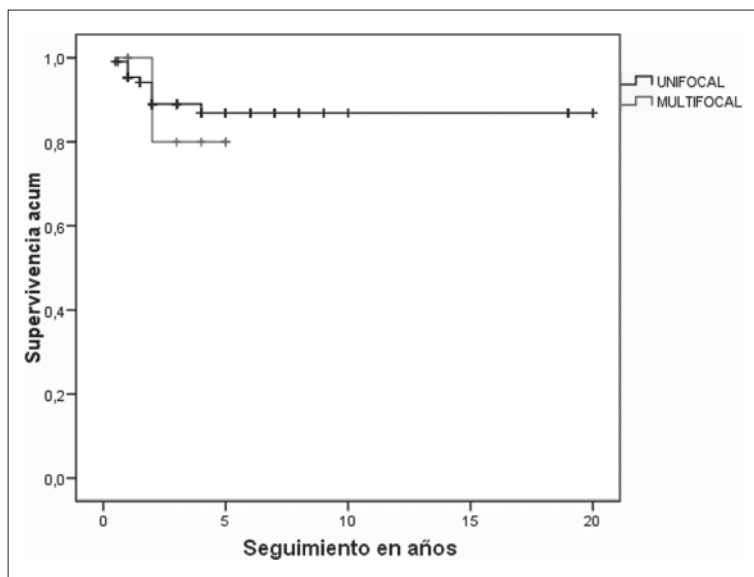


Figura 2. Curva de sobrevida libre de metástasis (Kaplan Meier) según unifocalidad o MFMC del cáncer de mama.

Discusión

En este estudio, el porcentaje de pacientes que se presentaron con tumores de mama MFMC (6,6%) fue menor que lo reportado en la literatura internacional, donde las cifras varían desde un 13 a un 70%¹⁻³, lo que se debe probablemente a la menor disponibilidad de métodos diagnósticos como los son la ecotomografía y la RNM durante los primeros años de esta serie. La presencia de un cáncer

de mama MFMC se asoció a factores de mal pronóstico conocidos en la literatura como lo son bilateralidad, mayor número de linfonodos comprometidos con tumor y un diagnóstico en etapas más avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, no se demostraron diferencias significativas en cuanto a recidiva, sobrevida libre de metástasis y sobrevida global de la enfermedad entre los cáncer de mama unifocales versus MFMC. Si bien existen estudios que señalan a esta característica como factor de

Tabla 3. Sobrevida para tumores unifocales y MFMC según Estadio TNM

Etapa	Multifocalidad	Nº total	Fallecidos	Sobrevida	
				n	%
0	Unifocal	46	1	45	97,8
	MFMC	1	0	1	100,0
	Global	47	1	46	97,9
1	Unifocal	147	16	131	89,1
	MFMC	4	0	4	100,0
	Global	151	16	135	89,4
2	Unifocal	220	57	163	74,1
	MFMC	13	0	13	100,0
	Global	233	57	176	75,5
3	Unifocal	88	43	45	51,1
	MFMC	15	3	12	80,0
	Global	103	46	57	55,3
4	Unifocal	48	33	15	31,3
	MFMC	6	3	3	50,0
	Global	54	36	18	33,3

Tabla 4. Prueba de igualdad de distribuciones de sobrevida en tumores unifocales y MFMC para diferentes estadios TNM

Etapa		χ^2	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	,048	,827
1	Log Rank (Mantel-Cox)	,144	,704
2	Log Rank (Mantel-Cox)	2,688	,101
3	Log Rank (Mantel-Cox)	5,142	,023
4	Log Rank (Mantel-Cox)	,333	,564

mal pronóstico, la información no es concluyente al respecto debido a que no fueron diseñados específicamente para evaluar dicha relación⁷.

Una publicación reciente demostró que los cánceres de mama unifocales comparados con los MFMC tratados con quimioterapia neoadyuvante y seguida de tratamiento locorregional presentan similares tasas de sobrevida libre de enfermedad, sobrevida general y control locorregional a 5 años de seguimiento⁸. Otro estudio señala que en mujeres menores de 35 años, la sobrevida a 5 años en pacientes con tumores unifocales fue de 69,7%, mientras que en las pacientes con tumores multifocales fue de 67,3% sin alcanzar significancia estadística, por lo que concluyen que la multifocalidad pareciera no influir en el pronóstico

en este grupo⁹. De acuerdo a los resultados de este estudio, la MFMC no confiere un peor pronóstico a la enfermedad, por lo que su sola presencia no justificaría modificaciones en el manejo respecto a su par unifocal, puesto que la sobrevida general de ambos grupos no se ve afectada por esta condición. El hecho de que la sobrevida en pacientes con tumores de mama MFMC en estadio 3 de la clasificación TNM se haya asociado en este estudio a una mayor sobrevida nos hace pensar que, por una parte, efectivamente en esta serie existió una mejoría en la sobrevida para estas pacientes y, por otra parte, nos cuestionamos si el tratamiento realizado a estos pacientes fue más agresivo que lo indicado para este tipo de tumores, pues en todos los casos se procedió al mismo tratamiento, ya sea a una Cuadrantectomía más Radioterapia o a una Mastectomía Radical Modificada del tipo de Auchincloss, que es la que se realiza en el Hospital FACH por Guía Clínica confeccionada a Octubre de 2005.

Ahora bien, consideramos importante señalar que el último consenso del American Joint Committee on Cancer en cuanto a la clasificación TNM de las neoplasias malignas de mama¹⁰ indica que, para tumores multifocales, el tamaño del T considera al tumor de mayor tamaño y no a la suma del tamaño de los múltiples focos tumorales. Esta forma de clasificar ha sido objeto de discusión y existen publicaciones que apoyan esta manera de realizarla^{1,11},

pero hay otros estudios que señalan que de esta forma se subestima el compromiso locoregional de la enfermedad^{4,12}, y por ende, la etapa clínica y el pronóstico de la misma.

Nuevos estudios con mayor número de casos con enfermedad MFMC son necesarios para obtener mayor información respecto a este tipo de tumores mamarios y, de esta forma, poder establecer pautas de diagnóstico, clasificación, manejo y seguimiento adecuados y basados en la mejor evidencia disponible.

Referencias

1. O'Daly B, Sweeney J, Rigdway F, Quinn C, McDermott E, O'Higgins N et al. The Accuracy of Combined Versus Largest Diameter in Staging Multifocal Breast Cancer. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 282-285.
2. Fish E, Chapman J, Link M. Assessment of tumour size for multifocal primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 442-446.
3. Fisher E, Gregorio R, Redmond C. Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project 9, protocol # 4. I: Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer* 1975; 35: 247-254.
4. Coombs N, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: Does each focus matter? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7497-7502.
5. Berg W, Gilbreath P. Multicentric and Multifocal Cancer: Whole-Breast US in Preoperative Evaluation. *Radiology* 2000; 214: 59-66.
6. Wilkinson L, Given-Wilson R, Hall T, Potts H, Sharma A, Smith E. Increasing the diagnosis of multifocal primary breast cancer by the use of bilateral whole-breast ultrasound. *Clin Radiol* 2005; 60: 573-578.
7. Dabakuyo T, Bonnetain F, Roignot P, Poillot M, Chaplain G, Altwegg T et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Annals of Oncology* 2008; 19: 276-283.
8. Oh J, Dryden M, Woodward W, Yu T, Tereffe W, Strom E et al. Locoregional Control of Clinically Diagnosed Multifocal or Multicentric Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy and Locoregional Therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4971-4975.
9. Litton J, Eralp Y, González-Angulo A, Broglio K, Uvei A, Hortobagyi G, et al. Multifocal breast cancer in women \leq 35 years old. *Cancer* 2007; 110: 1445-1450.
10. Breast, In American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 171-180.
11. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 581-587.
12. Fish E, Chapman J, Link M. Assessment of Tumor Size for Multifocal Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 1998, 5: 442-446.