

Alfonso Herruzo,
Julio Moreno,
Salvador Luján,
Salomón Menjón,
Antonio Rodríguez-
Oliver,
Francisco J. Rodríguez-
Escudero.

Afectación axilar en cáncer de mama temprano

Nodal status in early breast cancer

RESUMEN

Objetivo: Precisar el valor de la quimioterapia en los tumores con ganglios regionales negativos y tumores de pequeño tamaño.

Material y métodos: Se evalúan las historias clínicas de 647 pacientes con cáncer de mama diagnosticadas y tratadas durante los años 1993 a 1995, con un protocolo que recomienda el tratamiento adyuvante de los estadios tempranos del cáncer mamario con quimioterapia en tumores con tamaño igual o mayor a dos centímetros, tipos histológicos de mal pronóstico, tumores moderadamente o mal diferenciados, con presencia de adenopatías afectas, receptores hormonales negativos o abundante componente intraductal.

Resultados: Se estudiaron 195 tumores T1 (38,8%), 233 tumores T2, 44 tumores T3 y 30 tumores T4. Se clasificaron 134 estadios I (26,8 %); 272 estadios II (54,4 %) y 94 estadios III (19,2 %). Hubo 251 casos con ganglios regionales indemnes (50,0 %). Se realizaron 198 tratamientos quirúrgicos conservadores de la mama (37,1 %). Se practicó tratamiento quimioterápico a 285 pacientes (56,8%); al 30,7% de los tumores pN0 y al 82,9 % de los casos pN1. Presentaron recidiva o metástasis 134 pacientes (26,7%). La supervivencia actuarial a cinco años de todos los casos fue del 84,8%, siendo la de los casos pN0 del 93,3 % frente a 76,2 % de los tumores pN1 ($p < 0.0000$). La supervivencia actuarial de las pacientes tratadas con quimioterapia fue del 80,1% y la de los 217 casos no tratados con quimioterapia del 90,9 % ($p < 0.005$).

Conclusiones: Las pacientes con tumores mamarios malignos con ganglios indemnes tratadas con quimioterapia por presentar otros factores de riesgo tuvieron cifras de supervivencia semejantes o superiores a las de las pacientes no tratadas por no presentar factores de riesgo. Las pacientes premenopáusicas deberían ser tratadas con quimioterapia siempre, salvo los casos con tumores T1a sin factores de riesgo.

PALABRAS CLAVE

afectación ganglionar, cáncer mama temprano, quimioterapia.

ABSTRACT

Aim: To ascertain the value of chemotherapy in the treatment of early mammary tumours and mammary tumours with no affected regional lymphonodes.

Material and method: The case histories are evaluated of 647 patients with malignant mammary neoplasms diagnosed and treated between 1993 and 1995 at two hospitals belonging to the Spanish Oncological Gynaecological Group (GOGG). The patients were studied and treated under a guide recommending chemotherapy treatment in cases of early breast cancer, of histological risk, where regional nodes were affected, with negative hormonal receptors or with an important intraductal component.

Results: 195 T1 tumours (38.8 %), 233 T2 tumours, 44 T3 neoplasms, and 30 T4 tumours were studied. There were 134 stages I (26.8 %); 272 stages II (54.4 %) and 94 stages III (19.2 %). In 251 cases (50.0 %) regional nodes were not affected. Conservative breast surgery was performed in 198 cases (37.1 %). Chemotherapy treatment was applied to 285 patients (56.8%); of these 30.7% were pN0 and 82.9% pN1. Recurrence or metastases were presented by 134 patients (26.7 %). The five year actuarial survival rate was 84.8%, 93.3 % in pN0 cases and 76.2 % in pN1 cases ($p < 0.0000$). Actuarial survival by patients treated with chemotherapy was 80.1 %, as against 90.9% in the 217 cases without adjuvant chemotherapy treatment ($p < 0.005$).

Conclusions: Breast cancer patients with negative axillary nodes but receiving chemotherapy for other risk factors present better or similar results to patients with no risk factors who do not receive chemotherapy treatment. All premenopausal breast cancer patients, except those with T1a tumours with no risk factors, should always be treated with adjuvant chemotherapy.

KEY WORDS:

nodal status, early breast cancer, chemotherapy.

Grupo Oncológico
Ginecológico Español
(G.O.G.E.)

Alfonso Herruzo
Departamento de Especialidades Médico-quirúrgicas
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad del País Vasco
Apdo. 699. 48080 Bilbao

INTRODUCCIÓN

La afectación axilar es uno de los factores que mejor predicen la evolución del cáncer de mama, junto al estadio tumoral, el tipo histológico, el grado de diferenciación, la edad de la paciente, la tasa de receptores hormonales y otros menos utilizados como la estimación de la ploidía y marcadores del tipo Her-2-neu o P-53 (1-8). La existencia de alguno o de varios de estos factores condiciona el tratamiento de la enfermedad que, en los casos tempranos (estadios I y II), es realizado primariamente mediante cirugía sola o acompañada de radioterapia y complementado cada vez en más ocasiones por quimioterapia (9-13).

Cuando el tamaño del tumor es menor de tres o cuatro centímetros (según los autores) se tiende a realizar tumorectomía, segmentectomía o cuadrantectomía que extirpe el tumor rodeado de tejido mamario sano y conservar la mama (14-16). Después será necesario tratar radicalmente la enfermedad con radioterapia externa, sola o complementada con braquiterapia (13, 17). Debido a la consideración del cáncer de mama como enfermedad generalizada desde el principio o por la existencia de factores de riesgo para la recaída, se trata a las pacientes con quimioterapia, lo que ha representado un avance significativo en el tratamiento del cáncer de mama (10,18-23). También el tratamiento hormonal, en sus distintas modalidades es un tratamiento adyuvante apropiado en cánceres de mama tempranos, sobre todo en tumores hormono-dependientes y en pacientes postmenopáusicas (24, 25).

Sin embargo, ninguno de los tratamientos adyuvantes es inocuo por lo que su empleo ha de hacerse después de sopesar cuidadosamente su necesidad.

El protocolo guía para el tratamiento del cáncer de mama del Grupo Ginecológico Oncológico Español (G.O.G.E.) recomienda el tratamiento adyuvante con quimioterapia de los estadios tempranos del cáncer mamario cuando se presente alguno de los siguientes hechos: tumores con tamaño igual o mayor a dos centímetros, tipos histológicos de mal pronóstico, tumores moderadamente o mal diferenciados, con presencia de adenopatías afectas, receptores hormonales negativos o abundante componente intraductal. El tratamiento quimioterápico se realizará con la pauta CMF si no existen ganglios afectados y si los hubiera, con las pautas E-CMF o FEC u otras, en función del número de ganglios afectados..

Naturalmente que estas directrices no se oponen a las que propugnan instancias internacionales (10,19, 26)

Este estudio es continuación del realizado sobre los casos de 1985 a 1989, en algunos de los hospitales

del GOG. Cuando se publicó aquella casuística (27) se comprobó nuevamente que los tumores mamarios con ganglios indemnes tenían mejor supervivencia a cinco años que los tumores con ganglios afectados por cáncer lo que sugería que muchos de ellos no tendrían necesidad de ser tratados adyuvantemente. El hecho de que las recidivas y las metástasis a distancia no sean infrecuentes, aún en caso de tumores pN0, hace que, hasta tanto no se identifiquen factores pronósticos definitivos, sólo aquellos tumores que tienen todos los factores pronósticos favorables puedan librarse de un tratamiento agresivo con intención curativa. Del estudio se desprendía también, que cuando el grado de diferenciación histológico es bajo, los tumores pN0 deben tratarse adyuvantemente a la cirugía, pues a los cinco años ya comenzaban a apreciarse diferencias en cuanto a la supervivencia y estos factores, solos o asociados, superan la importancia del tamaño tumoral considerado aisladamente, a la hora de establecer el pronóstico. Se ha proseguido el análisis de esta casuística a los 10 años del diagnóstico habiendo corroborado los hallazgos referidos (28) y habiendo tenido oportunidad de comprobar que las pacientes con ganglios regionales indemnes continúan muriendo por la enfermedad años después del diagnóstico, lo que hace necesario plantearse el tratamiento adyuvante de los casos que presenten los factores de riesgo identificados. Como en los años noventa se identificaron mejor los casos de riesgo y, por consiguiente, se trataron más casos con quimioterapia, el estudio planteó verificar si los resultados eran superiores en términos de supervivencia a los presentados previamente y cuales eran sus causas si podían identificarse.

Se presentan resultados de la casuística del GOG de los años 1993-95 y se comparan con la de los años 1985-89, con la intención de precisar el valor de la quimioterapia en los tumores con ganglios regionales negativos y tumores de pequeño tamaño.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han evaluado las historias clínicas de 647 pacientes con cáncer de mama diagnosticadas y tratadas en los hospitales de Cruces en Baracaldo (Vizcaya) y Virgen de las Nieves de Granada, pertenecientes al Grupo Ginecológico Oncológico Español (G.O.G.E.), durante los años 1993 a 1995, ambos inclusive. Del estudio se han eliminado 146 fichas que no reunían las características apropiadas para ser incluidas en el estudio, fundamentalmente por no haberse realizado a las pacientes linfadenectomía axilar, por defectos de recogida de datos u otras causas. Se consideraron válidas para el análisis

502 fichas.

Entre las pacientes de los años referidos se encontraron 251 casos (50,0%), que mostraron ganglios axilares negativos en el estudio histológico postquirúrgico realizado por los servicios de Anatomía Patológica de sus hospitales. El otro 50% presentó ganglios axilares afectos.

Para intentar poner de manifiesto las diferencias de la existencia o no de ganglios regionales afectos e intentar eliminar otros factores, tales como el tamaño, se ha limitado el estudio a las historias de las pacientes cuyos tumores eran postquirúrgicamente de dos centímetros o menos (T1 de la FIGO).

Durante el periodo de diagnóstico de los dos grupos las pacientes premenopáusicas eran tratadas preferentemente con cirugía radical, aunque ya se empleaban tratamientos conservadores de la mama, que se realizaron frecuentemente en el segundo periodo, y quimioterapia (preferente pero no exclusivamente con la pauta CMF), cuando existían ganglios linfáticos afectos o los tumores eran grandes y también en algunos casos en que el grado de diferenciación u otros factores eran considerados de mal pronóstico; las pacientes postmenopáusicas eran tratadas adyuvantemente, cuando existían factores de mal pronóstico, con hormonoterapia con tamoxifeno, aunque en algunas ocasiones también se empleó quimioterapia. La hormonoterapia también se utilizó en casos en que los receptores estrogénicos eran positivos.

Se consideraron pacientes premenopáusicas las que menstruaban o llevaban menos de un año sin menstruar en el momento del diagnóstico y postmenopáusicas a las que habían tenido su última menstruación al menos un año antes del diagnóstico. Como indicadores mayores de los resultados se consideraron la tasa de supervivencia global y la de supervivencia libre de enfermedad a diez años. El análisis estadístico fue realizado con las pruebas Log Rank, Chi cuadrado y t de Student para la asociación entre variables cualitativas y Kaplan y Meyer. El escaso número de algunas exploraciones en algunos casos y la carencia de algunos datos impidieron hacer otras valoraciones estadísticas.

RESULTADOS

A. Casuística general

Se analizaron 502 fichas de las 647 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en los hospitales referidos. En la **Tabla 1** se muestran sus resultados fundamentales y también algunos datos de la casuística de 1985-89

TABLA 1
CASUÍSTICA GENERAL Y DATOS DE LA
CASUÍSTICA DE TUMORES PNO DE 1985-89

	CG	93-95	PNO	85-89
	N	%	N	%
Pacientes	647		865	
Fichas válidas para el estudio	502*	77,6		
Edad media de las pacientes (años)	55,05	+/-11,6	56,0	+/-11,8
Pacientes con Ganglios regionales indemnes	251	50,0*	335	38,7
Carcinomas ductales infiltrantes	399	79,5	276	83,9
Carcinomas Lobulillares	61	12,2	22	6,7
Estadios I	134	26,8		
Estadios II	272	54,4		
Estadios III	94	19,2		
Tamaño tumoral				
pT1	195	38,8	90	26,9
pT2	233	46,4	212	63,3
pT3	44	8,0	20	5,9
pT4	30	6,0	13	3,9
Receptores de Estrógenos positivos	207	64,5**	152	54,9
Receptores de Progesterona positivos	188	59,3**	98	41,4
R. de Estrógenos y Progesterona positivos	157	64,9**	88	37,1
Trat. conservadores de la mama	198	37,1	35	10,8
Tratamientos quimioterápicos	285	56,8 ***	53	15,8
Hormonoterapia	343	68,3	197	58,5
Tasas de recidiva y/o metástasis	134	26,7	44/60	17,9
Supervivencia actuarial a 5 años		84,8		90,4

CG: Casuística general; PNO 85-89: Casuística de tumores pNO de 1985-89.

*casuísticas solamente sobre casos quirúrgicos, con linfadenectomía
** Porcentaje de positivos sobre el total de casos en que se disponía del dato. *** 71 casos en los tumores pNO (28,3%).

de tumores exclusivamente pN0. La edad media de las pacientes era de 55,05 +/- 11,6 años.

Se estudiaron 195 tumores (38,8%), de tamaño igual o menor a dos centímetros (T1); 233 tumores T2, de más de dos centímetros y hasta cinco; (46,4%), 44 tumores T3, de más de cinco centímetros de dimensión máxima, (8,0%) y 30 tumores T4 (6,0%). Se clasificaron 134 estadios I (26,8 %); 272 estadios II (54,4 %) y 94 estadios III (19,2). Hubo 251 casos cuyos ganglios regionales estaban indemnes (50,0 %) y 251, también, que presentaban al menos un ganglio afecto por la enfermedad. Se realizaron 198 tratamientos quirúrgicos conservadores de la mama (37,1 %). Se practicó tratamiento quimioterápico a 285 pacientes (56,8%); al 30,7% de los tumores pN0 (77/251) y al 82,9 % de los casos pN1 (208/251). A 343 pacientes se les administró tratamiento hormonal adyuvante fundamentalmente con tamoxifeno.

Durante el periodo de evaluación presentaron recidiva o metástasis 134 pacientes (26,7%). La supervivencia actuarial a cinco años fue del 84,8%. La supervivencia de los casos con ganglios negativos (pN0) fue del 93,3% y del 76,2 % para los casos con ganglios afectados (pN1 ó más), (p<0.0000). La supervivencia actuarial por estadios fue la siguiente: 94,7% para los estadios I, 86,2% para los estadios II y 63,5 % para los estadios III (p<0.001). Cuando se estudió la supervivencia en función de la positividad

o negatividad de sus tasas de receptores hormonales, no se hallaron diferencias significativas, salvo para los casos con receptores para Progesterona (RP) positivos (p = 0.03). La supervivencia actuarial de las pacientes tratadas con quimioterapia fue del 80,1%. La supervivencia en los 217 casos no tratados con quimioterapia fue del 90,9 % (p < 0.005).

B. Tumores con ganglios linfáticos indemnes (pN0).

La mitad de las pacientes del estudio, 251 casos, presentaban ganglios regionales indemnes (**Tabla 2**). De ellos, 137 (54,6%) se encontraron en tumores T1; 99 (39,4%) en tumores T2 y, el resto, 15 (6,0%) en tumores de mayor tamaño. La supervivencia actuarial de estos tumores fue del 93,3 % frente al 76,2 % de los tumores pN1 (p: 0.0000). Cuando se compararon los resultados de los tumores pN0 con los que se obtuvieron a cinco años en los años 1985-89 se observó que los más recientes fueron mejores, obteniéndose una discreta diferencia estadística (p < 0.03). Esta diferencia fue mayor entre los resultados de los tumores pN1 (p<0.005).

C. Tumores con tamaño igual o menor a dos centímetros (pT1).

TABLA 2
AFECCIÓN GANGLIONAR, TASAS DE QUIMIOTERAPIA Y SUPERVIVENCIA ACTUARIAL SEGÚN LA AFECCIÓN GANGLIONAR.

	N		pN0 n	%	pN1 n	%	p
Afectación ganglionar	502		251	50,0	251	50,0	
pT1 *	195	38,4	137	70,3	58	29,7	0.0000
pT2 *	233	46,4	99	42,5	134	57,5	
Quimioterapia	285	56,8	77	27,0	208	82,9	0.0000
pT1	81	41,5	32	23,4	49	84,5	0.0000
pT2	151	64,8	39	39,4	112	83,6	0.0000
Supervivencia actuarial (%)	xxx			93,3		76,2	0.0000
pT1		90,9		94,6		82,2	<0.005
pT2		85,6		91,5		81,3	0.01

* pT1 frente a pT2: 0.0000

TABLA 3
TUMORES PT1. CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS EN FUNCIÓN
DE ALGUNOS FACTORES INVESTIGADOS

FACTOR	N	%	pN0:137		pN1: 58		
			n	%	n	%	
Edad #	55,7	(10,4)	55,7	(10,4)	55,6	(10,5)	
Estado menstrual							
Premenopáusicas	64	32,8	47	73,4	17	26,6	
Postmenopáusicas	131	67,2	90	68,7	41	31,3	0.6
Tumores Lobulillares	17		13	11,0	4	7,7	0,76
Grado de diferenciación							
G 3			13	9,3	10	15,4	0.19
Receptores E2							
Positivos	71	48	67,6	23	32,4		
Negativos	26		22	84,6	4	15,4	
Receptores Progesterona							
Positivos	77		45	58,4	22	28,6	
Negativos	29		25	86,4	4	13,8	
Quimioterapia	81	41,5	32	23,3	49	84,5	0.0000
Pacientes fallecidas*	22	11,3	8	6,8	14	26,9	0.0008
Supervivencia actuarial		90,9		93,3		76,2	0.0000

N: Número de casos investigados; n: pacientes supervivientes; SG: Supervivencia global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad. # (desviación estándar)
 * Premenopáusicas: 1; Postmenopáusicas: 7 (p = 0.35).

Los 195 casos pT1 (Tabla 3), se distribuyeron en función del estado ganglionar de la siguiente forma: 137 (70,3%) eran pN0 y 58 (29,7%) eran pN1. Cuando se compararon estas proporciones con las de los casos pT2 ó superiores se halló que eran estadísticamente distintas (p = 0.0000). Sus edades medias según el estado ganglionar no mostraron diferencias significativas. En cuanto al estado endocrino hubo un número relativamente mayor de pacientes postmenopáusicas en el grupo pN1 que en el pN0 (p = 0.61). También hubo más casos mal diferenciados histológicamente entre los casos pN1 (p = 0.19). Se empleó quimioterapia en el 26,3 % de los pN0 (siempre CMF) y en todos los pN1 (c2 = 77.6; p = 0.0000).

La supervivencia actuarial a cinco años de estos casos fue del 90,9 %. Entre las 195 pacientes fallecieron 22; ocho (5,8%) murieron en el grupo de los casos pN0 y

14 (24,2%) entre los pN1 (c2 = 11,0; p = 0.0009). La supervivencia fue del 94,6% para los pN0 y del 82,2% para los pN1 (p < 0.005).

De los 137 casos estadios I (pT1N0M0), 32 casos (23,4%) fueron tratados con quimioterapia, todos ellos con el régimen CMF y 105 (76,6%) no se trataron quimioterápicamente. Los casos tratados con quimioterapia tuvieron una supervivencia a cinco años del 93,75% mientras que la de los no tratados fue del 95,1 % (p = NS). La indicación del tratamiento en los casos pN0 fue por la menor edad de las pacientes (pacientes premenopáusicas), casos mal diferenciados histológicamente y mayor tamaño tumoral. La edad media de las pacientes tratadas fue de 45 +/-4,3 años, frente a 59,9 +/-9,3 años de las no tratadas (t = 8.1; p<0.0000). El tamaño medio de los tumores medidos después de la extirpación quirúrgica fue

1,38 +/-0,4 cm, siendo de 1,5 +/- 0,4 cm la de los casos tratados frente a 1,34 +/- 0,4 cm (p = 0.583).

De los 58 casos T1N1M0 (estadios Ila), 49 pacientes (84,5%) fueron tratadas con quimioterapia. Los casos tratados con quimioterapia (Tabla 4), tuvieron una supervivencia a cinco años del 82,9% mientras que la de los no tratados fue del 77,7 % (p = NS).

D. Tumores de entre dos y menos de cinco centímetros (pT2).

En la Tabla 5 se muestran algunos datos de los 233 casos pT2, de ellos 99 fueron pN0 (42,5 %) y 134 pN1 (57,5%). Fueron tratadas con quimioterapia 151 pacientes (64,8%), el 39,4% de los pN0 y el 83,6 % de los pN1. Las pacientes pN1 no tratadas con quimioterapia eran pacientes de edad elevada y escasos ganglios positivos. Fallecieron 39 pacientes, 10

(6,1%) de los casos pN0 y 29 (21,6 %) en los casos pN1 (p = 0.15); de las fallecidas 20/101 eran premenopáusicas y 19/132 postmenopáusicas (p = NS). La supervivencia actuarial de los T2 (Tabla 4), fue del 85,6%; la de los pT2N0

**TABLA 4
QUIMIOTERAPIA Y SUPERVIVENCIA**

	Total	CON QT	SIN QT	p
	502	285 80,1	217 90,9	<0.005
T1	90,9		87,0	93,7 0.05
T1N0 *a	94,6		93,8	95,1
T1N1	82,2		82,9	77,7
T2	85,6		82,7	91,1 0.15
T2N0 **	91,5		86,4	94,8
T2N1	81,3		80,3	81,5

QT: Quimioterapia
 * T1N0 frente a T1N1: p = 0.0009; **T2N0 frente a T2N1: p < 0.01.
 a T1N0 con Quimioterapia frente a T2N0 con QT = NS.

**TABLA 5
CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS TUMORES MAMARIOS PT2**

	N	%	PN0 (Ila)	pN1 (Iib)	p
Edad x +/- ds	54,1	+/-12,2	56,4 +/-12,4	52,3 +/-11,8	NS
Tumores mamarios pT2	233	46,1	99 42,5	134 57,5	0.0000 *
Premenopáusicas	101	43,3	34 33,7	67 66,3	
Postmenopáusicas	132	56,7	65 49,2	67 50,8	0,025
Grado de diferenciación G3			27	44	0,45
Pacientes con quimioterapia	151	64,8	39 39,4	112 83,6	0.0000
Fallecidas	39		10 25,7	29 74,3	0.033
Premenopáusicas	20		6 30,0	14 70,0	0.98
Postmenopáusicas	19**	4	21,1 15	79,9 0.17	
Supervivencia actuarial (%)		85,6	91,5	81,3	0,01

*Comparado con los tumores pT1.

**p = 0.36

(estadios IIa) del 91,5% y la de los pT2 N1 (estadios IIb) del 81,3% ($p = 0.01$).

DISCUSIÓN

Bonadonna et al (29), Wong et al (30) y estudios fundamentales del Gynecologic Oncologic Group de EEUU (3, 31), entre otros, han certificado que las pacientes de cáncer de mama con ganglios regionales indemnes tienen unas tasas de supervivencias global y libre de enfermedad superiores a las de las pacientes con ganglios afectados, lo que fue corroborado por numerosos autores posteriormente (7). También, en nuestro medio, estudios realizados sobre pacientes diagnosticadas en los años 1985 a 1989 corroboran lo anterior (27, 28), a la vez que señalan que estas pacientes continúan muriendo por la enfermedad al cabo de diez años o más, lo que significa que el proceso escapa al pronóstico establecido exclusivamente sobre los factores mayores conocidos, aún cuando estos se evalúen cada vez mejor (32-34).

Para mejorar los resultados en los casos con ganglios axilares indemnes se ha considerado conveniente incrementar en ellos el uso de tratamientos adyuvantes. La identificación de subgrupos y tratamientos a emplear viene siendo objeto de estudio desde hace mucho tiempo (35). Por ello, teniendo en cuenta que en los hospitales del GOGC se habían incrementado los tratamientos adyuvantes a la cirugía a partir sobre todo de los años noventa del siglo pasado, se planteó analizar su casuística más reciente por haber sido tratada con una intención terapéutica presuntamente más agresiva y por haberse observado (27), que las tasas de supervivencia de los casos pN0 de uno de los hospitales habían mejorado en los últimos años ($p = 0.03$).

Este estudio se ha centrado también en otros aspectos pronósticos, como el tamaño tumoral (sobre todo los tumores de dos o menos centímetros) y en el tratamiento quimioterápico, como han hecho Gianni et al (36) y Fisher et al (37), habiendo soslayado otros que, como el tipo histológico (2) o la aparición temprana de recidivas (34,38), tienen gran importancia y serán estudiados oportunamente. Si se comparan las cifras de tumores T1 que se encuentran en la casuística actual con las de la previa se observa que, cómo también en otras casuísticas (39), se diagnostican ahora más casos de pequeño tamaño (31,8% ahora frente a 26,9% antes) aunque sin que se alcancen diferencias estadísticas. El número de casos T2N0 era mucho más numeroso ($p = 0.0000$) en la casuística más antigua (63,3%) que en la más reciente (39,4%). Esto significa que la patología mamaria se diagnostica cada vez

más en estadios más tempranos, lo que habrá de incrementarse paulatinamente a medida que los programas de cribado mamario progresen. La edad media de las pacientes de ambos grupos, ligeramente más joven en las pacientes más recientes, no mostraba diferencias estadísticas.

Sobre el total de la casuística reunida el número de casos con ganglios indemnes (pN0) fue del 38,8%, cifra igual a la de la primera casuística (38,7%), ambas relativamente bajas si se comparan con otras casuísticas (40). Al limitarse a los 502 casos estadiificados quirúrgicamente se encontró que la mitad de los casos tenía ganglios libres, lo que viene determinado seguramente porque los casos más avanzados de la enfermedad o los de enfermas ancianas no fueron tratados con cirugía completa y no pudo verificarse la afectación axilar.

Para eliminar sesgos se investigaron principalmente los casos de tumores T1 (tumores de dos cm o menos en su dimensión máxima). Estos tumores (Tabla 3) representaban el 38,8% de todos los casos y de ellos el 70,3%, una gran proporción, presentaban axilas indemnes. Cuando comparamos sus datos epidemiológicos con el grupo de los demás tumores T1, con ganglios afectados, no se encontraron diferencias, pero sí fueron diferentes el número de pacientes tratadas con quimioterapia, el porcentaje de pacientes fallecidas y la supervivencia actuarial, notablemente mejor en las pacientes sin ganglios afectados. Si comparamos estos datos con los de los casos pN0 de los T2, que serían el grado inmediato superior, se halló que este grupo representa una proporción menor dentro de los tumores T2 que entre los tumores T1 ($p = 0.0000$). Se empleó quimioterapia en los T2 en mayor proporción que en los T1 (39,4% frente a 23,3%; $p = 0.0000$). Las tasas de supervivencia, sin embargo, no son diferentes en estos dos grupos (T1 y T2), aunque haya más pacientes fallecidas en el grupo de los tumores de más de dos cm. Esto significaría que la afectación axilar posee mayor importancia como factor pronóstico que el tamaño tumoral.

Cuando se observan las tasas de tratamiento quimioterápico empleado en los casos pN0, se aprecia que este tratamiento se emplea más en la casuística de 1993-95 que en los casos de 1985-89 (28,3% por 15,8%; $p = 0.0000$) y que las tasas de supervivencia actuarial son diferentes en estos dos periodos, con cifras superiores en el último periodo de tiempo ($p = 0.03$), lo que habla a favor de su empleo en más casos de pacientes con axila indemne.

Las tasas de supervivencia de las pacientes tratadas con quimioterapia, con ganglios indemnes o afectados, fueron siempre menores que las de las pacientes que no precisaron quimioterapia, salvo en los estadios IIA, en que

los resultados fueron mejores en los casos tratados.

Cuando se analizó la selección de tratamientos realizada se halló que las pacientes tratadas con quimioterapia eran más jóvenes y tenían tumores levemente más grandes que las no tratadas. Estos datos se unen a los referidos por Fisher et al (31, 37), para establecer que las pacientes premenopáusicas deberían ser tratadas con quimioterapia siempre, lo que no puede asegurarse en el caso de las pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos (41-44). En cualquier caso habrán de tenerse en cuenta los efectos secundarios del tratamiento que podrían ensombrecer los resultados (45).

Por otro lado, los tumores de hasta cinco mm (T1a) que no posean ningún factor de riesgo serían los tumores que podrían tratarse sin quimioterapia (26, 29, 30). Más discutible sería no tratar los T1b (tumores de un cm o menos). Todos los tumores mal diferenciados deben tratarse como se observó en el análisis de la primera casuística (10, 46).

Podrían no ser tratadas con quimioterapia, como se comprueba que ya se hace en nuestra casuística, las pacientes ancianas o con deficiente estado de salud, como se indica, entre otros, por Kollias et al (32) y el *International Breast Cancer Study Group* (43), aunque los autores del NSABP (37) revisando algunos de sus estudios consideran que la tasa de recidiva a los ocho años es independiente del estatus hormonal pero que el riesgo es mayor en los tumores de más de un cm y en mujeres de menos de 50 años.

El hecho de que la mejora de los resultados de las pacientes tratadas con quimioterapia se haya hecho más notoria en los casos de tumores pN1 que en los pN0, pero no en los casos en estadio IIa, permite sopesar la posibilidad de que el régimen CMF pudiera ser sustituido con alguna ventaja por los regímenes que se emplean en los casos de peor pronóstico. Aquí debería quizás establecerse un estudio controlado que determine la idoneidad del régimen a emplear propugnándose el empleo de regímenes con antraciclinas preferentemente como se señaló en la reunión de consenso de St. Gallen de 2001 (26).

Otro argumento que podría esgrimirse en este sentido es que las tasas de supervivencia de las pacientes tratadas con quimioterapia en caso de tumores con ganglios negativos (pero con otros factores de riesgo) continúan siendo menores que las de los tumores no tratados con quimioterapia (47); aunque en los estadios I se aproximen mucho los resultados de ambos tipos de tratamiento (P = NS).

Puede concluirse que la conducta terapéutica en los tumores de pequeño tamaño y tumores pN0 ha variado en los últimos años, aumentando el número de casos que se

tratan con quimioterapia adyuvante, de acuerdo con la experiencia adquirida y, aunque queden aspectos importantes por determinar definitivamente, tanto en la selección de las pacientes como en el de los tratamientos quimioterápicos a emplear. En sentido general las recomendaciones sobre quimioterapia de las reuniones de consenso de St. Gallen sobre tratamiento de cáncer primario de mama con quimioterapia que establecen subgrupos de riesgo (2001 y 2003) son perfectamente asumibles (48) y se corroboran en nuestra experiencia, aunque no deberían considerarse definitivas (30, 32, 49) como señalan Lippman y Hayes (50) al analizar críticamente las casuísticas del NSABP.

AGRADECIMIENTOS

A Genoveva Robles del Hospital Virgen de las Nieves de Granada que procesó parte de los datos, a Maureen Gleeson por la traducción al inglés del resumen y al Dr. José A. Castilla que colaboró en el estudio estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, Chamness GC, Clark GM. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1006-15.
2. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C, and collaborating NSABP Investigators. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). *Cancer* 1993; 71:2141-50.
3. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. *World J Surg* 1994; 18: 63-9.
4. Dorr FA. Prognostic factors observed in current clinical trials. *Cancer* 1993; 71: 2163-8.
5. Wood WC. Integration of risks factors to allow patient selection for adjuvant systemic therapy in lymph node-negative breast cancer patients. *World J Surg* 1994; 18: 39-44.
6. Ross J, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16: 413-28.
7. Isaacs C, Sterans V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 2001; 28: 53-67.
8. Esteva FJ, Sahin AA, Cristofanilli M, Arun B, Hortobagyi GN. Molecular prognostic factors for breast cancer metastasis and survival. *Semin Radiat*

- Oncol 2002; 12: 319-28.
9. Nixon AJ, Troyan SL, Harris R. Options in the local management of invasive breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 453-63.
 10. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1601-8.
 11. Nattinger AB, Hoffman RG, Kneusel RT, Schapira MM. Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery. *Lancet* 2000; 356: 1148-53.
 12. Sainsbury R. Towards appropriate local surgery for patients with breast cancer. *Lancet* 2000; 356: 1124-5.
 13. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Sacozi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347: 1227-32.
 14. Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR. Conservative management of operable breast cancer. Ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1978; 42: 2045-53.
 15. Spitalier JM, Gambarelli J, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Brandone JM et al. Breast conserving surgery with radiation therapy for operable mammary carcinoma: A 25-year experience. *World J Surg* 1986; 10: 1014-20.
 16. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute Trials. *World J Surg* 1994; 18: 70-5.
 17. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347: 1233-41.
 18. Bonadonna G. Terapia multidisciplinare del carcinoma mammario in fase loco-regionale. In *Carcinoma mammario. Diagnosi e Terapia* (G. Robustelli della Cuna, G. Bonadonna, Eds). Edizioni Medico Scientifiche. Pavia, 1992. pp 137-148.
 19. Glick JH, Gelber RD, Goldhirsch A, Senn HJ. Meeting highlights: adjuvant therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1479-85.
 20. Harris DT. Adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 553-70.
 21. Sledge GW. Adjuvant therapy for early stage breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 51-4.
 22. Wolff AC, Abeloff MD. Adjuvant systemic management of early stage carcinoma of the breast. *Surg Oncol* 1999; 8: 93-101.
 23. McCarthy NJ, Swain SM. Update on adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14: 1267-80.
 24. Early breast cancer trialists' collaborative group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 1-15.
 25. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 19: 1673-82.
 26. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
 27. Herruzo AJ, Rodríguez-Oliver AJ, Asins E, Barrenetxea G, Llixiona, Menjón S et al. Cáncer de mama sin afectación axilar (pN0). Resultados a cinco años. *Progr Obstet Ginecol* 1999; 42: 295-300.
 28. Herruzo AJ, Asins E, Calero F, Llixiona J, Menjón S, Osuna C et al. Cáncer de mama con axila indemne (pN0). Resultados a diez años. *Ginecol Clin Quirúrg* 2001; 2: 193-8.
 29. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, Bartoli C, Coopmans de Yoldi G, Zucali R, Rilke F, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82: 1539-45.
 30. Wong WW, Vijayakumar S, Weichselbaum RR. Prognostic indicators in node-negative early stage breast cancer. *Am J Med* 1992; 92: 539-48.
 31. Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Bowman D, Couture J et al. Systemic therapy in patients with node-negative breast cancer. A commentary based on two National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials. *Ann Intern Med*. 1989 Nov 1; 111: 703-12.
 32. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. - The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 908-12.
 33. Bade AA, Tio J, Petru E, Bühner M, Pfahlberg A, Volkholz H et al. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 11-7.
 34. Reed W, Bohler PJ, Sandstad B, Nesland JM. Oc-

- cult Metastases in Axillary Lymph Nodes as a Predictor of Survival in Node-Negative Breast Carcinoma with Long-term Follow-up. *Breast J.* 2004;10: 174-80.
35. Fisher B, Redmond C. Systemic therapy in node-negative patients: updated findings from NSABP clinical trials. *J. Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11: 105-16.
 36. Gianni L, Valagussa P, Zambetti M, Moliterni A, Capri G, Bonadonna G. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. *Sem Oncol* 2001; 28: 13-29.
 37. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickwerham DL et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 62-6.
 38. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Poortmans PM, Roukema JA. Using loco-regional recurrence as an indicator of the quality of breast cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 487-93.
 39. van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Therasse P, van de Velde CJ; EORTC Breast Cancer Group. Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer.* 2003 Oct;39(15):2192-9.
 40. Veronesi U. Terapia conservativa. *Studi clinici controllati.* In Veronesi U, Ed) *Manuale di senologia oncologica.* Masson, Milano, 1994. pp 274-83.
 41. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *JNCI* 2000; 92: 550-6.
 42. Wolff AC, Abeloff MD. Adjuvant chemotherapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: It ain't necessarily so. *JNCI*, 2002; 94: 1041-3.
 43. International Breast Cancer Study Group. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *JNCI* 2002; 94: 1054-65.
 44. Silliman RA. What constitutes optimal care for older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3554-6
 45. Russell CA. Adjuvant systemic therapy for lymph node-negative breast cancer less than or equal to 1 cm. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 72-77.
 46. Morrow M. Rational local therapy for breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347: 1270-1.
 47. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *JNCI* 2001; 93: 112-20.
 48. Colomer R, Viñas G, Beltrán A, Izquierdo A, Lluch A, Lombart-Cusac A et al. Validation of the 2001 St Gallen risk categories for node-negative breast cancer using a database from the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) *J Clin Oncol*, 2004; 22: 961-2.
 49. Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfw HJ.- Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol.* 1990; 8:1457-65.
 50. Lippman ME; Hayes DF. Adjuvant therapy for all patients with breast cancer? *JNCI* 2001; 93: 80-82.