

Universidad de Granada
Facultad de Medicina de Granada
Departamento de Medicina



**FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA SIN AFECTACIÓN
GANGLIONAR AXILAR.**

Tesis Doctoral

María Isabel Blancas López-Barajas

Granada, 2005

*A mi padre,
siempre presente, siempre mi estímulo.
A mi madre,
todo cariño, alegría y ánimo.*

¡Cómo no estar agradecida a todas las personas que me han ayudado de alguna forma en la realización de este trabajo de tantos años!

A la Doctora Ana Lluch, de la que parte este estudio, de su esfuerzo de mucho tiempo, y por la que ha sido posible su diseño y desarrollo. Pero sobre todo gracias por enseñarme lo más importante en la Medicina que es tratar al paciente con respeto y cariño, trasmitiéndole que es para nosotros, los médicos, importante, especial y único.

Al Doctor José Luis García Puche por su estímulo permanente a la mejoría constante “por las buenas o por las buenas”, por su revisiones pacientes.

Al Doctor Javier Gómez por su completa disponibilidad y entusiasmo en todo lo que ha sido necesario para finalizar y sacar a la luz este trabajo.

A la Doctora Pilar Azagra por acercarme al paciente, por ser mi maestra en la Oncología, con honestidad, rigurosidad y también una pizca de sentido del humor, por ser tan generosa.

A mis compañeros de residencia-resistencia Jose, Beatriz, Teresa, Eduardo, Antonio, Neus, Belén, Anabel y Begoña. Por su colaboración en este trabajo y por estar en lo bueno y en lo malo, porque sin ellos no hubiera podido ser oncóloga.

A los doctores Juan Vicente Ferrer, Vicente Escrig y José Rodríguez, por ser mis maestros en el arte de la Medicina.

Al Doctor Requena por su consejo experto estadístico.

A Esteban, Juan Antonio y a mis amigos, por estar, por apoyarme y por supuesto, por su ayuda técnica.

A mis hermanas y a mi gran familia en todos los aspectos, por animarme siempre y acompañarme con cariño en todos los momentos.

A los pacientes, sobre todo a las que padecen cáncer de mama, por enseñarme a comprender, a ponerme al otro lado de la mesa y mostrarme lo importante de la vida, estrujar y disfrutar cada momento, el verdadero carpe diem.

ÍNDICE

I.	Introducción	5
	1. Epidemiología	5
	2. Etiología y factores de riesgo	6
	3. Historia natural y tratamiento	12
	4. Factores pronósticos	14
II.	Hipótesis	30
III.	Objetivos	31
IV.	Material y métodos	32
	1. Pacientes. Criterios de inclusión	32
	2. Seguimiento	39
	3. Cálculo de las supervivencias	39
	4. Análisis estadístico	40
	5. Método bibliográfico	40
V.	Resultados	42
	1. Análisis univariante en relación a la supervivencia libre de recaída	43
	1.1. Análisis univariante de las distintas variables	43
	1.2. Análisis univariante de los tratamientos	54
	1.3. Consideraciones con respecto a la recaída	58
	2. Análisis univariante en relación a la supervivencia global	60
	1.1. Análisis univariante de las distintas variables	60
	1.2. Análisis univariante de los tratamientos	70

1.3. Consideraciones con respecto a la recaída	73
3. Análisis multivariante en relación a la supervivencia libre de recaída	75
4. Análisis multivariante en relación a la supervivencia global	78
VI. Discusión	80
1. Edad	81
2. Estado hormonal de la paciente al diagnóstico	82
3. Tamaño tumoral	82
4. Tipo histológico	82
5. Grado histológico	83
6. Receptores hormonales	84
7. Her-2/neu	86
8. Número de ganglios axilares examinados	87
9. Tratamientos	92
9.1. Tipo de cirugía	92
9.2. Radioterapia	92
9.3. Tratamiento sistémico adyuvante	92
VII. Conclusiones	95
VIII. Gráficas	96
IX. Bibliografía	118

I. INTRODUCCION

El cáncer de mama es una enfermedad de gran interés sociosanitario debido a su elevada y creciente frecuencia, a la morbimortalidad que supone para las pacientes, y a los continuos avances en el conocimiento de su biología molecular, detección y tratamiento.

Es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en los países industrializados. En los países latinoamericanos y africanos ocupa el segundo lugar, después del cáncer de cérvix uterino, y en los países del continente asiático es también el segundo, después del cáncer gástrico¹.

Revisamos a continuación de forma general algunos aspectos del cáncer de mama.

1. Epidemiología:

Se observa que el cáncer de mama es relativamente infrecuente en hombres, la relación mujer/hombre es 100:1 aproximadamente².

La probabilidad de desarrollarlo aumenta con la edad. Esta enfermedad es infrecuente en mujeres menores de 40 años, sólo el 6.5% se presentan en mujeres entre 30

y 40 años² y únicamente el 10.8% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de menos de 30 años.

La raza caucásica lo presenta con mayor frecuencia que la asiática o africana. Hay una gran diferencia en la incidencia de cáncer de mama entre los diferentes países, siendo significativamente menor en Japón, Tailandia, Nigeria e India que en los países occidentales, aunque esta diferencia parece estar disminuyendo. Se ha sugerido que esto pueda ser debido, de alguna forma, a la dieta, específicamente al consumo de grasas².

Respecto al nivel socioeconómico se ha visto que es más frecuente en mujeres con un nivel alto, quizás es debido a una edad mayor de las primigestas².

Es más frecuente en la mama izquierda que en la derecha y sobre todo en el cuadrante supero-externo y la región retroareolar¹.

2. Etiología y factores de riesgo:

Numerosos factores de riesgo han sido asociados con el desarrollo del cáncer de mama, incluidas influencias genéticas, ambientales, hormonales y nutricionales. A pesar de todos los datos disponibles sobre los factores de riesgo en el cáncer de mama, el 75% de las mujeres con cáncer no presentan dichos factores².

2.1. Factores genéticos:

Las formas hereditarias del cáncer de mama constituyen sólo el 5-7 % de todos los cánceres de mama en general. Sin embargo, la probabilidad de que una mujer que porta una mutación con alta penetrancia desarrolle un cáncer es tan elevada que justifica el interés en verificar dicha situación. Hay test comerciales disponibles para algunos genes como el BRCA1, BRCA2 y p53. Un elevado riesgo de cáncer de mama está también asociado con la mutación en el gen PTEN en síndrome de Cowden, y un modesto aumento del riesgo (riesgo relativo de 3,9 a 6,4) puede ser visto en mujeres que son heterocigóticas para la mutación en el gen ATM, el cual está asociado con la enfermedad recesiva ataxia-telangiectasia (la cual se manifiesta en situación homocigótica). Se ha sugerido que otros genes BRCA pueden estar por descubrir³.

El gen BRCA1³ está localizado en el cromosoma 17. Este gen es extremadamente largo y complejo, y más de 500 mutaciones diferentes han sido descubiertas, distribuidas a lo largo de todo el gen. Las mutaciones en BRCA1 se heredan de una forma autosómica dominante y se asocian con un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama, ovario y, en menor grado, de próstata. Una mutación en BRCA1 conlleva un riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida de una mujer del 56-85% y de un 15-45% de desarrollar un cáncer de ovario.

El gen BRCA2 se ha localizado en el cromosoma 13, es aproximadamente el doble de largo que BRCA1 e igualmente complejo. Alteraciones en BRCA2 se han asociado con una incidencia mayor de cáncer en mujeres (similar a BRCA1) y en

hombres (de un 6% durante toda la vida). Se han descrito aumento de riesgo de cáncer de ovario, pancreas y melanoma. Juntos, BRCA1 y BRCA2 son los responsables de la mayoría de las familias con cánceres hereditarios de mama y ovario, y aproximadamente de la mitad de las familias con cáncer hereditario de mama³.

La incidencia de mutaciones en los genes BRCA en la población general con cáncer de mama es desconocida dado que la mayoría de los datos provienen de poblaciones con cáncer de mama con alto riesgo de forma hereditaria. En un estudio realizado en pacientes con cáncer de mama, sólo el 9.4% de las pacientes menores de 35 años (edad al diagnóstico) y el 12% de las menores de 45 años que también tenían un familiar de primer grado con cáncer de mama, presentaban mutaciones en BRCA1 o BRCA2. Sin embargo, una mujer judía Ashkenazi de 40 años con cáncer de mama tiene una probabilidad del 20-30% de presentar la mutación².

Se ha demostrado que las mutaciones en BRCA se asocian con características tumorales histopatológicas desfavorables. Turner³ ha comprobado como la presencia de la mutación supone un riesgo de padecer un segundo cáncer de mama ipsilateral en las pacientes a las que se les practicó una cirugía conservadora y radioterapia por un primer cáncer.

Por lo expuesto anteriormente se están desarrollando unidades de consejo genético dentro de los servicios de Oncología y se llevan a cabo medidas preventivas como la realización de mastectomías bilaterales cuando se porta la mutación⁴.

El síndrome de Li-Fraumeni es muy raro y se caracteriza por la presentación de cáncer de mama en premenopáusicas en combinación con sarcomas, tumores cerebrales, leucemias, linfomas y carcinomas suprarrenales. Estos tumores frecuentemente se manifiestan en la infancia y la juventud, y suelen presentarse como múltiples tumores primarios en el mismo individuo. La mutación se encuentra en el gen p53 del cromosoma 17p, la herencia es autosómica dominante con una penetrancia del 50% a la edad de 50 años².

2.2. Historia familiar:

El riesgo relativo de padecer un cáncer de mama en una mujer con una familiar de primer grado con cáncer de mama es de 1.7. Si la familiar es premenopáusica en el momento del diagnóstico el riesgo aumenta tres veces, mientras que si es postmenopáusica el riesgo disminuye a 1.5. Si la enfermedad es bilateral el riesgo es cinco veces mayor, y si además la paciente es premenopáusica llega a multiplicarse por nueve².

2.3. Enfermedades proliferativas de la mama.

El diagnóstico de ciertas patologías se han asociado con un riesgo mayor para desarrollar un cáncer de mama. Éstas son: hiperplasia ductal, adenosis esclerosante e hiperplasia ductal o lobulillar atípica².

2.4. Historia personal de cáncer de mama.

Para el desarrollo de una segunda neoplasia mamaria en una paciente que ya ha padecido un cáncer de mama, el riesgo ha sido estimado de un 1% por año desde el momento del diagnóstico².

2.5. Factores menstruales y reproductivos.

Una menarquia temprana se ha asociado con un aumento moderado en el riesgo, y mujeres que alcanzan la menopausia antes de los 30 años tienen un riesgo menor que las que la alcanzan después de los 55. Un primer embarazo antes de los 30 años parece tener un efecto protector así como dar lactancia².

2.6. Exposición a la radiación.

Se ha observado una mayor frecuencia de cáncer de mama entre las supervivientes de las bombas atómicas en Japón, así como en las pacientes tratadas por un linfoma Hodgkin con irradiación tipo Mantle¹.

2.7. Uso de hormonas exógenas.

Existe una fuerte evidencia entre los niveles plasmáticos elevados de estrógenos y el riesgo de cáncer de mama. Los anticonceptivos actuales gracias a que están constituidos por una menor cantidad de estrógenos con respecto a sus predecesores, no se relacionan de forma estrecha con el cáncer de mama².

2.8. Alcohol:

Una ingesta moderada de alcohol parece aumentar modestamente el riesgo de cáncer de mama².

2.9. Dieta rica en grasas:

Parece relacionarse con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama y parece ser la causa de la diferencia de incidencia entre los distintos países. La obesidad se ha visto relacionada, dado que causa un aumento en los niveles de estrógenos, por producción de los mismos en la grasa corporal².

3. Historia natural y tratamiento.

La historia natural del cáncer de mama es la evolución de una neoplasia heterogénea, que cursa de forma indolente en unas pacientes y de forma agresiva en otras¹. Los índices de curabilidad son altos para determinados grupos de pacientes y son pobres en otros.

El riesgo de muerte por cáncer de mama se relaciona con su extensión en el momento del diagnóstico y la agresividad biológica de la enfermedad¹.

El cáncer de mama localmente avanzado (grupo muy heterogéneo que incluye formas resecables y no resecables y formas inflamatorias de la enfermedad) apenas se controla con la cirugía radical, la radioterapia aislada, o ambas asociadas. En caso de afectación locorregional, la supervivencia a los 5 años sin recidiva a distancia es de aproximadamente un 20-25%, y sin recidiva local, del 50%. La poliquimioterapia en este estadio ha mejorado el índice de supervivencia a los 5 años sin recidiva a distancia hasta en el 40-45% de los casos y sin recidiva local hasta en el 75%¹.

La duración media de la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama metastásico es de unos 2 años, pudiendo mejorar con tratamiento sistémico. Nos encontramos entonces frente a una enfermedad tratable pero no curable¹.

La identificación de subgrupos con diferente índice de recaída tras la cirugía inicial ha sido el objeto de numerosos estudios desde las dos últimas décadas. Para ello se han analizado el valor de numerosos factores pronósticos, que son marcadores de diversos aspectos relacionados con el tumor, con el huésped o con ambos e identifican subgrupos de diferente riesgo de recaída tumoral tras la cirugía. En general estos factores pronósticos reflejan el volumen tumoral y el grado de diferenciación o la proliferación tumoral¹.

En los últimos años debido a las campañas de detección precoz son más frecuentes los casos de cáncer de mama sin afectación axilar¹, casos en los que se ha de decidir si dar una terapia adyuvante, y en caso afirmativo, de qué tipo. ¿ Por qué no tratar a todas estas pacientes con una terapia sistémica adicional a la cirugía?. Primero, porque un elevado porcentaje de esas pacientes ya están curadas sin ninguna terapia adyuvante, con lo cual someteríamos a una alto número de mujeres sin enfermedad a los efectos secundarios del tratamiento⁵, incluso algunas morirían a consecuencia del mismo. Segundo, los beneficios de los tratamientos actuales no son muy grandes, así que sólo una minoría de aquellas destinadas a recaer se beneficiarían del mismo. Tercero, la relación coste-beneficio sería elevadísima. Por tanto parece más razonable aplicar factores pronósticos para seleccionar pacientes dentro de subgrupos de bajo y alto riesgo en términos de probabilidad de recurrencia. En este sentido, incluso se ha desarrollado un programa informático para intentar asistir en la toma de decisiones respecto a la terapia adyuvante en el cáncer de mama en estadios iniciales⁶.

4. Factores pronósticos

Para que un factor pronóstico pueda ser considerado como tal ha de cumplir los siguientes criterios, según el American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁷: Significación estadística, independencia (mantener su valor pronóstico cuando se combine con otros factores) y relevancia clínica.

El College of American Pathologist en su convención XXVI en Snowbird, Utah en 1994 identificó tres grupos de factores pronóstico en cáncer de mama:

-Grupo I: Aquellos que están bien documentados en la literatura científica tanto clínica como biológicamente. Se incluyen: estadio TNM, tipo histológico, grado (histológico/nuclear) y los receptores hormonales (estrógenos/progesterona).

-Grupo II, se divide en dos subgrupos:

-IIa: aquellos comprobados en ensayos clínicos, como: Her-2, la fracción de fase S, Ki-67 y el índice mitótico.

- IIb: aquellos con los que se han llevado a cabo estudios clínicos y biológicos pero de los cuales hay escasos resultados, entre ellos tenemos: p53, la invasión vascular y la angiogenesis.

-Grupo III: los que no cumplen condiciones para alguno de los grupos anteriores.

Haciendo una revisión en la literatura de los factores arriba citados encontramos:

4.1. Edad:

Algunos estudios han observado que el grupo de pacientes jóvenes tiene peor pronóstico que el de las mayores ⁸⁻¹¹, otros han descrito resultados inversos ^{12,13}, y otros no han encontrado diferencias ¹⁴. Aspectos que pueden explicar estas discrepancias son el pequeño número de pacientes en cada estadio, las diferencias en la selección de pacientes, y la diferencia en la estratificación de la variable edad en los diferentes análisis.

Los grupos de Nixon y cols.¹⁰ y Albain y cols.¹¹ encontraron diferencias altamente significativas en el grupo de menores de 35 años, con mayor presencia de factores pronósticos desfavorables (grado histológico III, invasión linfática, necrosis, reacción inflamatoria). El grupo de Albain también observó una relación directa entre la presentación de la enfermedad en pacientes jóvenes y la afectación ganglionar, el tamaño tumoral, los receptores hormonales negativos, la fracción S elevada, y anomalías de la p53. Los análisis multivariantes en ambos estudios establecieron el valor pronóstico independiente de la edad tras ajustar otras variables pronósticas. Esto sugiere que el cáncer de mama en las pacientes jóvenes puede ser biológicamente diferente del cáncer de mama en las pacientes mayores.

4.2. Estado hormonal:

La situación hormonal de la paciente (premenopáusica, perimenopáusica o postmenopáusica), está lógicamente relacionada con la edad pero se ha estudiado como otro factor diferente, así Rosen y cols.¹⁵ describen como el estado perimenopáusico en el momento del diagnóstico se asocia a una peor evolución.

4.3. Tamaño tumoral:

Es un parámetro bien documentado y que constituye uno de los tres pilares de la estadificación TNM. Según el sistema de la International Union Against Cancer (IUCC),

5° edición, año 1997, los carcinomas invasivos se clasifican usando la mayor dimensión del componente invasivo para determinar el tamaño:

-pT1: menor o igual a 20 mm

-pT2: entre 21 y 50 mm extremos inclusive

-pT3: son los mayores de 50 mm.

-pT4: tumores de cualquier tamaño con afectación de piel (como edema, ulceración o nódulos satélites en la misma mama) o de pared torácica o infiltración de los vasos linfáticos dérmicos o carcinomas inflamatorios.

El uso de una “p” delante del estadio TNM indica que se trata de una estadificación realizada tras la cirugía, con los datos del informe anatomopatológico.

Según trabajos de Nemoto y cols.¹⁶ la supervivencia libre de progresión se correlaciona con el tamaño tumoral. Los tumores de 1-2 cm presentan en el grupo de pacientes con ganglios negativos una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 68%; en el grupo de pacientes con ganglios positivos disminuye la supervivencia libre de enfermedad en un 46%. Sin embargo los tumores mayores de 2 cm presentan una supervivencia de enfermedad a los 5 años del 57% en el grupo de pacientes con ganglios negativos; en el grupo de pacientes con afectación ganglionar la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es tan solo del 22%.

En nuestro ámbito la relación entre tamaño tumoral y supervivencia libre de recaída también se relacionan según comprobaron Lluch y Azagra¹⁷ encontrando una frecuencia de recidiva que sobrepasa el 70% a los 10 años para tumores mayores de 5 cm.

Pese a ello, dos estudios rebajan discretamente la importancia del tamaño tumoral en el cáncer de mama con ganglios negativos. Carter y cols.¹⁸ estudiaron más de 13.000 pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar. El diagnóstico de las pacientes se había realizado entre 1975 y 1985, antes de que se extendiera el uso de la mamografía y que se detectaran los tumores en estadios más precoces. El 8% de las pacientes tenían tumores menores de 1 cm de diámetro, estas pacientes tenían una supervivencia a los 5 años de casi el 99%. El 64% de las pacientes tenían tumores entre 1 y 3 cm con una supervivencia a los 5 años del 91%. El restante 28% tenía tumores de más de 3 cm y una supervivencia a los 5 años del 85%. Rosen y cols.^{15,19} mostraron en su estudio que los casos de cáncer de mama sin afectación ganglionar axilar con un tamaño tumoral inferior o igual a 1cm presentaban los 20 años recaída en el 14%, mientras que aquellos tumores entre 1,1 y 2,0 cm recurrían en el 31 %.

4.4. Tipo histológico:

El carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente en el cáncer de mama, seguido por el lobulillar. Generalmente el carcinoma ductal infiltrante tiene una mayor incidencia de afectación axilar y peores resultados en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión que otros tipos histológicos²⁰. Rosen y cols.¹⁵

estudiaron las implicaciones pronósticas de los diferentes tipos histológico, encontrando que en adición al carcinoma ductal in situ, los tipos papilar, tubular y medular tenían una probabilidad de progresión inferior al 10%. En cambio, el tipo lobulillar se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer contralateral²¹.

4.5. Grado histológico:

Numerosos estudios muestran que el grado histológico predice la agresividad y el potencial metastásico del cáncer de mama. Los tumores muy diferenciados se comportan de forma índolente mientras que los escasamente diferenciados son más agresivos. Sin embargo, la naturaleza subjetiva del análisis dificulta la aplicabilidad de los resultados descritos en la literatura. Según el grado de diferenciación hay un mayor riesgo de recurrencia, es decir que a partir de criterios morfológicos (tendencia del tumor a organizarse, pleomorfismo celular, número de mitosis) se han establecido tres grados de diferenciación según Scarf y Bloom^{22,23}:

- Grado I: bien diferenciado
- Grado II: moderadamente diferenciado
- Grado III: poco diferenciado.

Si se confirma un grado I, según la experiencia de McGuire y cols.²⁴, en pacientes con ganglios negativos la proporción de pacientes libres de enfermedad a los 5 años está sobre el 90% (este subgrupo de pacientes presentaba en el 92% receptores estrogénicos

positivos, en el 76% receptores de progesterona positivos y en el 62% eran tumores pequeños).

4.6. Receptores hormonales:

Los estrógenos y progestágenos se consideran factores reguladores iniciales del crecimiento y diferenciación del tejido mamario normal. Hay datos epidemiológicos y experimentales ampliamente documentados en la literatura que sustentan el efecto protector de la ovariectomía o el aumento del riesgo de desarrollo de cáncer de mama en mujeres tratadas con dietilestibestrol²⁵ o el efecto mitogénico de los estrógenos en varias líneas celulares.

Fisher y cols.²⁶ analizaron el valor del grado nuclear y de los receptores en cuanto a su influencia pronóstica y hallaron que un grado nuclear I y un nivel de receptores superior o igual a 10 fmol/mg conferían una mejor supervivencia libre de progresión a los 5 años postcirugía que con una grado nuclear más pobre o niveles de receptores hormonales inferiores a 10 fmol/mg. Así mismo en el análisis multivariante de este estudio se demostró que tanto los receptores estrogénicos como los de progesterona y el grado nuclear constituían factores pronósticos independientes.

Azagra²⁷ demostró con un estudio retrospectivo como los receptores hormonales son factores pronósticos de recaída y muerte por cáncer de mama; en las pacientes sin

afectación ganglionar resultaron factores discriminativos en cuanto a supervivencia global, pero no para supervivencia libre de enfermedad.

Huseby y cols.²⁸ en una serie de 537 pacientes sin afectación ganglionar, con una mediana de seguimiento de 78 meses, encontraron que la presencia o ausencia de receptores de estrógenos tenía poco valor predictivo en cuanto a índice de recurrencia, aunque las pacientes con receptores estrogénicos positivos si presentaban una mayor supervivencia global.

En un estudio de Silvestrini y cols.²⁹ sobre 1800 pacientes con ganglios negativos no obtuvo resultados concluyentes, con un riesgo relativo de recaída de 1.4 para los receptores estrogénicos negativos y de 1.3 para los receptores de progesterona negativos, estos resultados no se mantuvieron en el análisis multivariante y solo el estado de receptores de progesterona negativos mantuvo su valor pronóstico en cuanto a supervivencia global, con un riesgo relativo de muerte de 1.6.

Según McGuire y cols.³⁰ sólo hay una diferencia de un 8-10% en cuanto a supervivencia libre de progresión entre las pacientes sin afectación ganglionar con receptores positivos de estrógenos y las que no presentan dicha positividad, y sugieren que los receptores estrogénicos son más útiles para predecir supervivencia libre de recaída cuando se combinan con otros factores pronósticos.

4.7. Factor de crecimiento epidérmico Her-2/neu:

Es un factor de crecimiento epidérmico localizado en la membrana celular que pudiera, según algunos estudios ³¹ predecir la respuesta a la quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF), de forma que si las pacientes presentan un nivel de HER-2/neu bajo se deriva un beneficio considerable de un régimen CMF, y si es alto no se aprecia beneficio con dicha terapia. En 1994, Muss y cols. ³² encontraron que los tumores con alta expresión de HER-2/neu respondían bien a tratamientos con ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo. El estudio retrospectivo NSABP³³ halló que los pacientes con tumores HER-2/neu negativo tiene igual evolución con o sin doxorubicina, mientras que si eran positivos y no recibían doxorubicina tenía peor pronóstico, pero la adición de doxorubicina mejoraba la evolución haciéndola similar a la de las pacientes HER-2/neu negativo.

Por tanto nos encontramos frente a un factor que ha sido estudiado tanto como factor pronóstico como predictor de respuesta al tratamiento³⁴. Yamauchi³⁵ concluyó en un artículo de revisión que el estado Her-2 no debería ser usado para indicar o no quimioterapia adyuvante pues le resulta un débil factor pronóstico. Tampoco debería ser tenido en cuenta para el uso o no de hormonoterapia adyuvante. Si fuera recomendable el uso de quimioterapia, las antraciclinas deberían ser preferidas para las pacientes Her-2 positivas.

4.8. Oncogenes:

La activación de oncogenes (por mutación o amplificación, principalmente) o la inactivación de antioncogenes (por mutación o por delección) se asocia con el pronóstico³⁶. Varios oncogenes se encuentran expresados o amplificados en el tejido mamario maligno: N-ras, C-H-ras, c-myc, c-sis. Estudios experimentales sugieren que estos genes participan en el proceso de carcinogénesis, pero en algunas situaciones pueden provocar cambios fenotípicos en la célula maligna, que aumentan el potencial metastásico o la agresividad del tumor y, por tanto, se correlacionan con la supervivencia.

La ausencia del gen nm-23 en un pequeño grupo de pacientes se ha correlacionado con un número elevado de ganglios axilares positivos. Se cree que este gen suprime el carácter metastásico de la célula maligna³⁶.

El gen supresor p53 de crecimiento tumoral se encuentra sobreexpresado en el 50% o más de los cánceres de mama. Este aumento de la expresión se ha asociado con un bajo nivel de receptores de estrógenos, pero no con otros factores pronósticos³⁶.

4.9. Catepsina-D:

Es una glucoproteína que puede ser inducida por los estrógenos en las células tumorales. La expresión de altas concentraciones de catepsina-D se asocia a un riesgo elevado de recurrencias²⁷.

4.10. Fase S:

Un alto porcentaje de células tumorales en fase S se correlacionado en ocasiones con un peor pronóstico³⁷.

4.11. Índice DNA:

Los tumores con mayor porcentaje de células con aneuploidía se han asociado, en algunas investigaciones, con un peor pronóstico³⁷.

4.12. Densidad de microvasos en el tumor

La angiogénesis, o formación de nuevos vasos, es precisa para el crecimiento tumoral. Una mayor cantidad de microvasos intratumorales se ha asociado con un mayor índice de recaídas en pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos²⁰.

4.13. Invasión peritumoral de vasos linfáticos

La infiltración de células tumorales en los vasos linfáticos que rodean al tumor se ha asociado con un mayor índice de recaídas en pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos²⁰.

4.14. Afectación axilar:

La disección axilar se considera todavía parte del manejo estándar del cáncer de mama operable por la información pronóstica que proporciona para determinar el posible tratamiento adyuvante. Los ganglios axilares son el drenaje regional más importante de la mama. De hecho, aproximadamente el 50% de las pacientes con tumores primarios de mama palpables tienen afectación tumoral axilar. Se ha postulado que la afectación ganglionar en cáncer de mama únicamente reflejaría la edad cronológica del tumor, y que el resto de factores biológicos influenciarían el pronóstico por otros mecanismos, dado que está demostrado que la afectación ganglionar axilar está directamente relacionada con el tamaño tumoral, aunque esto no es así en muchos casos dado que también se hallan tumores de pequeño tamaño con axila positiva. Se ha comprobado que la afectación ganglionar axilar es más frecuente en los tumores localizados en los cuadrantes externos que en los situados en los cuadrantes internos. La afectación de la cadena mamaria interna es similar para los tumores externos como para los internos.

Anatómicamente la axila se divide en tres niveles:

-nivel I o proximal, situado por fuera del borde inferior del músculo pectoral menor

-nivel II, que comprende el tejido situado inmediatamente por debajo del pectoral menor

-nivel III o distal, que se sitúa por encima del pectoral menor

Una cuestión en debate es el número de ganglios necesario para obtener una información pronóstica y un control local adecuado. Se ha discutido si es necesario realizar una limpieza ganglionar completa o si es suficiente un "muestreo" de la axila. Por otra parte, no debemos olvidar el actual desarrollo del estudio del ganglio centinela³⁸ y el aumento del uso de la terapia adyuvante, lo cual podría suponer razones de peso para omitir la linfadenectomía axilar, pero aún no se ha probado que dichos procedimientos nos lleven a una supervivencia y control axilar equivalente a la práctica estándar en todas las situaciones^{39,40}. Por lo que, actualmente a la mayoría de las mujeres se les realiza la linfadenectomía axilar como parte de su tratamiento.

Estudios publicados anteriormente de Axelsson⁴¹ y Sosa⁴² sugieren que la exéresis de 10 ganglios es adecuada, mientras que otros como Steele⁴³ y Forrest⁴⁴ demuestran que un muestreo más limitado, de 4 a 6 ganglios, es suficiente. Recht⁴⁵ ha demostrado también que pacientes con linfadenectomía axilar positiva tienen un riesgo mayor de recaída locorregional cuando sólo han sido examinados pocos ganglios.

En el estudio de Weir⁴⁶ se evalúa la asociación entre el número de ganglios examinados y la evolución de los pacientes con linfadenectomía axilar negativa. En dicho estudio se realizaron para el análisis dos grupos, uno formado por aquellas pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante y otro por las que recibieron tratamiento adyuvante. En los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante no se apreciaron diferencias en cuanto a recaída o supervivencia global, pero sí en las que no recibieron adyuvancia. Por lo que concluyen que la linfadenectomía axilar con un bajo número de ganglios examinados parecen inducir a un infraestadiaje con la consiguiente privación de tratamiento adyuvante en algunos casos, resultando un aumento de recaída regional y una peor supervivencia.

En relación con las diferencias en estadificación, Forrest⁴⁴ no encuentra diferencias entre dos técnicas: la limpieza ganglionar completa y el “muestreo axilar”, aunque como es lógico la limpieza completa detecta más pacientes con más de 4 ganglios afectados. En lo referente al control local, Fisher⁴⁷ comunica un porcentaje de recaídas muy bajo (1%) si hay linfadenectomía completa.

Axelsson y cols.⁴¹ tras estudiar las diferencias en estadificación, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en distintos grupos de pacientes incluidas en protocolos del grupo danés de investigación del cáncer de mama con axila clínicamente negativa, concluye que según el número de ganglios examinados (1-2 ganglios, 3-4 ganglios, de 5 a 9 ganglios, 10 o más) hay una relación lineal entre el número de ganglios examinados y el porcentaje de negatividad axilar (de 70% cuando se examina 1 ganglio a

45% cuando se examinan 10 o más). Existe una correlación altamente significativa entre el número de ganglios examinados y la supervivencia global y libre de recurrencia axilar. Cuando el número de ganglios examinados es de 10 o más hay una mayor supervivencia global, libre de enfermedad y libre de recaída axilar que cuando se examinan menos de 10. Por tanto recomienda la disección de al menos de 6 a 10 ganglios, para optimizar el control local y evitar errores de estadificación.

La conclusión de todos los grupos, recogida en la revisión de Harris¹ es que por el momento, excepto para grupos muy selectos, o en estudios experimentales, la disección axilar continúa siendo necesaria para el control local del cáncer de mama y como indicador pronóstico y base para el tratamiento. La amplitud de esta limpieza axilar debe alcanzar los niveles I y II y al menos debe extirparse entre 5 y 10 ganglios para que los resultados sean óptimos.

Tampoco debemos olvidar que la linfadenectomía axilar se relaciona con morbilidad. Hack y cols.⁴⁸ estudiaron 222 mujeres a las que se les realizó linfadenectomía axilar a los seis meses de la intervención. Encontraron que el 72% experimentaban dolor de brazo o de hombro, debilidad o hipoestesia, presentando un 73% alteraciones en la movilidad.

Debido a la morbilidad que produce la linfadenectomía se apreció en los Estados Unidos una tendencia importante a no realizarla. Así Du y cols.⁴⁹ encontraron que había un aumento en el número de pacientes a las que no se les realizó disección axilar en la

década de 1983 a 1993. Hallaron que un 19.3% de las pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora de la mama no se les había efectuado la linfadenectomía.

Bland⁵⁰ condujo una revisión retrospectiva de la Base de Datos Nacional del Cáncer y encontró que las mujeres con un estadio I tenían una peor supervivencia a los 10 años cuando la linfadenectomía axilar no se realizaba.

Orr⁵¹ llevó a cabo un meta-análisis de seis ensayos clínicos randomizados comparando cirugía estandar (mastectomía con linfadenectomía axilar, cuadrantectomía con linfadenectomía axilar más radioterapia) frente a cirugía sin linfadenectomía. Los ensayos donde se comparaba radioterapia de la axila frente a no radioterapia de la axila, no se incluyeron. Se apreció en los seis ensayos una ventaja en la supervivencia cuando se realizaba linfadenectomía que iba del 4% al 16%. Una combinación de los seis ensayos demostró que la realización de la linfadenectomía confería una ventaja absoluta en la supervivencia del 5.4%.

Todos estos datos ponen de manifiesto que si bien las pacientes con afectación ganglionar es un grupo relativamente homogéneo de mal pronóstico, las pacientes sin afectación ganglionar son un grupo de pronóstico heterogéneo, entre las que figuran un 30% que recaen. De tal forma que está indicada la administración de tratamientos agresivos en las pacientes con afectación ganglionar lo cual no ocurre en todas las pacientes sin afectación ganglionar⁶.

Por tanto, como justificación del presente estudio tenemos que a medida que los programas de diagnóstico precoz se implantan en los distintos países y las mujeres adquieren más cultura sanitaria, va siendo mayor el número de pacientes sin afectación axilar y en consecuencia, el problema de su identificación pronóstica, cada vez más relevante. Finalmente, cada vez más se tiende a realizar un tratamiento a medida para cada paciente lo que exige que profundicemos en los factores pronósticos más allá del estado nodal.

Con los datos que acabamos de referir, creemos importante analizar estas variables, en nuestra población de pacientes con cáncer de mama sin afectación axilar, para comprobar si se confirman como factores pronósticos (según criterios previamente expuestos); y en virtud a ellos determinar, dentro del grupo de las pacientes con ganglios axilares negativos, un subgrupo con un pronóstico más desfavorable. Definir este subgrupo sería de gran importancia clínica para indicar una opción terapéutica más agresiva que en el resto de pacientes.

Pudiera ser que un factor pronóstico en este grupo de pacientes fuera el número de ganglios examinados, de tal forma que a mayor número examinado de ganglios negativos se comprobara una evolución más favorable. Si esto se confirma, nos cabría considerar si no se estaría infraestadiando la extensión tumoral en las pacientes con un número bajo de ganglios examinados, aceptándolas sin afectación axilar cuando realmente la tienen.

II.HIPÓTESIS

1. Aunque las pacientes con cáncer de mama con linfadenectomía axilar negativa tienen un mejor pronóstico que cuando hay afectación ganglionar, sabemos que hay un subgrupo de un 30% con una evolución desfavorable. Suponemos que esta evolución desfavorable viene condicionada por una acumulación de factores pronósticos adversos.

2. En la literatura se recomienda analizar un número mínimo de 5 a 10 ganglios para garantizar la ausencia de afectación axilar. Suponemos que en pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares negativos el mayor número de ganglios examinados es un factor pronóstico favorable.

III.OBJETIVOS

1. Identificación de factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar axilar. Los factores que analizaremos son: edad, estado hormonal, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, receptores de estrógenos y progesterona, Her2-neu y número de ganglios examinados.

El valor pronóstico será evaluado según supervivencia global y supervivencia libre de recaída. Deberá tener significación estadística y ser independiente para ser considerado tal factor pronóstico.

En base a ellos determinaremos un subgrupo de pacientes con una previsible evolución desfavorable. Lo cual es clínicamente relevante, pues nos indicaría a qué pacientes se debiera administrar un tratamiento adyuvante.

2. Analizar si el número de ganglios examinados se relaciona con el pronóstico de la enfermedad, valorado como supervivencia libre de recaída y supervivencia global. Determinar en nuestra población, si existe un número mínimo de ganglios aislados negativos que asegure un correcto estadiaje.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro estudio es un análisis retrospectivo que evalúa distintos parámetros en las pacientes de nuestra población con cáncer de mama sin afectación ganglionar axilar.

1. Pacientes. Criterios de inclusión:

Todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama remitidas al Hospital Clínico de Valencia desde enero de 1982 a diciembre de 2000, con un estadio pT1, pT2 o pT3 a las que se les realizara disección axilar resultando todos los ganglios examinados negativos tras estudio anatomopatológico (pN0) y sin enfermedad metastásica al diagnóstico (M0). No podían presentar cáncer de mama bilateral. Los datos se obtuvieron de la historia clínica del paciente: las características del paciente al diagnóstico, las características tumorales del informe del patólogo y los eventos y fechas de progresión o fallecimiento de la evolución clínica.

1.1. Sexo: se excluyeron los pacientes varones.

1.2. Edad: Sin límite de edad. Se realizarán cuatro grupos, basándonos en los resultados de la literatura⁴⁶ según sean: de edad menor o igual a 35 años, de 36 a 50, de 51 a 70, o mayores de 70 años.

1.3. Estado hormonal: se dividieron en tres grupos: premenopáusicas, perimenopáusicas y postmenopáusicas.

1.4. Tamaño tumoral: los datos se obtuvieron directamente del informe del patólogo. Según referencias de estudios previos ¹⁶ y la discriminación que exige el estadio TNM, los grupos que se hicieron para el estudio del tamaño como factor pronóstico fueron: tamaño igual o inferior a 20 mm, y tumores mayores de 21 mm.

1.5. Grado histológico: A partir de criterios morfológicos (tendencia del tumor a organizarse, pleomorfismo celular, número de mitosis) se describen tres grados de diferenciación^{22, 23}. Este dato no se ve reflejado en muchos de los informes examinados (745 casos), estos casos se consideraron perdidos por el sistema cuando se realizaron los estudios relacionados con esta variable.

1.6. Tipo histológico: se excluyen los tipos que no están considerados una neoplasia maligna (Paget, 6 casos), así como los carcinomas "in situ" y los carcinomas inflamatorios debido a su distinto comportamiento. Los segregamos formando tres grupos, según resultados de estudios previos ^{15, 20}: carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar y "otros" que recoge: mucinoso, medular, secretor, tubular, apocrino y papilar.

1.7. Receptores hormonales: Se consideró basándonos en la literatura ²⁶ receptor hormonal positivo tanto estrogénico como de progesterona cuando se encontraba igual o

más de 10 fmol/mg de proteína en el citosol celular. Así se formularon dos grupos para cada receptor, según éste fuera positivo o negativo.

1.8. Her-2/neu: Se consideró positivo o sobreexpresado cuando la inmunohistoquímica mostraba intensa positividad o presentaba un FISH positivo.

1.9. Los ganglios aislados: fueron examinados histológicamente para descartar afectación tumoral (la sección seriada para detectar micrometástasis no fue empleada rutinariamente). Para nuestro estudio, apoyándonos en la literatura ^{41, 46} discriminamos los siguientes grupos: Según si se aislaron de 1-3, de 4 a 9, de 10 a 19 y de más de 20 ganglios. O bien, menos de 10 frente a un número igual o superior a 10.

1.10. Tratamientos: No se admiten pacientes que hubieran recibido tratamiento neoadyuvante, dado que el estadiaje realizado tras cirugía podría no corresponderse con el del diagnóstico.

El tratamiento quirúrgico fue mastectomía (simple o radical modificada) o bien tratamiento quirúrgico conservador, era condición necesaria para entrar en el estudio la disección axilar. No se incluyeron pacientes a las que se les realizara ganglio centinela.

Los tratamientos adyuvantes postcirugía fueron: radioterapia (RT), hormonoterapia (HT) o quimioterapia (QT). En general los criterios clínicos que se siguieron para la indicación del tratamiento fueron:

-Radioterapia local cuando se realizó cirugía conservadora.

-Radioterapia locoregional si el tamaño tumoral era mayor a 4-5 cm.

-Hormonoterapia si presentaba receptores hormonales positivos o eran desconocidos. El tratamiento consistía en tamoxifeno 20 mg por vía oral, durante 5 años, y empezaba a administrarse tras la cirugía si no se iba a aplicar quimioterapia adyuvante, o tras la quimioterapia si ésta se consideraba parte del tratamiento.

-Quimioterapia si presentaba características de las que a continuación se refieren: tamaño tumoral mayor de 2 cm, edad inferior a 35 años, receptores hormonales negativos o grado histológico de III. Los esquemas que básicamente se utilizaron fueron:

-Adriamicina y ciclofosfamida

-Adriamicina, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo

-Adriamicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y metotrexate.

-Ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF).

Se han realizado los siguientes grupos de pacientes:

- las que no recibieron tratamiento adyuvante
- las que sólo recibieron hormonoterapia adyuvante (sin quimioterapia)
- las que reciben quimioterapia con antraciclinas
- las que llevan esquemas de quimioterapia CMF
- las que recibieron otros esquemas de quimioterapia

El orden de aplicación de los tratamientos era: cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia.

De un total de 1668 pacientes con disección axilar negativa se excluyeron por no cumplir criterios de inclusión: 6 con tipo histológico tipo Paget, 9 por no tener informe anatomopatológico y 47 por falta de datos en el seguimiento. Se tomaron 1606 pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar axilar que cumplían los criterios de inclusión anteriormente expuestos. La mediana de seguimiento fue de 61 meses (rango:2-225).

Las características de la población se muestran en la tabla 1. Los tratamientos aplicados se pueden ver en la tabla 2. La tabla 3 ofrece la descripción de la localización y número de lugares afectados en la recaída.

Tabla 1. Características del grupo global de pacientes: n= 1606

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EDAD (mediana 57años, rango 21-98)		
Menores de 36 años	76	4.7
36-50 años	492	30.6
51-70 años	756	47.1
Mayores 70 años	282	17.6
ESTADO HORMONAL		
Premenopáusica	524	32.6
Perimenopáusica	45	2.8
Posmenopáusica	1037	64.6
TAMAÑO TUMORAL (mediana 21, rango 1-100mm)		
<=20mm	800	49.8
>20 mm	806	50.2
TIPO HISTÓGICO		
Carcinoma ductal infiltrante	1300	81.9
Lobulillar infiltrante	124	7.8
Otros	164	10.3
Desconocido	18	1.1
GRADO HISTOLÓGICO		
I	263	16.4
II	431	26.8
III	167	10.4
Desconocido	745	46.4
RECEPTORES ESTRÓGENOS		
Positivo	719	44.8
Negativo	414	25.8
Desconocido	473	29.5
RECEPTORES PROGESTERONA		
Positivo	647	40.3
Negativo	476	29.6
Desconocido	483	30.1

Continuación Tabla 1.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SOBRE-EXPRESIÓN HER-2 NEU		
Positivo	54	3.4
Negativo	668	41.6
Desconocido	884	55
GANGLIOS EXAMINADOS(media 12, rango 1-54)		
<=3 ganglios	36	2.2
4-9 ganglios	316	19.7
10-19 ganglios	926	57.7
>19 ganglios	192	12
Desconocido	136	8.5

Tabla 2. Tratamientos aplicados.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TIPO CIRUGÍA		
Mastectomía radical modificada y vaciamiento axilar	1154	71.8
Cirugía conservadora y vaciamiento axilar	452	28.1
RADIOTERAPIA		
Local	431	26.8
Locorregional	43	2.7
No radioterapia	1132	70.5
TRATAMIENTO ADYUVANTE		
Ninguno	172	10.7
Hormonoterapia sólo	610	38
Quimioterapia con antraciclinas	726	45
Quimioterapia con CMF	51	3.2
Otros esquemas de quimioterapia	47	2.9

2. Seguimiento:

La estimación del estado evolutivo de la paciente se realizó, hasta el momento de evidencia de progresión, con la exploración física, análisis de sangre con hemograma, bioquímica básica y determinación de Ca 15.3 y CEA, una radiografía de tórax, una mamografía, una ecografía abdominal y una gammagrafía ósea. La frecuencia era determinada por el clínico, pero en la mayoría de las pacientes fue semestral durante los dos primeros años y posteriormente anual, las exploraciones complementarias se realizaban de forma anual.

3. Calculo de supervivencias:

-Cálculo de la supervivencia global (SG): Se realizó mediante la diferencia entre la fecha de actualización o de muerte y la fecha de diagnóstico. La supervivencia se consideró específicamente para el cáncer de mama, por lo que el evento que se aplicó fue muerte por cáncer de mama. La censura fue: muerte por otras causas, o pérdida del seguimiento o la última visita realizada.

-Cálculo de la supervivencia libre de recaída (SLR): Se realizó mediante la diferencia entre la fecha de recaída o de actualización libre de enfermedad y la fecha de diagnóstico. El evento fue cualquier recaída del cáncer de mama, ya fuera local o sistémica

4. Análisis estadístico:

-Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS 12.0.

-La relación entre distintas variables se estableció mediante el test de X^2

-El análisis univariante en relación con la supervivencia global y a la supervivencia libre de recaída se realizó mediante el test Log-rank.

-Las curvas de supervivencia se obtuvieron mediante el método de Kaplan-Meier⁵².

-El análisis multivariante en relación con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se realizó mediante el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox⁵³.

-Criterios:

- Consideraremos diferencia significativa cuando "p" sea menor de 0.05.
- El intervalo de confianza (I.C.) para los cálculos de supervivencia será del 95%.
- Los test serán de dos colas.
- Cuando un dato se desconozca será considerado como perdido por el sistema.

5. Método bibliográfico

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos internacionales:

- Medline 1980-2005
- Medscape 1970-2005
- Pubmed 1980-2005

Basada fundamentalmente en los conceptos:

- Prognostic factor
- Breast cancer
- Node negative
- Treatment

Los resultados de estas búsquedas han constituido la base bibliográfica con la que se ha contado para elaborar la presente Tesis Doctoral.

Otros documentos originales fueron recogidos de la Biblioteca Biosanitaria de la Universidad de Granada.

Igualmente, se han obtenido artículos de referencia de interés en las mismas citas bibliográficas de algunos autores consultados.

V.RESULTADOS

El número de pacientes que fueron estudiados por cumplir los criterios de inclusión fue de 1606.

Con una mediana de seguimiento de 61 meses (rango 2-251) se han observado 276 progresiones (17.2% de la población global) y un número 126 muertes por cáncer de mama (7.8% de la población global).

La supervivencia libre de recaída (SLR) a los 5 años fue del 85% con un intervalo de confianza (I.C.) del 95%: (81; 87). La estimación de la SLR a los 10 años fue del 72% con un I.C. del 95% (69; 75). La SLR media fue de 187 meses con un error estándar (E.S.) de 4 y un I.C. del 95% (179; 194). Véase tabla 3.

La supervivencia global (SG) por cáncer de mama a los 5 años fue del 94% con un I.C. del 95%: (93; 95). La estimación de la SG por cáncer de mama a los 10 años fue del 86% con un I.C. del 95% (84; 89). La SG por cáncer de mama media fue de 219 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (214; 225). Cuando nos referimos a supervivencia global, sin especificar, lo hacemos a supervivencia global por cáncer de mama.

La supervivencia global por cualquier causa de muerte a los 5 años fue del 91% con un I.C. del 95% (89; 93). La estimación de la supervivencia global por cualquier causa de muerte a los 10 años fue del 80% con un I. C. del 95% (72; 83). La

supervivencia global por cualquier causa de muerte fue de 205 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (199; 211).

Tabla 3. Descriptivo de la recaída.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LOCALIZACIÓN DE LA RECAÍDA		
Local	70	4.2
Sistémica	206	13
NUMERO DE LOCALIZACIONES AFECTAS		
1	197	12.3
2	53	3.3
3	21	1.3
4	5	0.3

1. Análisis univariante en relación con la supervivencia libre de recaída (SLR):

Primero analizaremos los distintos posibles factores pronósticos (tabla 4) y posteriormente los tratamientos administrados (tabla 5), finalizando con el análisis respecto al lugar y número de localizaciones afectas en la recaída.

1.1. Análisis univariante de las distintas variables en relación con la SLR

1.1.1. Edad:

Grupo de edad inferior a 36 años:

-La SLR a los 5 años: 65%.

-La SLR estimada a los 10 años: 52%.

-La SLR media: 134 meses con un E.S. de 15 y un I.C. del 95% (105; 163).

Grupo de pacientes de 36 a 50 años

-La SLR a los 5 años: 85%.

-La SLR estimada a los 10 años: 74%.

-La SLR media: 189 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95%: (178; 201).

Grupo de 51 a 70 años

-La SLR a los 5 años: 87%.

-La SLR estimada a los 10 años: 73%.

-La SLR media: 177 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95%: (169; 185).

Grupo de mayores de 70 años:

-La SLR a los 5 años: 85%.

-La SLR estimada a los 10 años: 73%.

-La SLR media: 150 meses con un E.S. de 8 y un I.C. del 95%: (135; 165).

-El test de Log Rank apreció diferencia significativa entre:

-menores de 36 años y grupo de 36 a 50 años ($p=0,0000$).

-menores de 36 años y grupo de 51 a 70 años ($p=0,0000$).

-menores de 36 años y grupo de mayores de 70 años ($p=0,0088$).

Sin apreciarla entre el resto de los grupos. Gráfica 1 (página 96).

1.1.2. Estado hormonal

Grupo de pacientes premenopáusicas:

-La SLR a los 5 años: 83%

-La SLR estimada a los 10 años: 70%

-La SLR media: 179 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95%: (168; 191).

Grupo de pacientes perimenopáusicas:

-La SLR a los 5 años: 86%.

-La SLR estimada a los 10 años: 80%.

-La SLR media: 151 meses con un E.S. de 10 y un I.C. del 95%: (132; 171).

Grupo de pacientes posmenopáusicas:

-La SLR a los 5 años: 87%.

-La SLR estimada a los 10 años: 73%.

-La SLR media: 177 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95%: (170; 185).

El test de Log-Rank no apreció diferencias significativa respecto la SLR entre ninguno de los tres grupos. Véase gráfica 2 (página 97).

1.1.3. Tamaño tumoral:

Pacientes con tumores de un tamaño igual o inferior a 20mm:

-La SLR a los 5 años: 88%.

-La SLR estimada a los 10 años: 77%.

-La SLR media: 184 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95%: (174; 194).

Pacientes con tumores de un tamaño superior a 20 mm

-La SLR a los 5 años: 83%.

-La SLR estimada a los 10 años: 69%.

-La SLR media: 180 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95%: (171; 189).

El test de Log-Rank detecta diferencias significativas en cuanto a SLR entre los dos grupos ($p=0.0045$) siendo menor en el grupo de pacientes con tumores de mayor tamaño. Gráfica 3 (página 98).

1.1.4. Tipo histológico:

Grupo de pacientes con tumores con tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante

-La SLR a los 5 años: 84%.

-La SLR estimada a los 10 años: 70%.

-La SLR media: 184 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (176; 191).

Tumores con tipo histológico de carcinoma lobulillar infiltrante

-La SLR a los 5 años: 88%.

-La SLR estimada a los 10 años: 80%.

-La SLR media: 164 meses con un E.S. de 10 y un I.C. del 95% (144; 183).

Tumores con tipo histológico “otros”: medular, papilar, mucinoso, tubular, secretor y apocrino.

-La SLR a los 5 años: 90%.

-La SLR estimada a los 10 años: 84%.

-La SLR media: 197 meses con un E.S. de 7 y un I.C. del 95% (183; 211).

El test de Log-Rank apreció diferencia significativa en cuanto SLR entre el grupo histológico carcinoma ductal infiltrante y el grupo constituido por mucinoso, papilar, apocrino, tubular, secretor y medular ($p=0.0066$), siendo menor para el grupo de carcinoma ductal infiltrante. Gráfica 4 (página 99).

1.1.5. Grado histológico:

Tumores con grado histológico I:

-La SLR a los 5 años: 91%.

-La SLR estimada a los 10 años: 78%.

-La SLR media: 170 meses con un E.S. de 9 y un I.C. del 95% (152; 188).

Tumores con grado histológico II:

-La SLR a los 5 años: 89%.

-La SLR estimada a los 10 años: 76%.

-La SLR media: 171 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (161; 181).

Tumores con grado histológico III:

-La SLR a los 5 años: 79%.

-La SLR estimada a los 10 años: 64%.

-La SLR media: 144 meses con un E.S. de 10 y un I.C. del 95% (125; 163).

El test de Log-Rank apreció diferencias significativas en cuanto a SLR entre el grado histológico I y el grado histológico III ($p=0.0024$), así como entre el grado histológico II y el III ($p=0.0037$). La comparación entre el grado histológico I y el II no mostró diferencia significativa. Véase gráfica 5 (página 100).

1.1.6. Receptores de estrógenos:

Pacientes con receptores estrogénicos positivos:

-La SLR a los 5 años: 80%.

-La SLR estimada a los 10 años: 74%.

-La SLR media: 188 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (178; 198).

Pacientes con receptores estrogénicos negativos:

-La SLR a los 5 años: 80%.

-La SLR estimada a los 10 años: 71%.

-La SLR media: 188 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (176; 201).

El test de Log-Rank apreció diferencia significativa respecto la SLR entre los dos grupos ($p=0.049$), siendo mayor para las pacientes con receptores estrogénicos positivos. Grafica 6 (página 101).

1.1.7. Receptores de progesterona:

Pacientes con tumores con receptores de progesterona positivos

-La SLR a los 5 años: 89%.

-La SLR estimada a los 10 años: 74%.

-La SLR media: 192 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (181; 203).

Pacientes con tumores con receptores de progesterona negativos:

-La SLR a los 5 años: 80%.

-La SLR estimada a los 10 años: 71%.

-La SLR media: 185 meses con un E.S. de 10 y un I.C. del 95% (174; 196).

El test de Log Rank apreció diferencia significativa entre los dos grupos respecto la SLR ($p=0.03$), siendo favorable para el grupo de los receptores positivos. Gráfica 7 (página 102).

1.1.8. Sobreexpresión Her-2-neu

Tumores con Her-2-neu positivo

-La SLR a los 5 años: 76%.

-La SLR estimada a los 10 años: 61%.

-La SLR media: 97 meses con un E.S. de 14 y un I.C. del 95% (69; 125).

Tumores con Her-2-neu negativo

-La SLR a los 5 años: 83%.

-La SLR estimada a los 10 años: 71%.

-La SLR media: 187 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (178; 195).

El test de Log-Rank muestra diferencias significativas respecto a SLR entre los dos grupos ($p=0.03$), presentado mayor SLR las pacientes con tumores Her-2-neu negativo.

Véase gráfica 8 (página 103).

1.1.9. Ganglios examinados: realizamos dos estudios, según donde estuviera el punto de corte:

1.1.9.a. Dividimos el grupo global en dos subgrupos según el número de ganglios examinado fuera menor a 10, o bien mayor o igual a 10.

Grupo con 1 a 9 ganglios examinados:

-La SLR a los 5 años: 85%.

-La SLR estimada a los 10 años: 72%.

-La SLR media: 160 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (149; 170).

Grupo con 10 o más ganglios examinados:

-La SLR a los 5 años: 86%.

-La SLR estimada a los 10 años: 73%.

-La SLR media: 189 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (181; 198).

El test de Log Rank no apreció diferencia significativa entre los dos grupos cuanto a SLR entre las pacientes con menos de 10 de ganglios examinados y pacientes con un número igual o superior a 10 ganglios examinados.

1.1.9.b. Segregamos la muestra en cuatro subgrupos según el número de ganglios examinado fuera de 1 a 3, de 4 a 9, de 10 a 19 o más de 19.

De 1 a 3 ganglios examinados

-La SLR a los 5 años: 74%.

-La SLR estimada a los 10 años: 39%.

-La SLR media: 99 meses con un E.S. de 13 y un I.C. del 95% (73; 125).

De 4 a 9 ganglios examinados

-La SLR a los 5 años: 86%.

-La SLR estimada a los 10 años: 75%.

-La SLR media: 164 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (153; 175).

De 10 a 19 ganglios examinados

-La SLR a los 5 años: 86%.

-La SLR estimada a los 10 años: 72%.

-La SLR media: 190 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (181; 199).

Más de 19 ganglios examinados

-La SLR a los 5 años: 84%.

-La SLR estimada a los 10 años: 77%.

-La SLR media: 171 meses con un E.S. de 7 y un I.C. del 95% (157; 186).

El test de Log-Rank mostró diferencias significativas respecto SLR entre los distintos subgrupos:

-De 1 a 3 ganglios examinados frente a 4-9 ganglios ($p=0.0031$)

-De 1 a 3 ganglios examinados frente a 10-19 ganglios ($p=0.0041$)

-De 1 a 3 ganglios examinados frente a más de 19 ganglios ($p=0.0032$)

No se encontraron diferencias significativas respecto la SLR entre los otros subgrupos.

Véase gráfica 9 (página 104).

Todo lo anteriormente expresado en referencia a las distintas variables y la S.L.R. queda reflejado en la tabla 4.

Tabla 4. SLR media y a los 5 y 10 años para las distintas variables.

VARIABLE	SLR 5 AÑOS (%)	SLR10AÑOS(%)	SLR MEDIA (meses)	E.S	I.C. 95%
EDAD					
<= 35 años	65	52	134	15	(105; 163)
De 36-50 años	85	74	189	6	(178; 201)
De 51 a 70 años	87	73	177	4	(169; 185)
Más de 70 años	85	73	150	8	(135; 165)
ESTADO HORMONAL					
Premenopáusica	83	70	179	6	(168; 191)
Perimenopáusica	86	80	151	10	(132; 171)
Posmenopáusica	87	73	177	4	(170; 185)
TAMAÑO TUMORAL					
<=20mm.	88	77	184	5	(174; 194)
21 a 50 mm.	83	69	180	5	(171; 189)
TIPO HISTÓGICO					
Carcinoma ductal infiltrante	84	70	184	4	(176; 191)
Lobulillar infiltrante	88	80	164	10	(144; 183)
Otros.	90	84	197	7	(183; 211)
GRADO HISTOLÓGICO					
I	91	78	170	9	(152; 188)
II	89	76	171	5	(161; 181)
III	79	64	144	10	(125; 163)
RECEPTORES ESTRÓGENOS					
Positivo	88	74	188	5	(178; 198)
Negativo	80	71	188	6	(176; 201)
RECEPTORES PROGESTERONA					
Positivo	89	74	192	6	(181; 203)
Negativo	80	71	185	6	(174; 196)
SOBREEXPRESIÓN HER-2-NEU					
Positivo	76	61	97	14	(69; 125)
Negativo	83	71	187	4	(178; 195)
GANGLIOS EXAMINADOS					
De 1 a 3 ganglios	74	39	99	13	(73; 125)
De 4 a 9 ganglios	86	75	164	6	(153; 175)
De 10 a 19 ganglios	86	77	190	5	(181; 199)
Más de 19 ganglios	84	77	171	7	(157; 186)

1.2. Análisis univariante de los tratamientos administrados en relación con la SLR

1.2.1. Tipo de cirugía realizada

Mastectomía (simple o radical modificada) junto a linfadenectomía axilar

-La SLR a los 5 años: 84%.

-La SLR estimada a los 10 años: 72%.

-La SLR media: 182 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (179; 195).

Cirugía conservadora junto a linfadenectomía axilar

-La SLR a los 5 años: 88%.

-La SLR estimada a los 10 años: 73%.

-La SLR media: 146 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (134; 159).

El test de Log-Rank no encontró diferencias significativas entre los dos tipos de cirugía realizadas en cuanto a SLR.

1.2.2. Tipo de radioterapia administrada.

No se administró radioterapia

-La SLR a los 5 años: 85%.

-La SLR estimada a los 10 años: 72%.

-La SLR media: 189 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (181; 196).

Radioterapia local

-La SLR a los 5 años: 89%.

-La SLR estimada a los 10 años: 72%.

-La SLR media: 145 meses con un E.S. de 8 y un I.C. del 95% (129; 162).

Radioterapia locorregional

-La SLR a los 5 años: 76%.

-La SLR estimada a los 10 años: 60%.

-La SLR media: 132 meses con un E.S. de 12 y un I.C. del 95% (109; 155).

El test de Log-Rank mostró diferencias significativas entre la radioterapia locorregional y las pacientes que no recibían radioterapia respecto la SLR ($p=0.02$), siendo favorable para estas últimas. No apreció otras diferencias estadísticamente significativas entre los otros grupos.

1.2.3. Tratamiento adyuvante administrado

No se administró tratamiento adyuvante

-La SLR a los 5 años: 83%.

-La SLR estimada a los 10 años: 59%.

-La SLR media: 134 meses con un E.S. de 9 y un I.C. del 95% (117; 151).

Se administró tratamiento adyuvante: quimioterapia o/y hormonoterapia.

-La SLR a los 5 años: 86%.

-La SLR estimada a los 10 años: 74%.

-La SLR media: 191 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (184; 194).

El test de Log-Rank apreció diferencias significativas respecto SLR entre administrar tratamiento adyuvante o no ($p=0.0066$), siendo mayor la supervivencia para las pacientes que lo recibieron. Gráfica 10 (página 105).

1.2.4. Tipo de tratamiento adyuvante administrado

No se administró tratamiento adyuvante

-La SLR a los 5 años: 83%.

-La SLR estimada a los 10 años: 59%.

-La SLR media: 134 meses con un E.S. de 9 y un I.C. del 95% (117; 151).

Hormonoterapia adyuvante (sin quimioterapia)

-La SLR a los 5 años: 88%.

-La SLR estimada a los 10 años: 75%.

-La SLR media: 159 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (150; 169).

Se administró quimioterapia adyuvante con antraciclinas

-La SLR a los 5 años: 85%.

-La SLR estimada a los 10 años: 75%.

-La SLR media: 194 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (185; 203).

Se administró quimioterapia adyuvante con esquema CMF

-La SLR a los 5 años: 68%.

-La SLR estimada a los 10 años: 44%.

-La SLR media: 134 meses con un E.S. de 16 y un I.C. del 95% (102; 165).

Se administró quimioterapia adyuvante con otros esquemas.

-La SLR a los 5 años: 75%.

-La SLR estimada a los 10 años: 75%.

-La SLR media: 102 meses con un E.S. de 9 y un I.C. del 95% (85; 120).

Los resultados anteriores respecto a la SLR los tenemos resumidos en la tabla 5 (página 58).

El test de Log-Rank mostró diferencias significativas para la SLR entre los distintos grupos (gráfica 11 en la página 106):

-No tratamiento adyuvante frente a hormonoterapia ($p=0.0048$), a favor de hormonoterapia.

-No tratamiento adyuvante frente a quimioterapia con antraciclinas ($p=0.0045$), a favor de la quimioterapia con antraciclinas.

-Quimioterapia adyuvante con CMF frente a hormonoterapia ($p=0.0001$), a favor de la hormonoterapia.

-Quimioterapia adyuvante con CMF frente a quimioterapia con antraciclinas ($p=0.0001$), a favor de las antraciclinas.

-Quimioterapia adyuvante con otros esquemas frente a hormonoterapia ($p=0.0187$), a favor de la hormonoterapia.

-Quimioterapia adyuvante con otros esquemas frente a quimioterapia con antraciclinas ($p=0.0192$), a favor de las antraciclinas.

El test de Log-Rank no encontró diferencias significativas respecto SLR entre el resto de las comparaciones entre parejas.

1.3. Consideraciones en relación a la recaída

El test de Log-Rank no encontró diferencias significativas respecto a la SLR entre las pacientes con recaída local frente a las que presentaban recaída sistémica. Tampoco encontró diferencias respecto a la SLR según si se presentaban en la recaída con 1 o 2 localizaciones afectas, frente a 3 o más localizaciones.

Tabla 5. SLR media y a los 5 y 10 años según los tratamientos administrados.

VARIABLE	SLR 5 AÑOS (%)	SLR10AÑOS(%)	SLR MEDIA (meses)	E.S	I.C. 95%
TIPO CIRUGÍA					
Mastectomía radical modificada	84	72	183	4	(179; 195)
Cirugía conservadora+linfadenectomía	88	73	146	6	(134; 159)
RADIOTERAPIA					
Local	89	72	145	8	(129; 162)
Locorregional	76	60	132	12	(109; 155)
No radioterapia	85	72	189	4	(181; 196)
TRATAMIENTO ADYUVANTE					
Ninguno	83	59	134	9	(117; 151)
Hormonoterapia sólo	88	75	159	5	(150; 169)
Quimioterapia con antraciclinas	85	75	194	4	(185; 203)
Quimioterapia con CMF	68	44	134	16	(102; 165)
Otros esquemas de quimioterapia	75	75	102	9	(85; 120)

2. Análisis univariante en relación con la supervivencia global (SG):

Primero analizaremos los distintos posibles factores pronósticos (tabla 6) y posteriormente los tratamientos administrados (tabla 7), finalizando con el análisis respecto al lugar y número de localizaciones afectas en la recaída.

2.1. Análisis univariante de las distintas variables en relación con la SG

2.1.1. Edad:

Grupo de edad inferior a 36 años:

-La SG a los 5 años: 88%.

-La SG estimada a los 10 años: 79%.

-La SG media: 209 meses con un E.S. de 11 y un I.C. del 95% (188; 230).

Grupo de pacientes de 36 a 50 años:

-La SG a los 5 años: 95%.

-La SG estimada a los 10 años: 88%.

-La SG media: 225 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95%: (216; 233).

Grupo de 51 a 70 años:

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 85%.

-La SG media: 202 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95%: (194; 209).

Grupo de mayores de 70 años:

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 90%.

-La SG media: 171 meses con un E.S. de 9 y un I.C. del 95%: (153; 188).

El test de Log Rank no apreció diferencias significativas para la SG entre los distintos subgrupos. Gráfica 12 (página 107).

2.1.2. Estado hormonal

Grupo de pacientes premenopáusicas:

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 86%.

-La SG media: 223 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95%: (214; 231).

Grupo de pacientes perimenopáusicas:

-La SG a los 5 años: 88%.

-La SG estimada a los 10 años: 88%.

-La SG media: 174 meses con un E.S. de 8 y un I.C. del 95%: (157; 190).

Grupo de pacientes posmenopáusicas:

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 87%.

-La SG media: 207 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95%: (200; 215).

El test de Log-Rank no apreció diferencias significativa respecto la SG entre ninguno de los tres grupos. Véase gráfica 13 (página 108).

2.1.3. Tamaño tumoral:

Pacientes con tumores de un tamaño igual o inferior a 20mm:

-La SG a los 5 años: 96%.

-La SG estimada a los 10 años: 90%.

-La SG media: 212 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95%: (206; 219).

Pacientes con tumores de un tamaño superior a 20 mm

-La SG a los 5 años: 92%.

-La SG estimada a los 10 años: 84%.

-La SG media: 213 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95%: (206; 221).

El test de Log-Rank detecta diferencias significativas en cuanto a SG entre los dos grupos ($p=0.0021$) siendo menor la supervivencia en el grupo de pacientes con tumores de mayor tamaño. Gráfica 14 (página 109).

2.1.4. Tipo histológico:

Grupo de pacientes con tumores con tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 85%.

-La SG media: 218 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (212; 224).

Tumores con tipo histológico de carcinoma lobulillar infiltrante

-La SG a los 5 años: 97%.

-La SG estimada a los 10 años: 91%.

-La SG media: 205 meses con un E.S. de 9 y un I.C. del 95% (187; 222).

Tumores con tipo histológico “otros”: medular, papilar, mucinoso, tubular, secretor y apocrino.

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 91%.

-La SLP media: 216 meses con un E.S. de 9 y un I.C. del 95% (199; 232).

El test de Log-Rank no apreció diferencia significativa en cuanto a SG entre los distintos grupos histológicos. Gráfica 15 (página 110).

2.1.5. Grado histológico:

Tumores con grado histológico I:

-La SG a los 5 años: 98%.

-La SG estimada a los 10 años: 93%.

-La SG media: 205 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (194; 215).

Tumores con grado histológico II:

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 90%.

-La SG media: 189 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (180; 198).

Tumores con grado histológico III:

-La SG a los 5 años: 93%.

-La SG estimada a los 10 años: 88%.

-La SG media: 192 meses con un E.S. de 8 y un I.C. del 95% (177; 207).

El test de Log-Rank apreció diferencias significativas en cuanto a SG entre el grado histológico I y el grado histológico III ($p=0.0029$), pero no entre los otros grupos. Véase gráfica 16 (página 111).

2.1.6. Receptores de estrógenos:

Pacientes con receptores estrogénicos positivos:

-La SG a los 5 años: 96%.

-La SG estimada a los 10 años: 87%.

-La SG media: 216 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (207; 224).

Pacientes con receptores estrogénicos negativos:

-La SG a los 5 años: 90%.

-La SG estimada a los 10 años: 83%.

-La SG media: 214 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (204; 225).

El test de Log-Rank apreció diferencia significativa respecto la SG entre los dos grupos ($p=0.02$), siendo mayor la supervivencia para las pacientes con receptores hormonales positivos. Grafica 17 (página 111).

2.1.7. Receptores de progesterona:

Pacientes con tumores con receptores de progesterona positivos

-La SG a los 5 años: 97%.

-La SG estimada a los 10 años: 88%.

-La SG media: 222 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (213; 231).

Pacientes con tumores con receptores de progesterona negativos:

-La SG a los 5 años: 90%.

-La SG estimada a los 10 años: 82%.

-La SG media: 209 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (199; 218).

El test de Log Rank apreció diferencia significativa entre los dos grupos respecto la SG ($p=0.0061$), siendo mayor la supervivencia para el grupo de los receptores positivos. Gráfica 18 (página 113).

2.1.8. Sobreexpresión Her-2-neu

Tumores con Her-2-neu positivo:

-La SG a los 5 años: 96%.

-La SG estimada a los 10 años: 96%.

-La SG media: 133 meses con un E.S. de 13 y un I.C. del 95% (108; 158).

Tumores con Her-2-neu negativo:

-La SG a los 5 años: 92%.

-La SG estimada a los 10 años: 84%.

-La SG media: 215 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (209; 222).

El test de Log-Rank no muestra diferencias significativas respecto a SG entre los dos grupos ($p=0.37$). Véase gráfica 19 (página 114).

2.1.9. Ganglios examinados: realizamos dos estudios, según donde estuviera el punto de corte:

2.1.9.a. Dividimos el grupo global en dos subgrupos según el número de ganglios examinado fuera menor a 10, o bien mayor o igual a 10.

Grupo con 1 a 9 ganglios examinados:

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 84%.

-La SG media: 193 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (182; 205).

Grupo con 10 o más ganglios examinados:

-La SG a los 5 años: 95%.

-La SG estimada a los 10 años: 87%.

-La SG media: 223 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (217; 229).

El test de Log Rank no apreció diferencia significativa entre los dos grupos cuanto a SG entre las pacientes con menos de 10 de ganglios examinados y pacientes con un número igual o superior a 10 ganglios examinados.

2.1.9.b. Segregamos la muestra en cuatro subgrupos según el número de ganglios examinado fuera de 1 a 3, de 4 a 9, de 10 a 19 o más de 19.

De 1 a 3 ganglios examinados

-La SG a los 5 años: 92%.

-La SG estimada a los 10 años: 64%.

-La SG media: 130 meses con un E.S. de 13 y un I.C. del 95% (105; 155).

De 4 a 9 ganglios examinados

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 85%.

-La SG media: 196 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (185; 207).

De 10 a 19 ganglios examinados

-La SG a los 5 años: 95%.

-La SG estimada a los 10 años: 88%.

-La SG media: 224 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (217; 230).

Más de 19 ganglios examinados

-La SG a los 5 años: 97%.

-La SG estimada a los 10 años: 85%.

-La SG media: 199 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (187; 211).

El test de Log-Rank mostró diferencias significativas respecto la SG entre los subgrupos de 1 a 3 ganglios examinados frente a 10-19 ganglios ($p=0.039$), siendo mayor la supervivencia para el grupo con más ganglios examinados.

El test de Log-Rank no mostró diferencias significativas respecto la SG entre los otros subgrupos, aunque queda en el límite de la significación el test cuando analiza la relación entre el subgrupo de 1 a 3 ganglios examinados frente a más de 19 ganglios ($p=0.07$). Véase gráfica 20 (página 115).

En la tabla 6 podemos encontrar un resumen de los resultados anteriores.

Tabla 6. SG media y a los 5 y 10 años para las distintas variables.

VARIABLE	SG 5 AÑOS (%)	SG 10AÑOS(%)	SG MEDIA (meses)	E.S	I.C. 95%
EDAD					
<= 35 años	88	79	209	11	(188; 230)
De 36-50 años	95	86	225	4	(216; 233)
De 51 a 70 años	94	85	202	4	(194; 209)
Más de 70 años	94	90	171	9	(153; 188)
ESTADO HORMONAL					
Premenopáusica	94	86	223	4	(214; 231)
Perimenopáusica	88	88	174	8	(157; 190)
Posmenopáusica	94	87	207	4	(200; 215)
TAMAÑO TUMORAL					
<=20mm.	96	90	212	3	(206; 219)
>20 mm.	92	84	213	4	(206; 221)
TIPO HISTÓGICO					
Carcinoma ductal infiltrante	94	85	218	3	(212; 224)
Lobulillar infiltrante	97	91	205	9	(187; 222)
Otros	94	91	216	9	(199; 232)
GRADO HISTOLÓGICO					
I	98	93	205	5	(194; 215)
II	94	90	189	5	(180; 198)
III	93	88	192	8	(177; 207)
RECEPTORES ESTRÓGENOS					
Positivo	96	87	216	4	(207; 224)
Negativo	90	83	214	5	(204; 225)
RECEPTORES PROGESTERONA					
Positivo	97	88	222	4	(213; 231)
Negativo	90	82	209	5	(199; 218)
SOBREEXPRESIÓN HER-2-NEU					
Positivo	96	96	133	13	(108; 158)
Negativo	92	84	215	3	(209; 222)
GANGLIOS EXAMINADOS					
De 1 a 3 ganglios	92	64	130	13	(105; 155)
De 4 a 9 ganglios	94	85	196	6	(185; 207)
De 10 a 19 ganglios	95	88	224	3	(217; 230)
Más de 19 ganglios	97	85	199	6	(187; 211)

2.2. Análisis univariante de los tratamientos administrados en relación con la SG

2.2.1. Tipo de cirugía realizada

Mastectomía radical modificada

-La SG a los 5 años: 93%.

-La SG estimada a los 10 años: 85%.

-La SG media: 217 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (211; 223).

Cirugía conservadora junto a linfadenectomía axilar

-La SG a los 5 años: 97%.

-La SG estimada a los 10 años: 89%.

-La SG media: 207 meses con un E.S. de 5 y un I.C. del 95% (197; 217).

El test de Log-Rank no encontró diferencias significativas entre los dos tipos de cirugía realizadas en cuanto a SG.

2.2.2. Tipo de radioterapia administrada.

No se administró radioterapia

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 86%.

-La SG media: 218 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (212; 224).

Radioterapia local

-La SG a los 5 años: 97%.

-La SG estimada a los 10 años: 89%.

-La SG media: 206 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (194; 218).

Radioterapia locorregional

-La SG a los 5 años: 89%.

-La SG estimada a los 10 años: 77%.

-La SG media: 183 meses con un E.S. de 12 y un I.C. del 95% (160; 207).

El test de Log-Rank no mostró diferencias significativas entre los distintos grupos.

2.2.3. Tratamiento adyuvante administrado

No se administró tratamiento adyuvante

-La SG a los 5 años: 96%.

-La SG estimada a los 10 años: 86%.

-La SG media: 203 meses con un E.S. de 7 y un I.C. del 95% (190; 216).

Se administró tratamiento adyuvante: quimioterapia o/y hormonoterapia.

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 86%.

-La SG media: 219 meses con un E.S. de 3 y un I.C. del 95% (213; 225).

El test de Log-Rank no apreció diferencias significativas respecto SG entre administrar tratamiento adyuvante o no. Véase gráfica 21 (página 116).

2.2.4. Tipo de tratamiento adyuvante administrado

No se administró tratamiento adyuvante

-La SG a los 5 años: 96%.

-La SG estimada a los 10 años: 86%.

-La SG media: 203 meses con un E.S. de 7 y un I.C. del 95% (190; 216).

Hormonoterapia adyuvante (sin quimioterapia)

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 87%.

-La SG media: 173 meses con un E.S. de 6 y un I.C. del 95% (162; 184).

Se administró quimioterapia adyuvante con antraciclinas

-La SG a los 5 años: 94%.

-La SG estimada a los 10 años: 86%.

-La SG media: 218 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (211; 225).

Se administró quimioterapia adyuvante con esquema CMF

-La SG a los 5 años: 95%.

-La SG estimada a los 10 años: 90%.

-La SG media: 220 meses con un E.S. de 9 y un I.C. del 95% (203; 237).

Se administró quimioterapia adyuvante con otros esquemas.

-La SG a los 5 años: 96%.

-La SG estimada a los 10 años: 96%.

-La SG media: 123 meses con un E.S. de 4 y un I.C. del 95% (114; 131).

El test de Log-Rank no mostró diferencias significativas para la SG entre los distintos grupos. Véase gráfica 22 (página 118).

Un resumen de los resultados anteriormente expuestos lo tenemos en la tabla 7 (página 73).

2.3. Consideraciones en relación con la recaída

El test de Log-Rank encontró diferencias significativas ($p=0.0001$) respecto a la SG entre las pacientes con recaída local frente a las que presentaban recaída sistémica, siendo más desfavorable para estas últimas. También encontró diferencias respecto a la SG ($p=0.0019$) según si se presentaban en la recaída con 1 o 2 localizaciones afectas, frente a 3 o más localizaciones, siendo más desfavorable para estas últimas.

Entendemos que los resultados en cuanto a los valores de la supervivencia media vienen determinados en gran parte por el tiempo de seguimiento, es decir que de un tiempo de seguimiento mayor se inferiría una supervivencia media mayor en la mayoría de las pacientes (salvo en aquellas en las que se ha perdido el seguimiento y en las que hayan recaído o fallecido).

Tabla 7. SG media a los 5 y 10 años según los tratamientos administrados.

VARIABLE	SG 5 AÑOS (%)	SG 10AÑOS(%)	SG MEDIA (meses)	E.S	I.C. 95%
TIPO CIRUGÍA					
Mastectomía radical modificada	93	85	217	3	(211; 223)
Cirugía conservadora+linfadenectomía	97	89	207	5	(197; 217)
RADIOTERAPIA					
Local	97	89	206	6	(194; 218)
Locorregional	89	77	183	12	(160; 207)
No radioterapia	94	86	218	3	(212; 224)
TRATAMIENTO ADYUVANTE					
Ninguno	96	86	207	7	(190; 216)
Hormonoterapia sólo	94	87	173	6	(162; 184)
Quimioterapia con antraciclinas	94	86	218	4	(211; 225)
Quimioterapia con CMF	95	90	220	9	(203; 237)
Otros esquemas de quimioterapia	96	96	123	4	(114; 131)

3. Análisis multivariante en relación con la supervivencia libre de recaída:

Se aplicó el modelo de regresión de los riesgos proporcionales de Cox y se incluyeron todas las variables analizadas:

- como variables referentes al paciente: edad y estado hormonal al diagnóstico.
- como variables referentes al tumor: tamaño, tipo histológico, grado histológico, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, sobreexpresión de Her-2-neu.
- como variables referentes al tratamiento se incluyeron: el número de ganglios examinados, el tipo de cirugía, la radioterapia y la administración o no de tratamiento adyuvante sistémico (distinguiendo si se aplicó quimioterapia o sólo hormonoterapia).

VARIABLES QUE RESULTAN DENTRO DE LA ECUACIÓN:

3.1. Edad:

- Distribuidas las pacientes en dos grupos, de edad menor o igual a 35 años y mayores de 35 años.
- El nivel de significación es igual a 0,000.
- El riesgo relativo para las menores de 36 años es de 2,346 con un I.C. 95%: (1,571; 3,503).

3.2. Tamaño tumoral:

- Distribuidas las pacientes en dos grupos, tumores de tamaño igual o menor de 2 cm. y tumores de mayor tamaño.
- El nivel de significación es igual a 0,016.
- El riesgo relativo para las pacientes con tumores mayores de 2 cm es de 1,360 con un I.C. 95%: (1,059; 1,747).

3.3. Tipo histológico:

- Comparando dos grupos de pacientes: tumores tipo carcinoma ductal infiltrante frente a los otros grupos.
- El nivel de significación es igual a 0,013.
- El riesgo relativo para las pacientes con tumores tipo carcinoma ductal infiltrante frente a otros tipos es de 1,552 con un I.C. 95%: (1,097; 2,198).

3.4. Grado histológico:

- Comparando las pacientes con tumores grado III frente a los grados I y II.
- El nivel de significación es igual a 0,012.
- El riesgo relativo de las paciente con tumores de grado III es 1,716 con un I.C. 95%: (1,124; 2,619).

3.4. Receptores de progesterona:

- Comparando las pacientes con tumores con receptores de progesterona positivos frente a negativos
- El nivel de significación es igual a 0,013.

-El riesgo relativo de las pacientes con tumores con receptores de progesterona negativos frente a las que los tienen positivos es de 1,458 con un I.C. 95%: (1,083; 1,964)

3.5. Número de ganglios examinados:

Distribuidas las pacientes en dos grupos según si el número de ganglios examinados era menor a 4, o bien mayor o igual de 4.

-El nivel de significación es igual a 0,017.

-El riesgo relativo para las pacientes a las que se les examinó menos de 4 ganglios frente a las que se les examinó un número mayor es de 1,565 con un I.C. 95%: (1,082; 2,263).

3.6. Administración de tratamiento adyuvante sistémico:

-Distribuidas las pacientes en dos grupos según si recibieron o no tratamiento sistémico adyuvante (tanto quimioterapia como hormonoterapia).

-El nivel de significación es igual a 0,000.

-El riesgo relativo para las pacientes que no recibieron tratamiento sistémico adyuvante era de 1,949 con un I.C. 95%: (1,362; 2,789).

4. Análisis multivariante en relación con la supervivencia global:

Se aplicó el modelo de regresión de los riesgos proporcionales de Cox y se realizó con todas las variables analizadas.

- como variables referentes al paciente: edad y estado hormonal al diagnóstico.
- como variables referentes al tumor: tamaño, tipo histológico, grado histológico, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, sobreexpresión de Her-2-neu.
- como variables referentes al tratamiento se incluyeron: el número de ganglios examinados, el tipo de cirugía, la radioterapia y la administración o no de tratamiento adyuvante sistémico (distinguiendo si se aplicó quimioterapia o sólo hormonoterapia).

VARIABLES QUE RESULTAN DENTRO DE LA ECUACIÓN:

4.1. Tamaño tumoral:

- Distribuidas las pacientes en dos grupos, según presentaran tamaño tumoral inferior o igual a 20 mm , o bien mayor de 20 mm.
- El nivel de significación es igual a 0,008.
- El riesgo relativo para las pacientes con tumores mayores de 2 cm es de 1,695 con un I.C. 95%: (1,151; 2,493).

4.2. Receptores progesterona

-Distribuidas las pacientes en dos grupos, receptores de progesterona positivos o negativos.

-El nivel de significación es igual a 0,007.

-El riesgo relativo es de 1,761 para las pacientes con receptores de progesterona negativos con un I.C. del 95%: (1,170; 2,74).

4.3. Número de ganglios examinados

-Distribuidas las pacientes en dos grupos, según si se examinan menos de 4 ganglios o un número igual o superior.

-El nivel de significación es igual a 0,004.

-El riesgo relativo para las pacientes a las que se les examinara menos de cuatro ganglios es de 2,053 con un I.C. del 95%: (1,251; 3,370).

VI. DISCUSIÓN

En nuestro estudio pretendemos identificar en el grupo de pacientes sin afectación ganglionar axilar una serie de factores pronósticos que nos ayuden a tomar decisiones terapéuticas según el riesgo de recaída y muerte por la enfermedad neoplásica. Para establecer la discusión de una forma más clara revisaremos cada variable estudiada por separado para establecer la discusión de forma más clara.

1.La edad:

Los grupos de Nixon y cols.¹⁰ y Albain y cols.¹¹ encontraron diferencias altamente significativas en el grupo de menor de 35 años. Los análisis multivariantes en ambos estudios establecieron el valor pronóstico independiente de la edad tras ajustar otras variables pronósticas. Aunque son estudios sobre pacientes con y sin afectación ganglionar coincidimos con ellos en que la edad menor o igual a 35 años es un factor pronóstico adverso significativo e independiente.

Por otra parte, Chan⁵⁴ en un estudio realizado con pacientes menores de 36 años comprobó que la edad joven se relaciona con tumores más agresivos y de mayor tamaño. Vicini⁵⁵ también encuentra esa relación con factores adversos histopatológicos y remarca la necesidad de aumentar la atención a los márgenes de resección si la cirugía es conservadora debido a que observa un alto índice de recaídas locales.

Según nuestras observaciones sería aplicable únicamente en cuanto a SLR. No nos resulta factor pronóstico para la SG, lo cual corrobora los resultados de Vicini que lo identifica sobre todo como factor de recaída.

Kroman y cols.⁵⁶ concluyen en un estudio retrospectivo de pacientes menores de 50 años, que el efecto negativo de la edad joven (menos de 36 años) en las pacientes sin otros factores adversos sólo se aprecia si no se administra quimioterapia, recomendando la administración de quimioterapia a todas las pacientes jóvenes, hecho que se ha realizado en nuestra población y que puede explicar los resultados de que la edad no resulte factor pronóstico para SG.

En los estudios de Arriada^{57, 58}, Kutz⁵⁹ y Voogd⁶⁰ donde se pone de manifiesto que la edad joven se asocia con una mayor frecuencia de recurrencias locales cuando se ha realizado cirugía conservadora. Lo cual explicaría que la edad afecte a la SLR, y aunque Fortin⁶¹ describe como las recaídas locales merman la SG, muchas pacientes son rescatadas tras dicha recidiva, con lo que la SG no se afecta tanto como la SLR.

2. Estado hormonal de la paciente al diagnóstico:

Nosotros no apreciamos que pudiera ser considerado factor pronóstico para SLR o SG. Por otra parte, hemos de considerar que el estado hormonal es modificado en muchas ocasiones con el tratamiento adyuvante (quimioterapia y hormonoterapia), tanto de forma iatrogénica (aparición de amenorrea secundaria tras quimioterapia) o intencionada (tras la administración de análogos de la LHRH).

3. Tamaño tumoral:

En nuestra experiencia el tamaño tumoral mayor de 21 mm es un factor pronóstico desfavorable en cuanto a SLR y SG. Lo cual coincide con otros estudios como el de Carter y cols.¹⁸ que revisaron más de 13.000 pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar y hallaron relación entre un mayor tamaño y una disminución en la supervivencia global. Rosen y cols.^{15, 19} mostraron en su estudio que los casos de cáncer de mama y ganglios negativos como un tamaño tumoral mayor se asocia con un mayor riesgo de progresión.

Es probable que con el aumento del uso rutinario de la mamografía, la mayoría de las pacientes sin afectación ganglionar presenten tumores más pequeños al diagnóstico, lo cual mejora las expectativas de supervivencia. Así, Heimann⁶² encuentra una relación clara entre el tamaño tumoral y la proclividad a metastatizar, lo cual produce un impacto claro y directo sobre la supervivencia global.

4. Tipo histológico:

En nuestra experiencia los tipos histológicos papilar, mucinoso, apocrino, tubular, secretor o medular también pueden ser considerados factores pronósticos favorables respecto a SLR si se comparan con el tipo carcinoma ductal infiltrante. Sin embargo no se aprecian diferencias significativas respecto a SG. Coincide esto con los resultados de

Rosen y cols.¹⁵ que encontraron que los tipos papilar, mucinoso y medular tenían una probabilidad de recaída muy baja.

Pensamos que dado que el tipo más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (el 75-80%, en nuestra población el 81%) es difícil encontrar diferencias significativas dado el pequeño número de pacientes que nos queda en las otras ramas. Además puede ser que la menor SLR del carcinoma ductal infiltrante frente los tipos antes mencionados, se deba en parte a recaídas locales que luego no nos conduzcan a una progresión sistémica, con lo cual no nos impacten demasiado en la SG.

5. Grado histológico:

Según la experiencia de McGuire y cols.²⁴ en pacientes con ganglios negativos, el grado I se asocia a una alta proporción de pacientes libres de enfermedad a los 5 años, este subgrupo presenta en el 92% receptores estrogénicos, en el 76% receptores de progesterona y en el 62% tumores pequeños. Refiere que otras características del tumor son útiles para determinar el riesgo de recurrencia, sobre todo en pacientes sin afectación ganglionar. Para este grupo se recomienda el uso de factores pronósticos para ayudar a definir subgrupos de bajo y alto riesgo, lo que posibilita una terapéutica más selectiva. Según McGuire los pacientes con cáncer de mama sin invasión axilar pueden considerarse dentro de un grupo de bajo riesgo, con las siguientes características: carcinoma in situ, papilar, tubular y medular, tumor inferior a 1 cm, tumor diploide, baja fracción en fase S, grado nuclear I, tumor de 1 a 3 cm sin factores de alto riesgo; y alto riesgo, con alguno de los siguientes factores: otra histología distinta de carcinoma in situ,

tubular y medular, tumor mayor de 3 cm, tumor aneuploide, alta fracción en fase S, receptores estrogénicos negativos, alto grado nuclear, altos niveles de catepsina.

En nuestros resultados, aunque resulta una variable estadísticamente significativa e independiente respecto a la SLR, no es independiente respecto a la SG, lo que se acerca a las observaciones de McGuire²⁴. El grado tumoral I corresponde a tumores bien diferenciados, por lo que es lógico que se asocia a la presencia de receptores hormonales (los cuales están considerados como factores de diferenciación) y a tumores pequeños (que se relaciona en ocasiones a un crecimiento lento), siendo por tanto una variable dependiente.

En otros trabajos como el de Bijker⁶³ un grado alto se asocia con el riesgo de desarrollar metástasis, más que a la recurrencia local, es decir lo relaciona más con la supervivencia. Daidone y cols.⁶⁴ realizan una revisión de numerosos trabajos y sugiere que quizá cuando el grado proliferativo es alto sea conveniente administrar quimioterapia.

6. Receptores hormonales:

Azagra²⁷ demostró con un estudio retrospectivo como los receptores hormonales negativos son factores pronósticos de recaída y muerte por cáncer de mama; en el subgrupo de las pacientes sin afectación ganglionar resultaron factores discriminativos en cuanto a supervivencia global, pero no en supervivencia libre de recaída.

Huseby y cols.²⁸ en una serie de pacientes sin afectación ganglionar encontraron que la presencia o ausencia de receptores de estrógenos tenía poco valor predictivo en cuanto a índice de recurrencia, aunque las pacientes con receptores estrogénicos sí presentaban una mayor supervivencia global.

En un estudio de Silvestrini y cols.²⁹ sobre pacientes con ganglios negativos no obtuvo resultados muy concluyentes, solo el estado de receptores de progesterona mantuvo su valor pronóstico en cuanto a supervivencia global.

McGuire y cols.³⁰ encuentran una pequeña diferencia SLR entre las pacientes sin afectación ganglionar con receptores positivos de estrógenos respecto a las que no presentan dicha positividad, y sugieren que los receptores estrogénicos son más útiles para predecir posibles recaídas cuando se combinan con otros factores pronósticos.

En nuestra experiencia, los receptores hormonales de estrógenos, ha resultado variable significativa en el estudio univariante para SLR y SG. Pero no ha resultado independiente para ninguno de los dos parámetros de supervivencia, probablemente confirmando lo expuesto anteriormente de que son variables que se asocian a otros factores favorables no pudiendo resultar independientes.

Para nosotros, los receptores hormonales de progesterona positivos, son una variable favorable y significativa en el estudio univariante y multivariante para SLR y SG.

Estos resultados, a veces contradictorios, por otra parte motivo básico del análisis del fenotipo receptorial, apoyan la idea de que se traten más de factores predictores de respuesta al tratamiento hormonal, que de verdaderos factores pronósticos.

7. Her-2/neu:

Yamauchi³⁵ describe que el estado Her-2 es un factor pronóstico débil, aunque un buen factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, debiendo tenerse en cuenta para decidir el esquema de quimioterapia.

Ferrero-Poüs⁶⁵ muestra la relación entre la sobreexpresión para Her-2, la negatividad para los receptores de estrógenos y progesterona y el grado histológico alto. En su estudio, su positividad resulta factor pronóstico adverso para la supervivencia global. No encuentra diferencias en supervivencia para las pacientes Her-2 negativas tratadas o no con adyuvancia. Pero sí hay diferencias en supervivencia para las pacientes Her-2 positivas que reciben quimioterapia, siendo ésta beneficiosa, pues las pacientes que no la reciben evolucionan peor. En su estudio, la investigadora, encuentra indicios de que el tratamiento con hormonas a las pacientes Her-2 positivas podría ser perjudicial.

A nosotros, un estado Her-2 positivo nos resulta factor desfavorable significativo para la SLR, aunque no independiente, además no se aprecian diferencias para la SG, quizás porque el tiempo necesario para ver una repercusión en la SG no se ha alcanzado aún (las pacientes en las que conocemos su situación Her-2 son las que se han diagnosticado en estos últimos años, por lo tanto, las de un menor seguimiento).

También reconocemos que tenemos datos en lo que se refiere a situación Her-2 en sólo un 45% de las pacientes, lo que reduce la potencia estadística. Por otra parte, recordemos también lo que sugiere la literatura, que no se trata tanto de un factor pronóstico sino de un factor predictivo de respuesta a tratamiento.

8. Número de ganglios axilares examinados:

Están siendo usadas estrategias para obtener información pronóstica sin realizar linfadenectomía axilar. El estudio anatomopatológico del ganglio centinela, cuando se realiza por un cirujano experto, tiene una alta precisión. Krag y cols.³⁸ reportaron una sensibilidad del 97% en una serie de 443 pacientes. Sin embargo, el rango de falsos negativos para los 11 cirujanos de este estudio variaba de un 0% a un 28.6%.

Según Olivotto⁶⁶ es posible predecir la probabilidad de la afectación axilar usando la información anatomopatológica del tumor primario. Aunque no debemos olvidar que tumores primarios de menos de 1 cm tienen una probabilidad que va del 5% al 10% de presentar afectación axilar.

Actualmente, por lo tanto, a un importantísimo número de mujeres se les sigue realizando la linfadenectomía axilar. El número de ganglios examinados para dar una precisa información de la situación de la axila, continúa en debate. Steele y cols.⁴³ han publicado resultados de un estudio randomizado comparando un pequeño muestreo axilar según una técnica estandarizada frente una linfadenectomía axilar completa en pacientes a las que se les realizó mastectomía total. En el grupo del muestreo el cirujano

inspeccionaba y palpaba la cola axilar y la grasa contigua. La disección se realizaba hasta que se identificaban cuatro ganglios y se extraían y remitían por separado en suero fisiológico para el estudio histológico. En el grupo del muestreo la media de ganglios identificados era de 4.8, y el 42% de los pacientes presentaban afectación axilar. En el grupo de la linfadenectomía completa, la media de ganglios identificados era de 20.6, y un 40% de los pacientes presentaban ganglios positivos. Un subgrupo de 67 pacientes a las que se les realizó muestreo, se les hizo también una linfadenectomía completa, lo cual proporcionó un número medio adicional de ganglios de 15. La cirugía adicional no cambió la situación nodal axilar de ninguna de estas 67 pacientes. Los autores concluyen que cuando se usa un protocolo estandar de muestreo de cuatro ganglios la precisión en el estadiaje de la axila es equivalente a la linfadenectomía axilar completa.

Investigadores daneses⁴¹ examinaron el efecto de una extensa linfadenectomía axilar en un grupo de 7145 pacientes participantes en protocolos de “bajo riesgo”. Todas las pacientes tenían no tenían afectación axilar y no recibieron tratamiento adyuvante sistémico. Encontraron una alta correlación significativa entre el número de ganglios examinados y la supervivencia libre de recurrencia axilar, supervivencia libre de recaída y supervivencia global. Con una linfadenectomía donde se examinaran 10 o más ganglios había una mejora en todos los tiempos de supervivencia mencionados.

Recht y cols.⁴⁵ comunicó fallos en el control locoregional de la enfermedad dentro de un estudio de 2016 pacientes con afectación ganglionar axilar que recibieron tratamiento sistémico adyuvante sin irradiación. En el análisis multivariante, el número

de ganglios examinados (2 a 5, 6 a 10, y superior a 10) se relacionaba significativamente con un fallo en el control locorregional.

Sosa y cols.⁴² analizaron retrospectivamente un grupo de 464 pacientes con estadio T1N0. Encontraron en el análisis multivariante, que una disección de 10 o más ganglios era un predictor de mayor supervivencia libre de enfermedad. Las pacientes que tenía menos de 10 ganglios examinados presentaban un riesgo 3.51 veces mayor de recurrencia que a las que se les examinó un número igual o mayor de 10 ganglios ($p < 0.05$). Usando 15 ganglios como punto de corte también se identificó como factor predictor independiente de evolución. Así, un estudio de 15 o más ganglios se asociaba a una mejoría en la supervivencia libre de progresión ($p > 0.01$) y en la supervivencia global ($p < 0.05$). Los autores reconocen como limitación del estudio que había una proporción importante de pacientes que había recibido quimioterapia u hormonoterapia, conocido, un 25%, pero en otras pacientes se desconocía este dato.

En el estudio de Weir y cols.⁴⁶ se realizan dos grupos entre las pacientes sin afectación axilar: aquellas que no recibieron tratamiento adyuvante sistémico y las que sí. En el grupo de no tratamiento se aprecia un aumento estadísticamente significativo de recurrencias locales en las pacientes con pocos ganglios examinados, comparadas con aquellas a las que se les examinaron más ganglios. Cuando el número de ganglios examinados fue analizado independientemente había una fuerte tendencia hacia una menor supervivencia en las pacientes con pocos ganglios examinados ($p=0.06$). Estas relaciones no se evidencian en los pacientes que han recibido tratamiento sistémico,

sugiriendo esto que la falta de precisión pronóstica con un número bajo de ganglios examinados, es compensada con el uso del tratamiento sistémico.

Como comentarios al trabajo de Weir diremos que cuando se encuentran pocos ganglios en el espécimen quirúrgico puede ser porque la disección axilar no haya sido adecuada, porque los ganglios no presentaban un tamaño mínimo para que fueran descuertos por el patólogo o porque hubiera variaciones anatómicas y realmente sólo hubiera un número bajo de ganglios. Los pacientes de este estudio provienen de distintos hospitales, consecuentemente hay variación en las extensiones de las linfadenectomías axilares y en los estudios anatomopatológicos. Esto se refleja en la baja mediana de ganglios examinados, que era de 10 (rango: 1-38) (cuando, según se describe en numerosos estudios con un detallado examen de los especímenes de la disección axilar, se obtienen medias de 20 a 25 ganglios examinados en pacientes con ganglios negativos). Por otra parte, en este estudio la inmunohistoquímica no se realizó de forma rutinaria, cuando es conocido que un análisis inmunohistoquímico identifica células tumorales que no se detectan en un estudio histológico habitual. La significación de estas micrometástasis continúa siendo poco clara (Hermanek⁶⁷).

La afectación ganglionar discrimina grupos de diferente pronóstico que justifica distintas estrategias terapéuticas. Así, la serie de Valagussa⁶⁸ que incluye pacientes con cáncer de mama tratadas con mastectomía radical, muestra una supervivencia global a los 10 años de las pacientes sin afectación ganglionar del 80%, frente la 38% de las pacientes con afectación ganglionar. Dentro del grupo de las pacientes con afectación ganglionar se observan diferencias, relacionándose directamente la supervivencia con el

número de ganglios afectos. En pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, más del 60% presentarán recidivas en los primeros 10 años después de una mastectomía radical. Las pacientes con más de 3 ganglios linfáticos axilares afectados tienen una incidencia de recidivas superior al 85% en el décimo año. Aunque tamaño tumoral y número de ganglios afectos están relacionados y ambos parámetros se relacionan con la supervivencia, se ha comprobado que son factores pronósticos independientes.

Parmigiani⁶⁹ encuentra que en pacientes a las que no se les realizó linfadenectomía axilar y que no recibían quimioterapia adyuvante porque el resto de los factores eran favorables, evolucionaban peor en cuanto a SG que las que en igual situación recibían quimioterapia.

En nuestra población, se confirman estos datos previos, mostrando diferencias significativas si el número de ganglios aislados es pequeño tanto en la SLR como en la SG de forma desfavorable. Creemos que nuestros resultados son clínicamente relevantes, dado que si nos encontramos con un examen de menos de 4 ganglios podemos considerar que nos encontramos frente a un caso claro de infraestadiaje y no debemos descartar la administración de tratamiento adyuvante aunque el resto de las características o factores sean favorables.

Con respecto al creciente apogeo de la técnica del ganglio centinela, nuestros resultados sugieren que es preciso realizar la técnica correctamente para estudiar con seguridad el primer ganglio de drenaje del tumor, pues en caso de examinar otro, o un

número bajo de ganglios probablemente estamos incurriendo en el riesgo de realizar una infraestadificación y no obtener una información apropiada del factor que más nos marca el pronóstico y las opciones terapéuticas, por tanto, de la paciente.

9.Tratamientos:

Como comentario respecto a los resultados obtenidos de los tratamientos empleados, cuya valoración no era objeto de este estudio, pero que sí pueden darnos una información complementaria útil, diremos:

9.1. Tipo de cirugía realizada:

Apreciamos que se ha realizado una cirugía conservadora en sólo un tercio de las pacientes, quizás a primera vista esperábamos más teniendo en cuenta que se trata de tumores pequeños por lo general al ser ganglios negativos. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que la cirugía conservadora se popularizó durante la década de 1990 y gran parte de nuestra población fue intervenida previamente. No hemos encontrado diferencias significativas ni respecto a SLR, ni a SG cuando se comparan la mastectomía radical modificada con la cirugía conservadora (que conlleva la linfadenectomía axilar y la posterior radioterapia adyuvante). Estos datos coinciden con los estudios de Fisher⁷⁰ y Veronesi⁷¹, ambos de dos décadas al menos de seguimiento.

9.2. Radioterapia:

No se encontraron diferencias para SLR y SG entre la administración de radioterapia o no, dado que ambas opciones venían ligadas al tipo de cirugía realizado.

Sí se apreciaron diferencias significativas respecto a SLR entre radioterapia local y la locorregional, siendo desfavorable para ésta última; lo cual es lógico dado que la locorregional se aplicó a tumores con un tamaño superior a 4-5 cm, que tienen un mayor riesgo de recaída. Aunque lógicamente no se demostró como variable independiente en el análisis multivariante, dado que su administración venía condicionada por otros factores desfavorables, como ya hemos expuesto.

9.3. Tratamiento sistémico adyuvante (quimioterapia o/y hormonoterapia):

Ha sido mucho lo que se ha escrito con respecto a las indicaciones del tratamiento adyuvante y continua siendo un tema en revisión, conllevando constantes cambios que se expresan en textos consenso⁷³⁻⁷⁵.

En nuestro análisis estadístico la administración de tratamiento sistémico adyuvante (ya fuera quimio u hormonoterapia) frente a la no administración de tratamiento, marcaba únicamente diferencias significativas favorables para la SLR y no para la SG. En nuestra población la gran mayoría (89.3%) recibió tratamiento adyuvante sistémico (quimioterapia o/y hormonoterapia) lo cual hace muy difícil valorar el impacto de la adyuvancia puesto que el grupo de las no tratadas es muy pequeño, por otra parte son grupos claramente desbalanceados de entrada pues la indicación de la quimioterapia era la de pacientes jóvenes o con características adversas del tumor. Si bien, el que no

encontremos diferencias respecto la SG entre los distintos grupos de tratamiento nos puede hacer pensar que, la administración de quimioterapia a las pacientes con peor posible evolución natural de la enfermedad logra cambiar la historia natural de la enfermedad equiparando la SG a la de las pacientes con características más favorables.

Por otra parte, apreciamos que el porcentaje de recaída global (17,2%) de nuestras pacientes está aproximadamente en la mitad de lo que se considerable esperable en las pacientes sin afectación axilar a las que no se les aplica tratamiento sistémico descrita en la literatura. Dado que en nuestra población se han tratado a la gran mayoría de las pacientes con tratamiento sistémico y que tenemos un seguimiento mediano de más de 5 años, sugerimos que la disminución en el porcentaje de pacientes que recaen puede deberse a la aplicación de dichos tratamientos, hipótesis que se refuerza con nuestros resultados donde la adyuvancia sistémica supone una ventaja para la SLR.

Como último comentario diremos que quizás la aportación más importante de nuestro estudio es la demostración que una linfadenectomía axilar insuficiente se asocia con una peor supervivencia y una mayor probabilidad de recaída local y sistémica del cáncer, en concordancia con investigaciones previas^{46,76-80}. Por otra parte, es fundamental la valoración de otros factores pronósticos para poder decidir la opción terapéutica más adecuada en cada paciente. En nuestra población se confirman como factores adversos los ya recogidos en los trabajos consenso internacionales más reconocidos, como son las recomendaciones de la reunión de St.Gallen⁸¹⁻⁸⁵. No debemos olvidar que la aplicación en la práctica clínica de las recomendaciones consensuadas para el tratamiento sistémico

adyuvante del cáncer de mama sin afectación ganglionar mejora la supervivencia de las pacientes⁸⁶, hecho y logro final que ha motivado el presente estudio.

VII. CONCLUSIONES

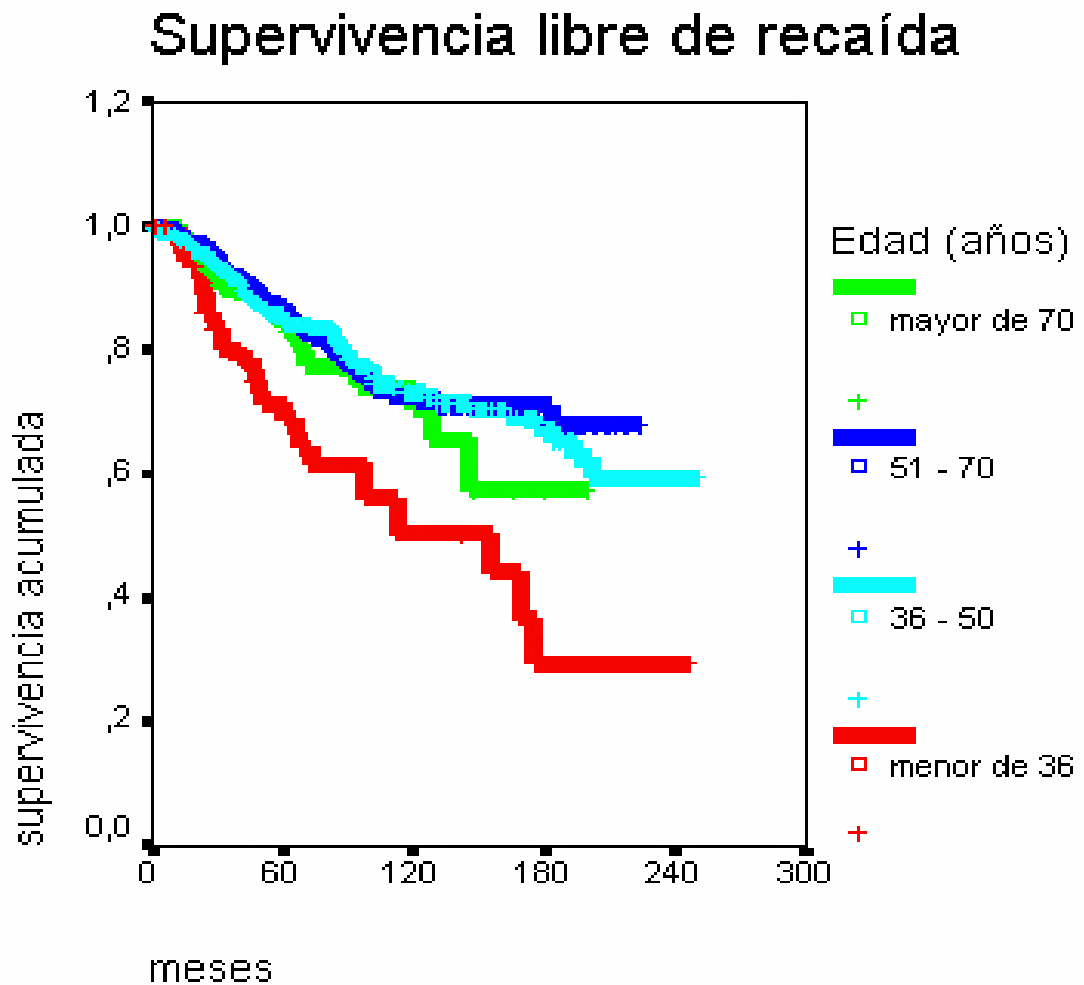
1. En las pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar axilar podemos delimitar un subgrupo con una previsible peor evolución según los siguientes factores pronósticos:

- Dependientes de la paciente: edad inferior a 36 años.
- Dependientes del tumor: tamaño superior a 2 cm, tipo histológico carcinoma ductal infiltrante, grado histológico III, receptores de progesterona negativos.
- Dependientes de las intervenciones terapéuticas: pacientes a las que sólo se les examinara menos de 4 ganglios axilares.

2. En nuestra población de pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares negativos un número bajo de ganglios examinados es un factor pronóstico adverso para la recaída y la supervivencia. De tal forma que un análisis de un número inferior a 4 ganglios se asocia con una peor evolución, al poder tratarse de una posible afectación axilar no descubierta.

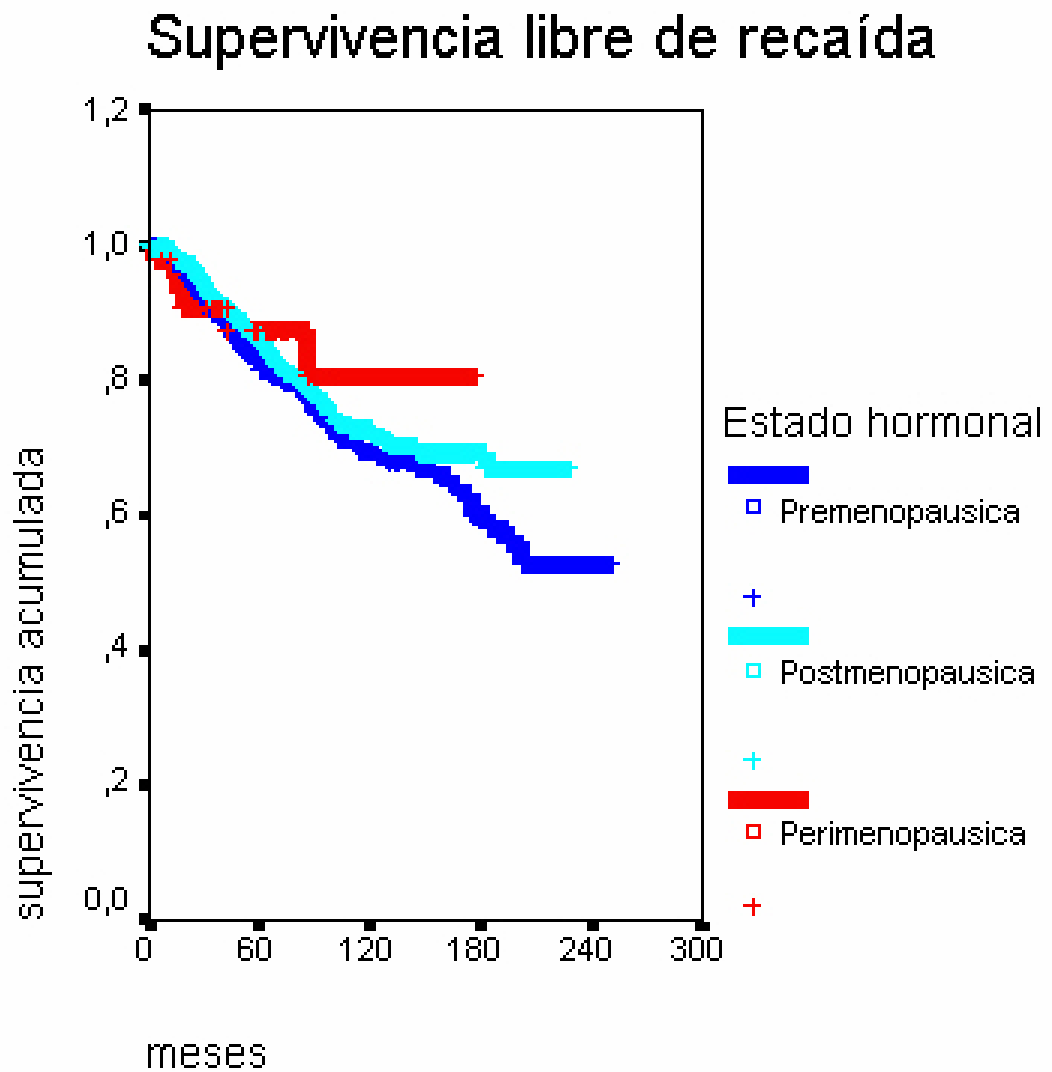
VIII.GRÁFICAS

Gráfica 1. Supervivencia libre de recaída según la edad de la paciente.

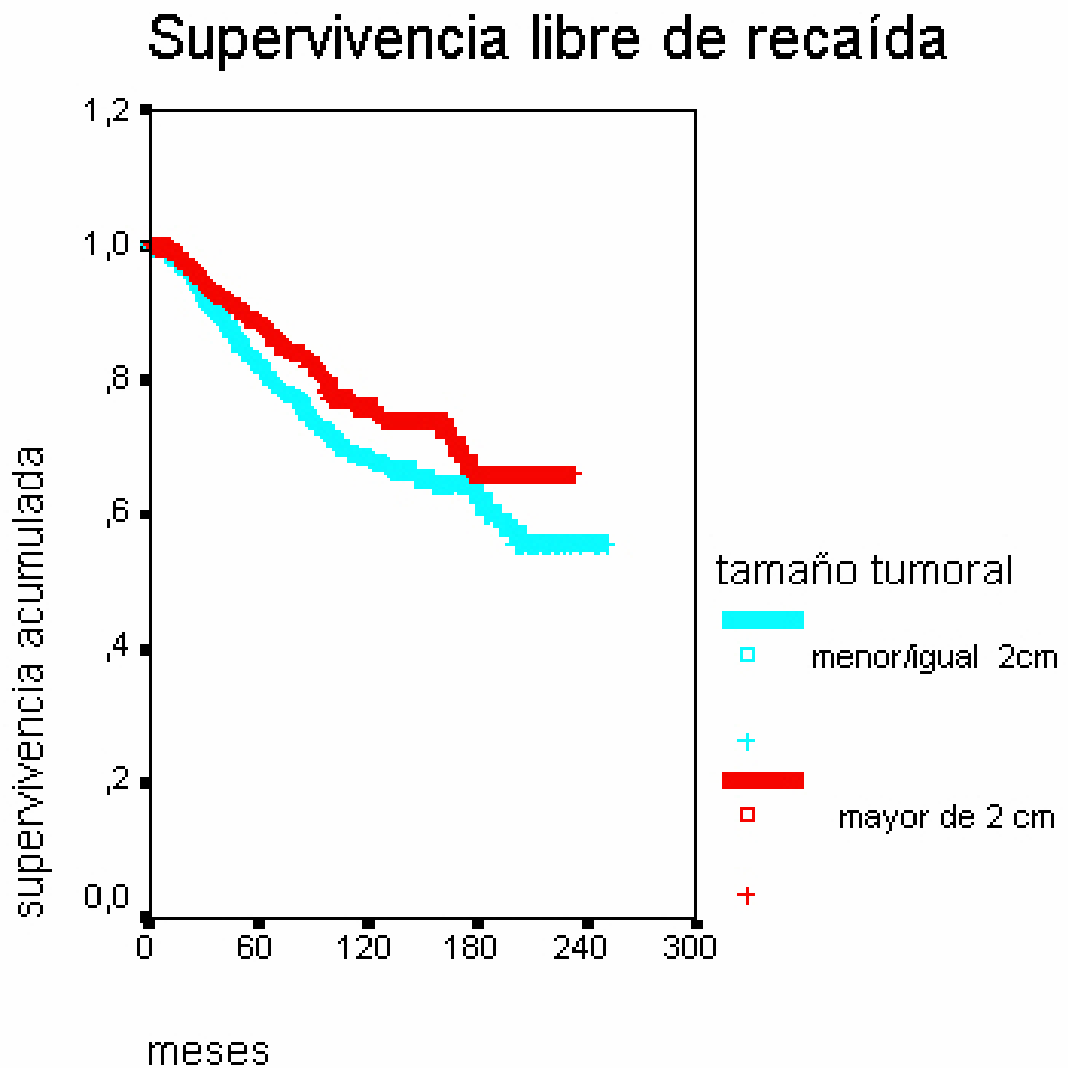


El test log-Rank encontró diferencias entre los siguientes grupos:

- menores de 36 años y grupo de 36 a 50 años (p=0,0000)
- menores de 36 años y grupo de 51 a 70 años (p=0,0000)
- menores de 36 años y grupo de mayores de 70 años (p=0,0088)

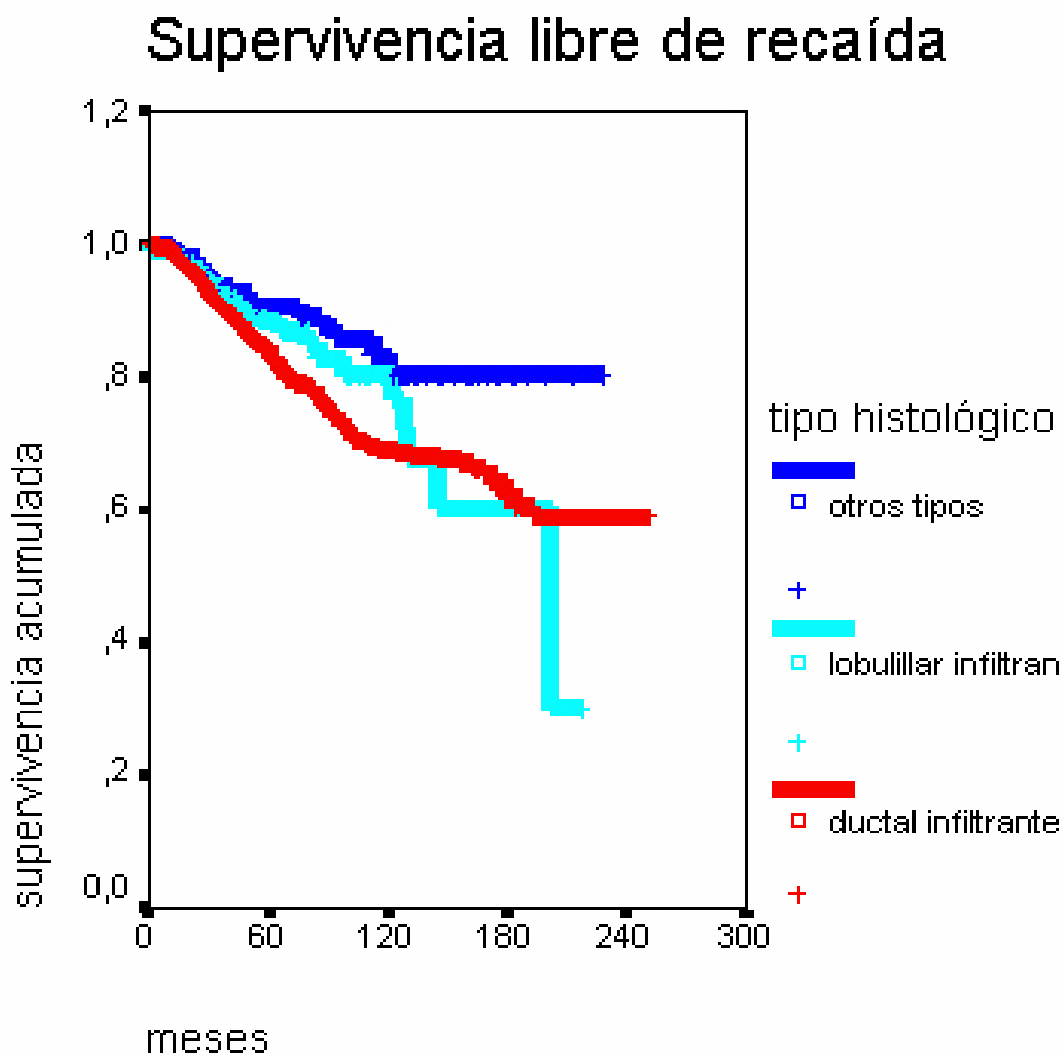
Gráfica 2. Supervivencia libre de recaída según el estado hormonal de la paciente.

El test de Log-Rank no apreció diferencias significativa entre los grupos.

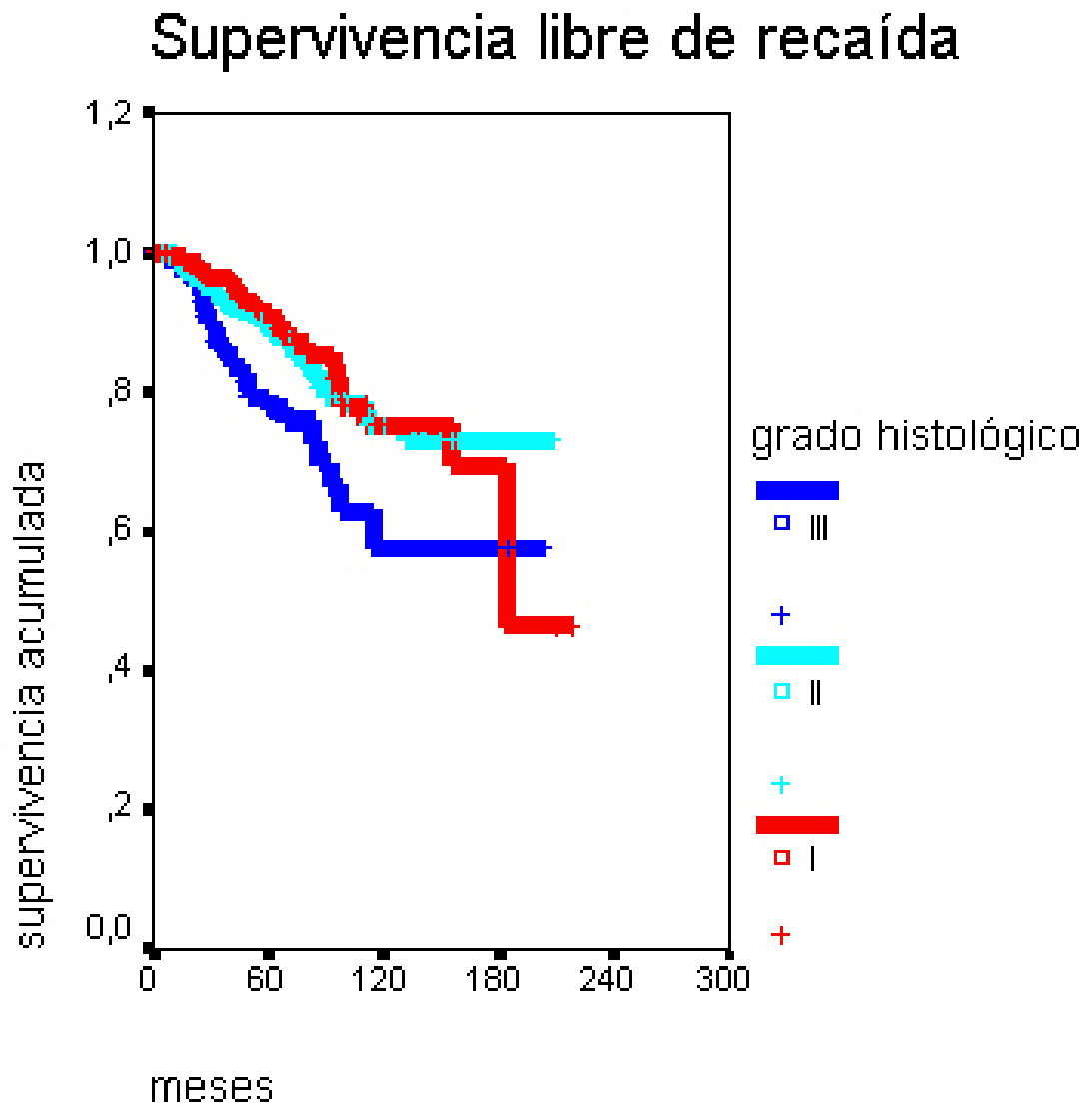
Gráfica 3. Supervivencia libre de recaída según el tamaño tumoral.

El test de log-Rank encontró diferencias ($p=0,0045$) entre los dos grupos.

Gráfica 4. Supervivencia libre de recaída según el tipo histológico tumoral.



El test de Log-Rank sólo apreció diferencias significativas entre el grupo carcinoma ductal infiltrante y el grupo constituido por mucinoso, papilar, apocrino, tubular, secretor y medular ($p=0.0066$).

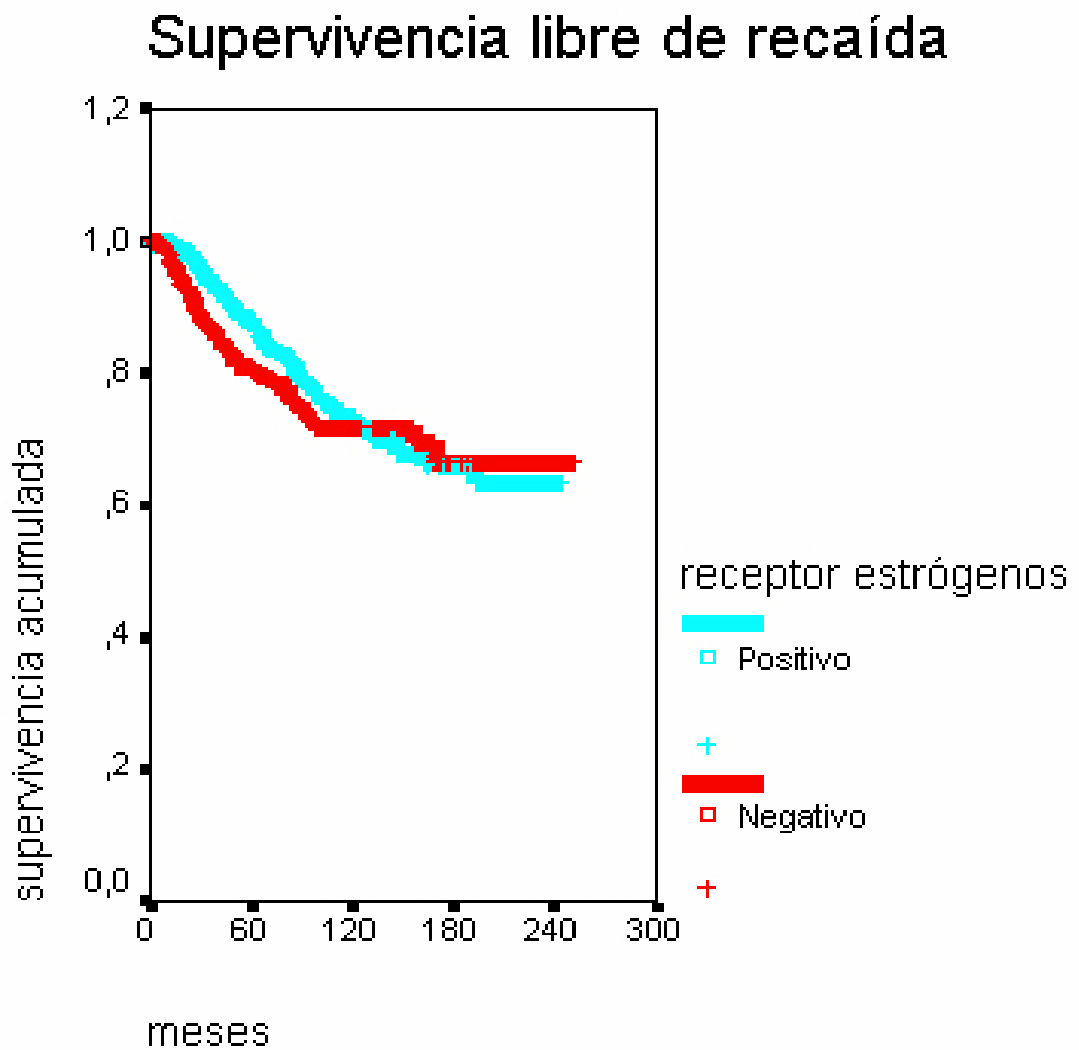
Gráfica 5. Supervivencia libre de recaída según el grado histológico tumoral.

El test de Log-Rank sólo apreció diferencias significativas entre los siguientes grupos:

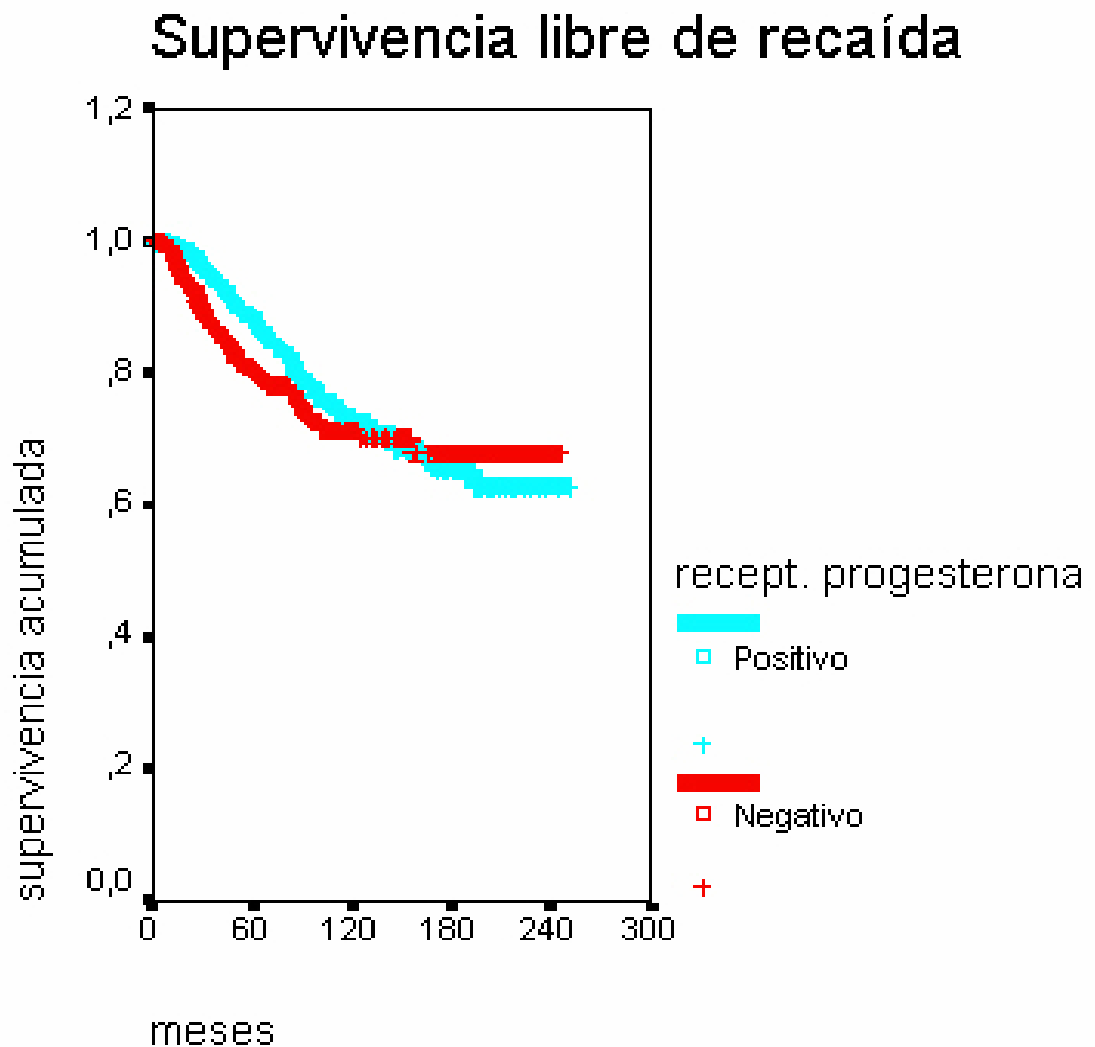
-grado I y III ($p=0.0024$)

-grado II y III ($p=0.0037$)

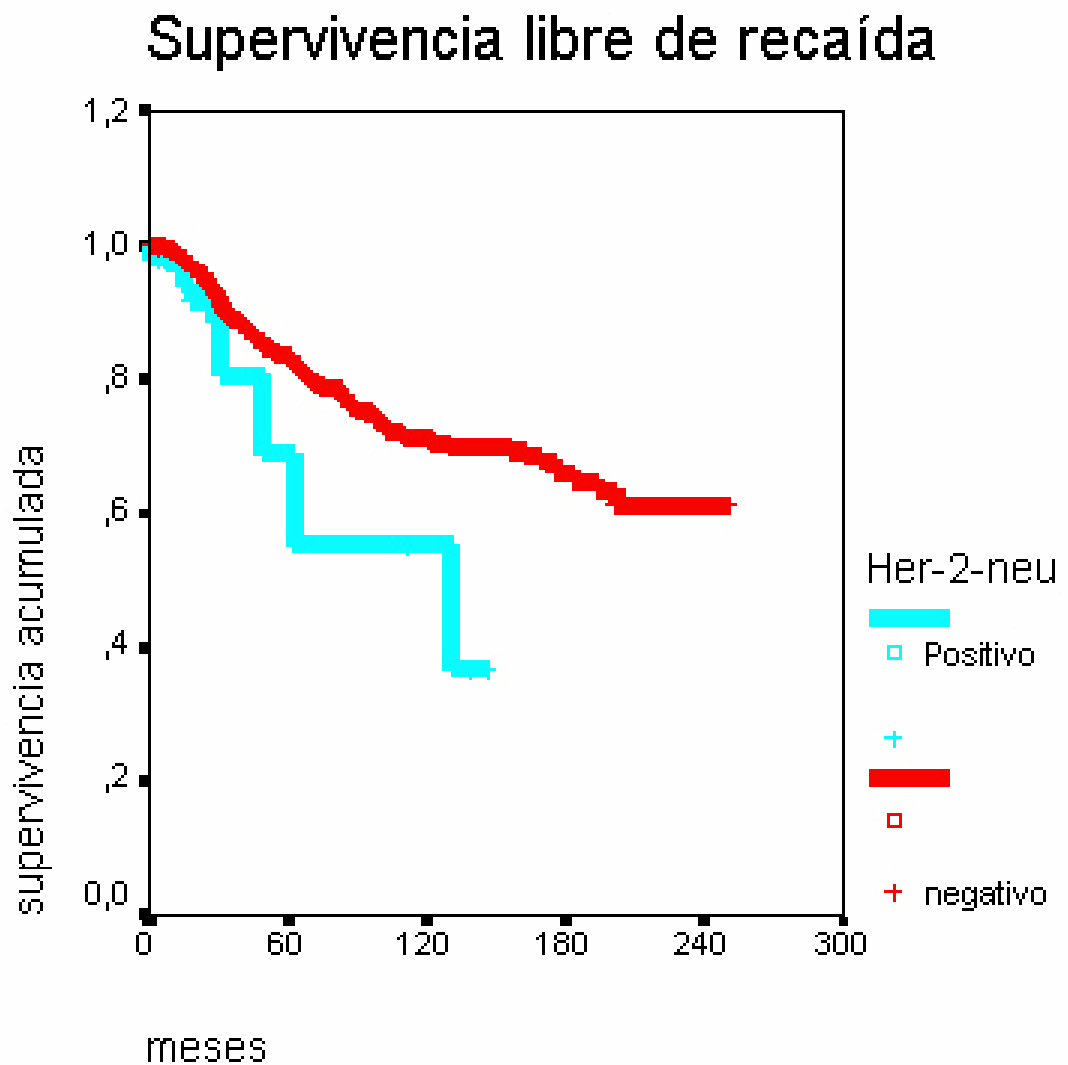
Gráfica 6. Supervivencia libre de recaída según los receptores de estrógenos en el tumor.



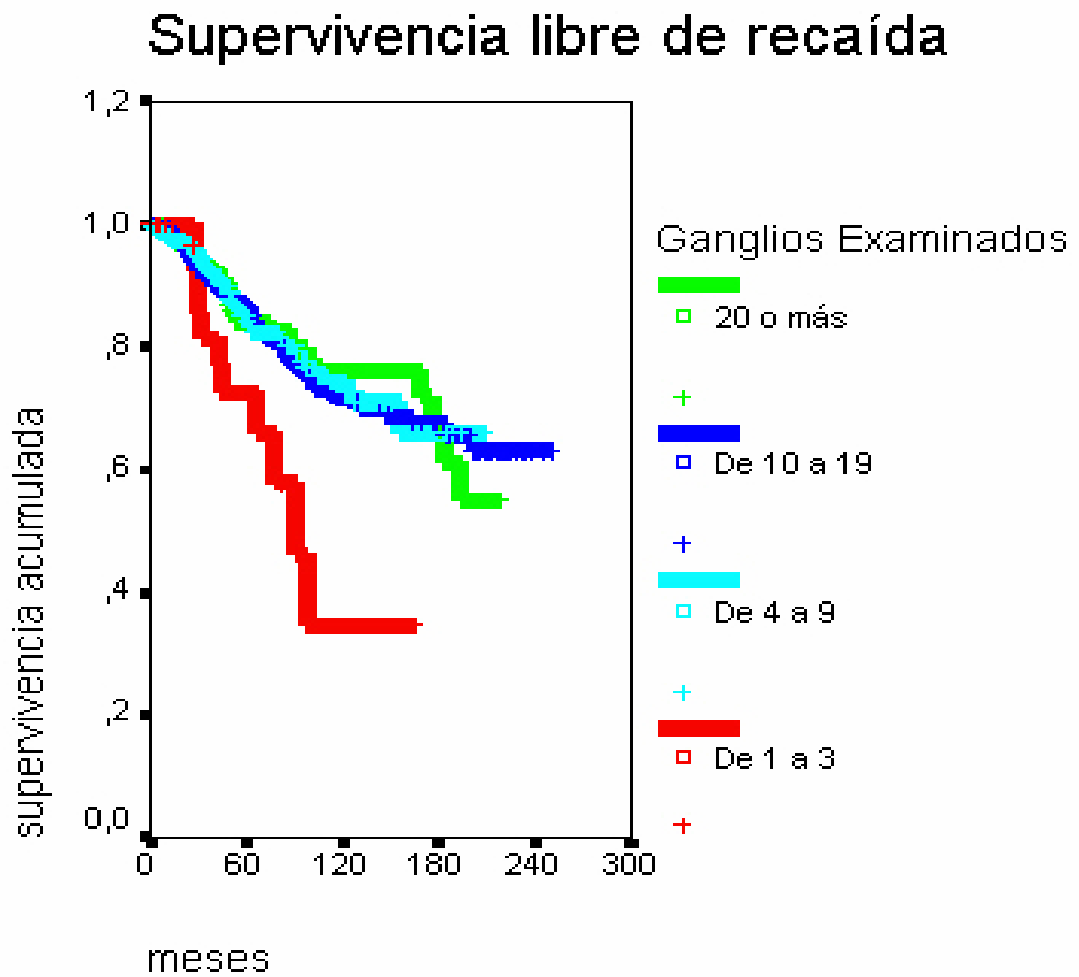
El test de log-Rank encontró diferencias ($p=0,049$) entre los dos grupos.

Gráfica 7. Supervivencia libre de recaída según los receptores de progesterona.

El test de log-Rank encontró diferencias ($p=0,03$) entre los dos grupos.

Gráfica 8. Supervivencia libre de recaída según el estado Her-2-neu.

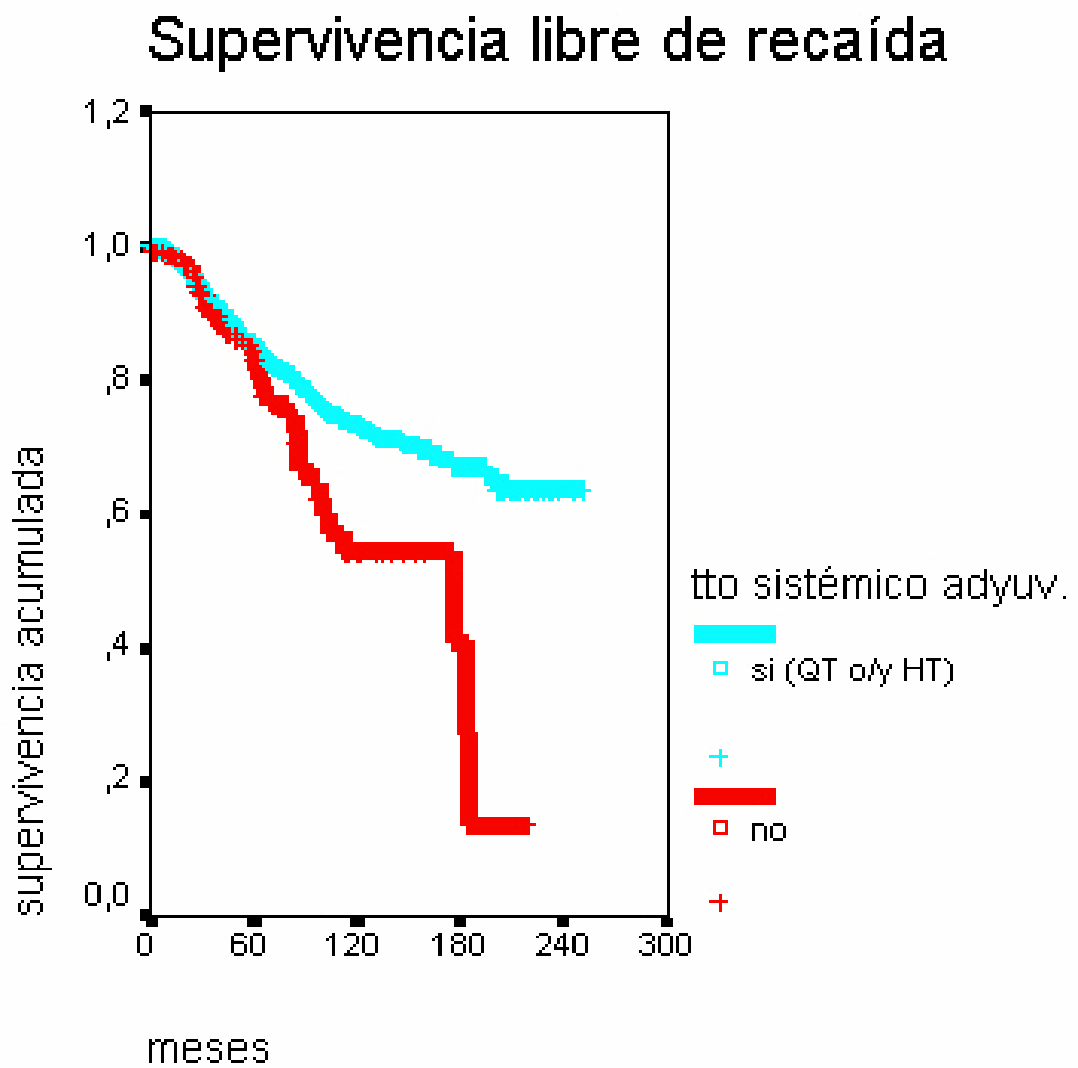
El test de log-Rank encontró diferencias ($p=0,03$) entre los dos grupos.

Gráfica 9. Supervivencia libre de recaída según el número de ganglios examinados.

El test de Log-Rank mostró diferencias significativas respecto SLR entre:

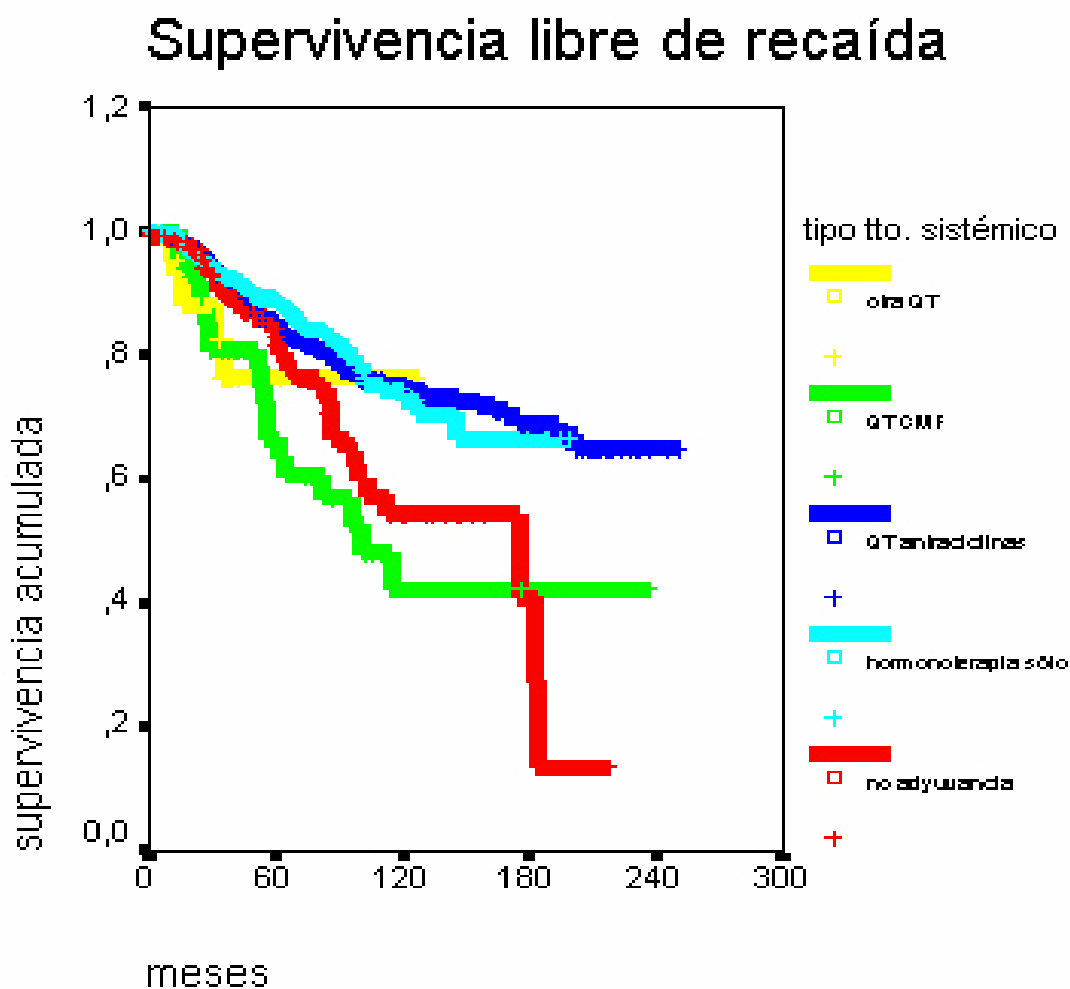
- De 1 a 3 ganglios examinados frente a 4-9 ganglios ($p=0.0031$)
- De 1 a 3 ganglios examinados frente a 10-19 ganglios ($p=0.0041$)
- De 1 a 3 ganglios examinados frente a más de 19 ganglios ($p=0.0032$)

Gráfica 10. Supervivencia libre de recaída según la administración o no de tratamiento sistémico adyuvante.



El test de log-Rank encontró diferencias ($p=0,0066$) entre los dos grupos.

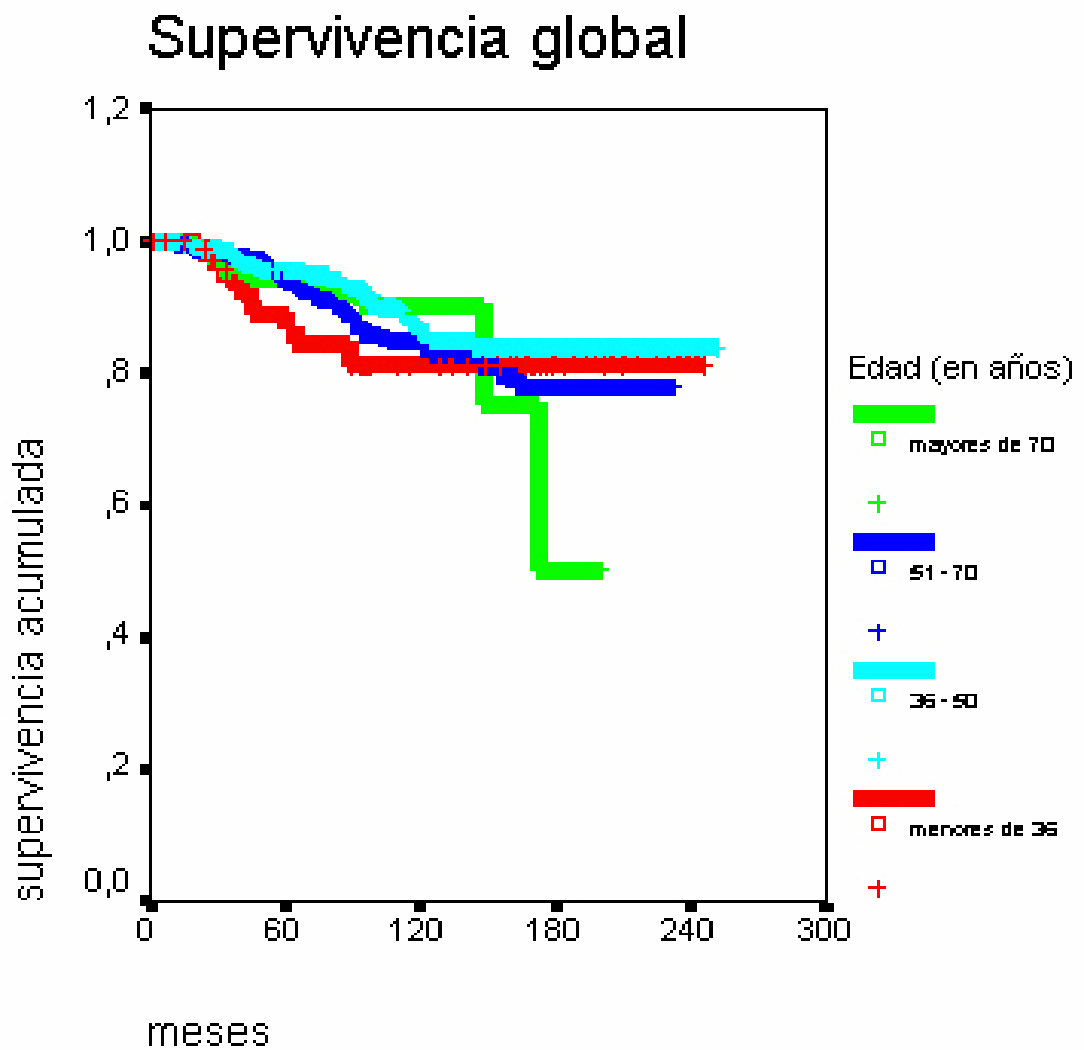
Gráfica 11. Supervivencia libre de recaída según el tipo de tratamiento sistémico adyuvante aplicado.



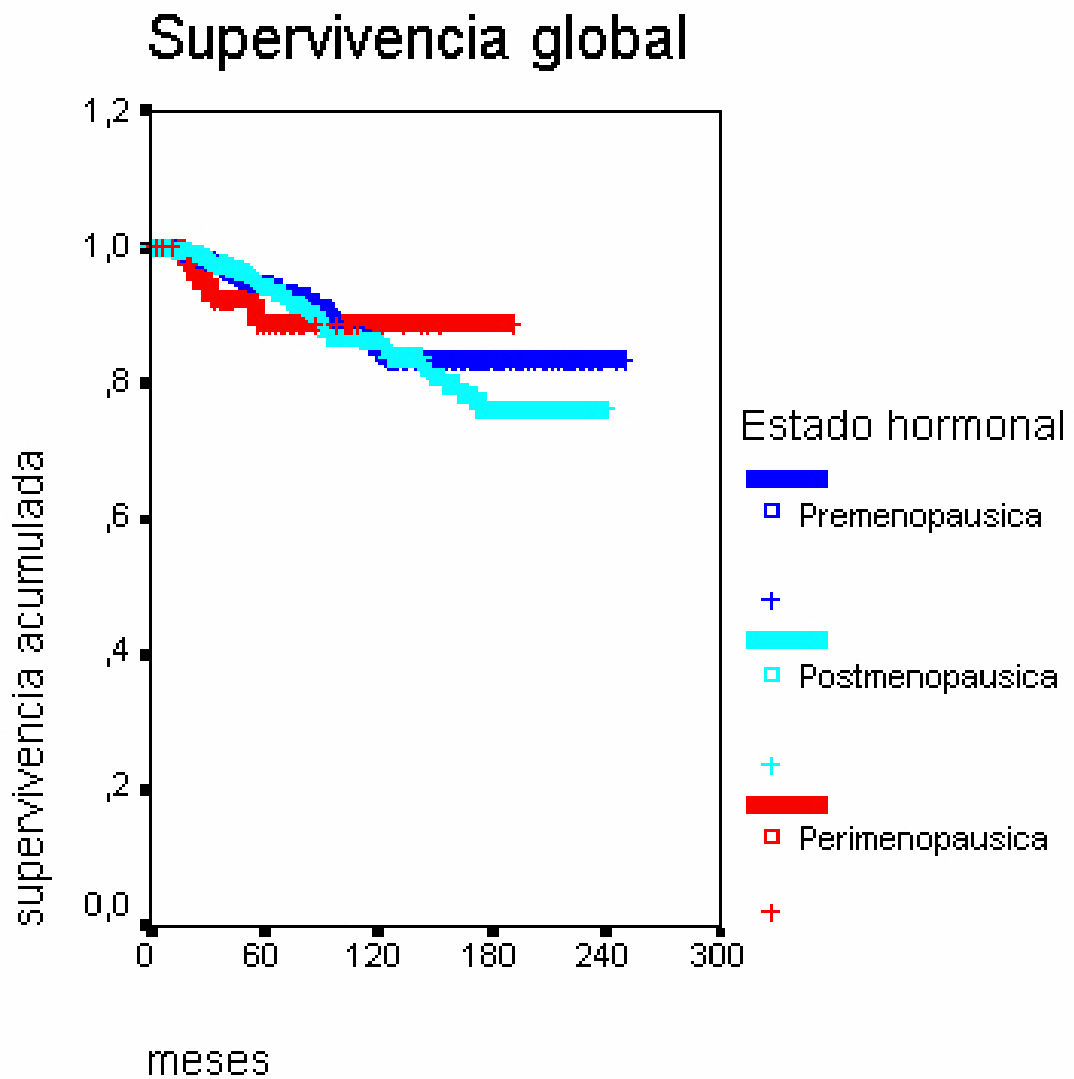
El test de Log-Rank mostró diferencias significativas para la SLR entre:

- No tratamiento frente a hormonoterapia ($p=0.0048$), a favor de hormonoterapia.
- No tratamiento frente QT con antraciclinas ($p=0.0045$), a favor de la QT.
- QT con CMF frente a hormonoterapia ($p=0.0001$), a favor de la hormonoterapia.
- QT con CMF frente QT con antraciclinas ($p=0.0001$), a favor de las antraciclinas.
- QT con otros esquemas frente hormonoterapia ($p=0.0187$), a favor de la hormonoterapia.
- QT con otros esquemas frente QT con antraciclinas ($p=0.0192$), a favor de las antraciclinas.

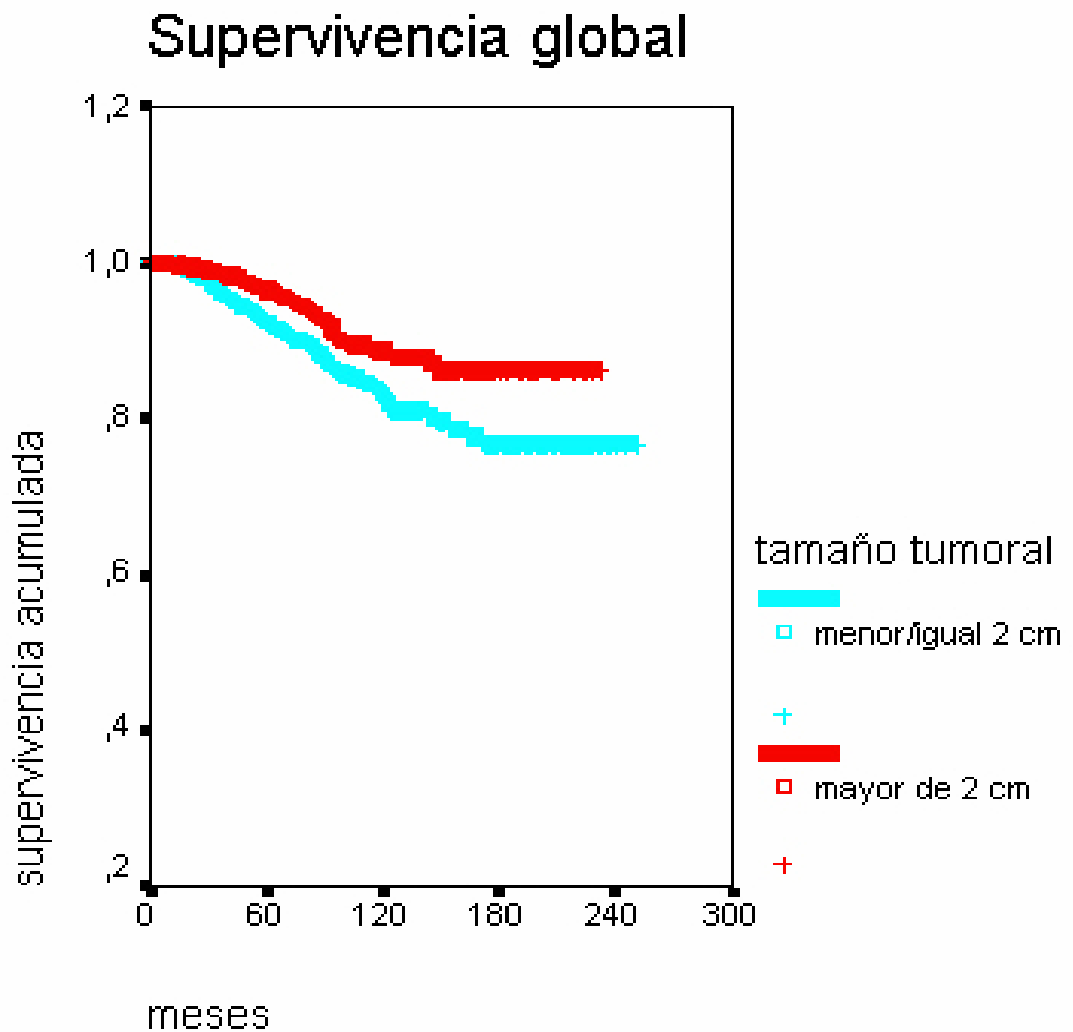
Gráfica 12. Supervivencia global según la edad de la paciente.



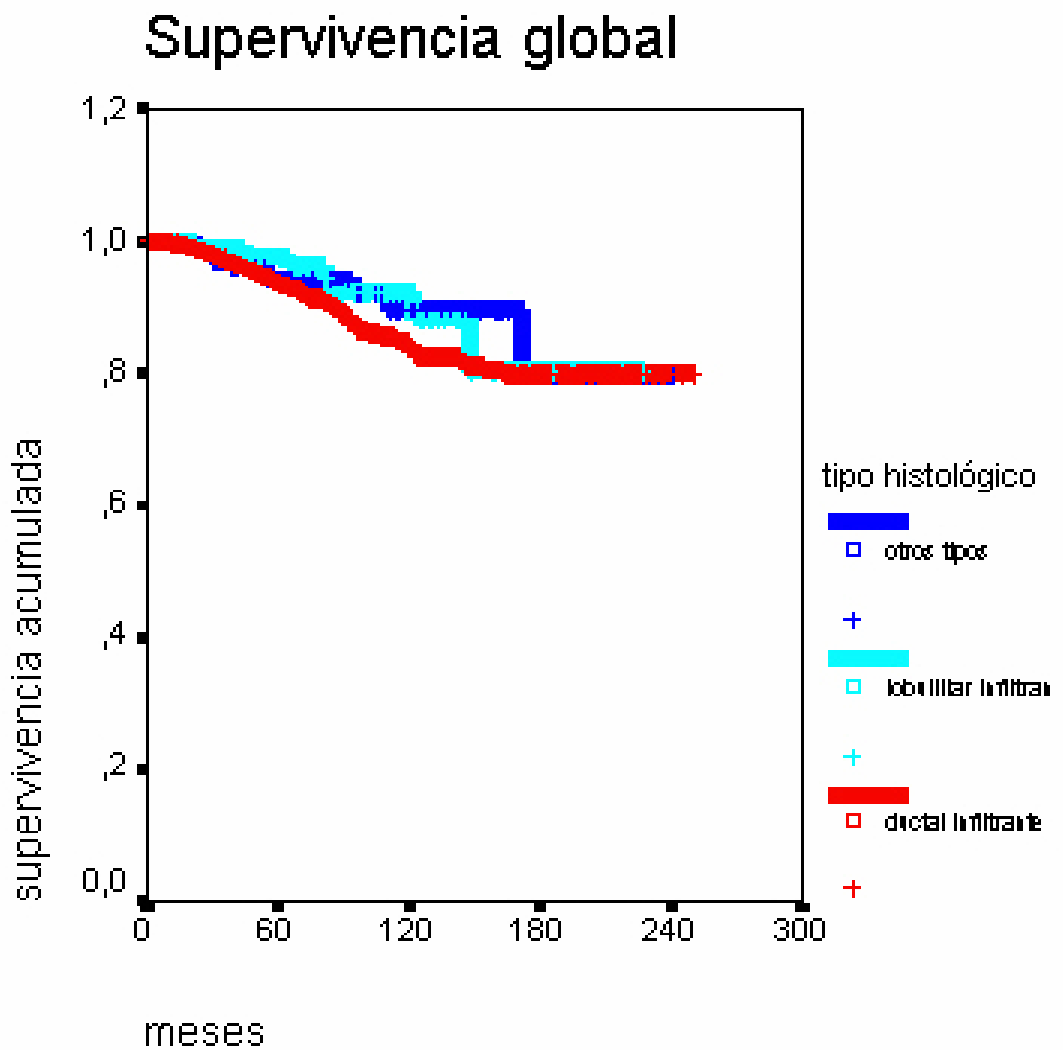
El test de log-Rank no encontró diferencias significativas entre los distintos grupos.

Gráfica 13. Supervivencia global según el estado hormonal de la paciente.

El test de log-Rank no encontró diferencias significativas entre los distintos grupos.

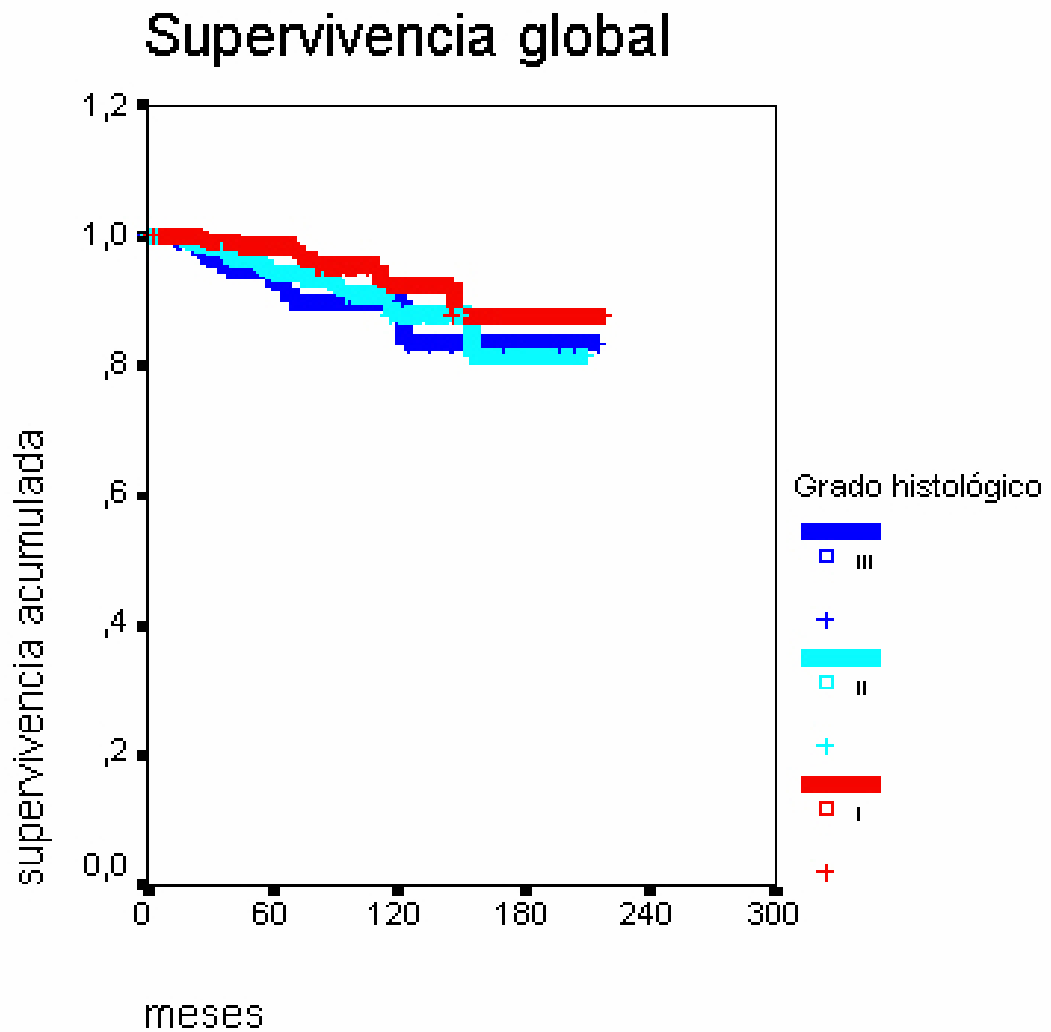
Gráfica 14. Supervivencia global según el tamaño tumoral.

El test de log-Rank encontró diferencias ($p=0,0021$) entre los dos grupos.

Gráfica 15. Supervivencia global según el tipo histológico.

El test de log-Rank no encontró diferencias significativas entre los distintos grupos.

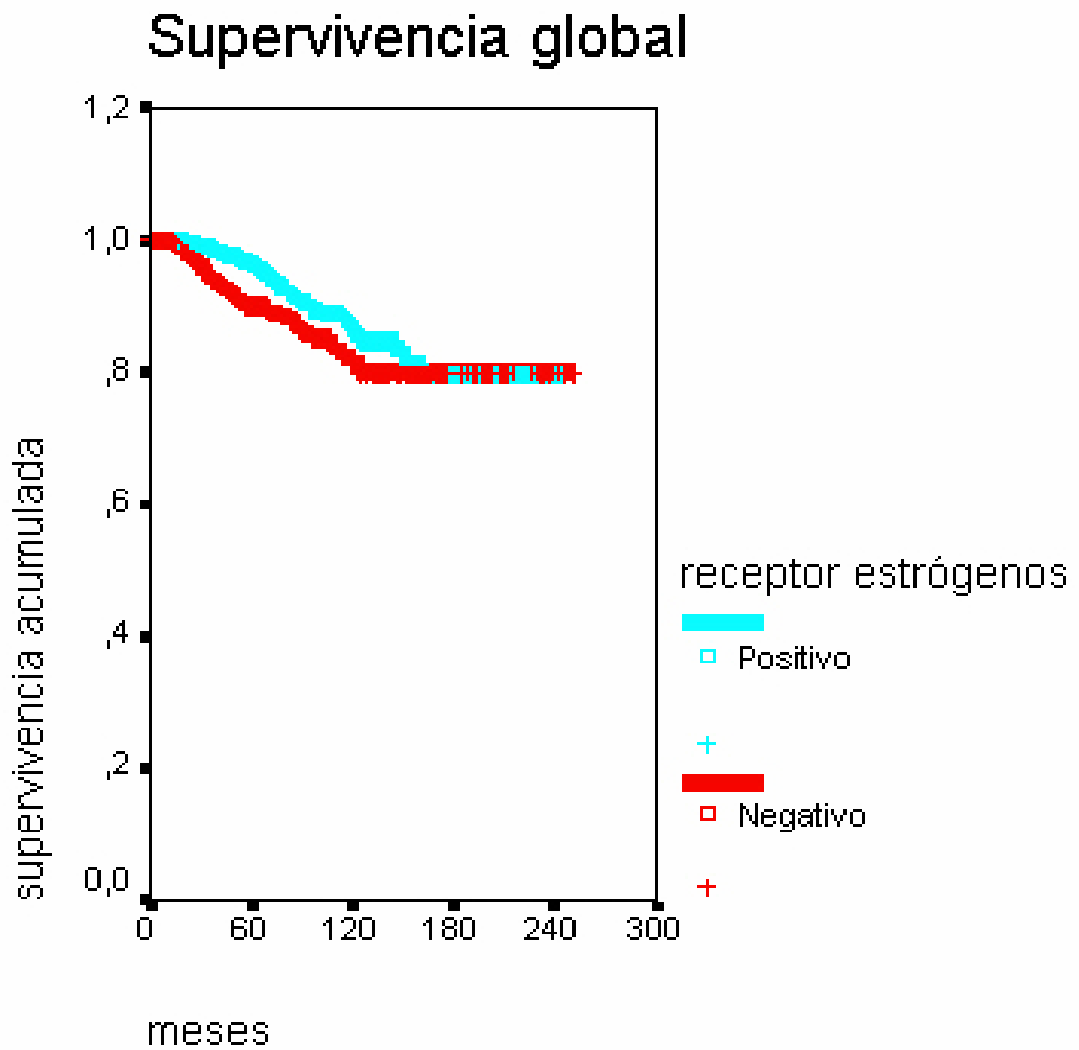
Gráfica 16. Supervivencia global según el grado histológico.



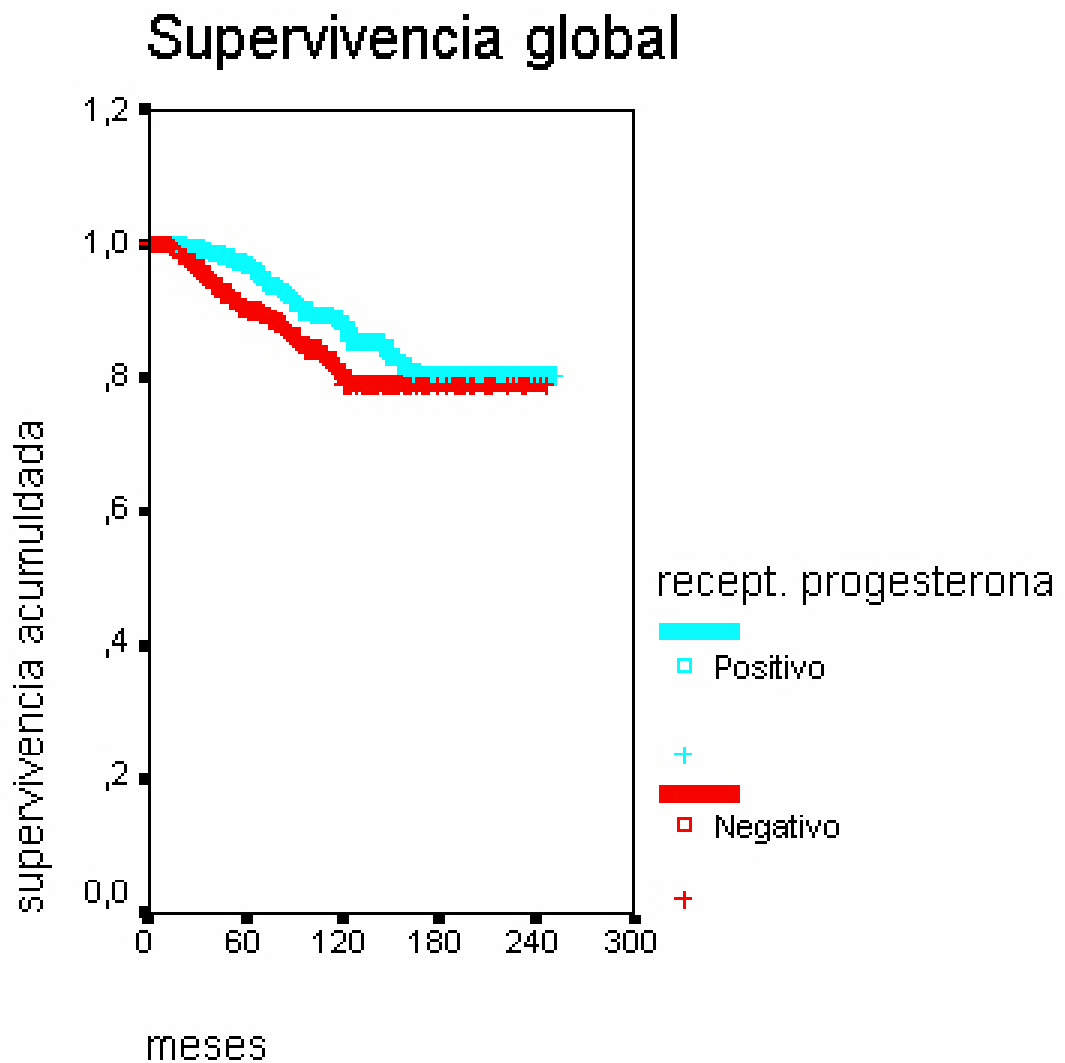
El test de Log-Rank sólo apreció diferencias significativas entre los siguientes grupos:

-grado I y III ($p=0.0029$)

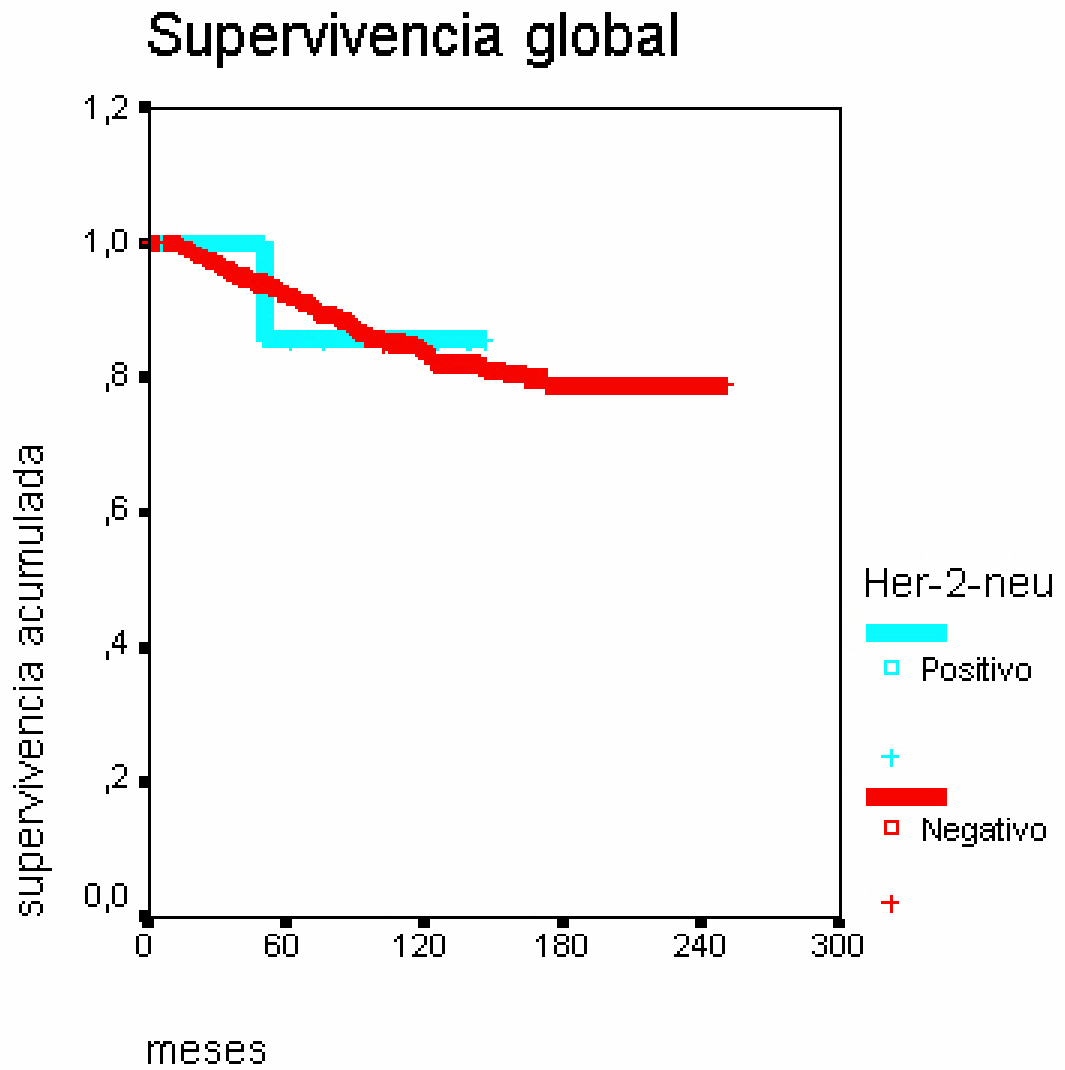
Gráfica 17. Supervivencia global según los receptores de estrógenos.



El test de log-Rank encontró diferencias ($p=0.02$) entre los dos grupos.

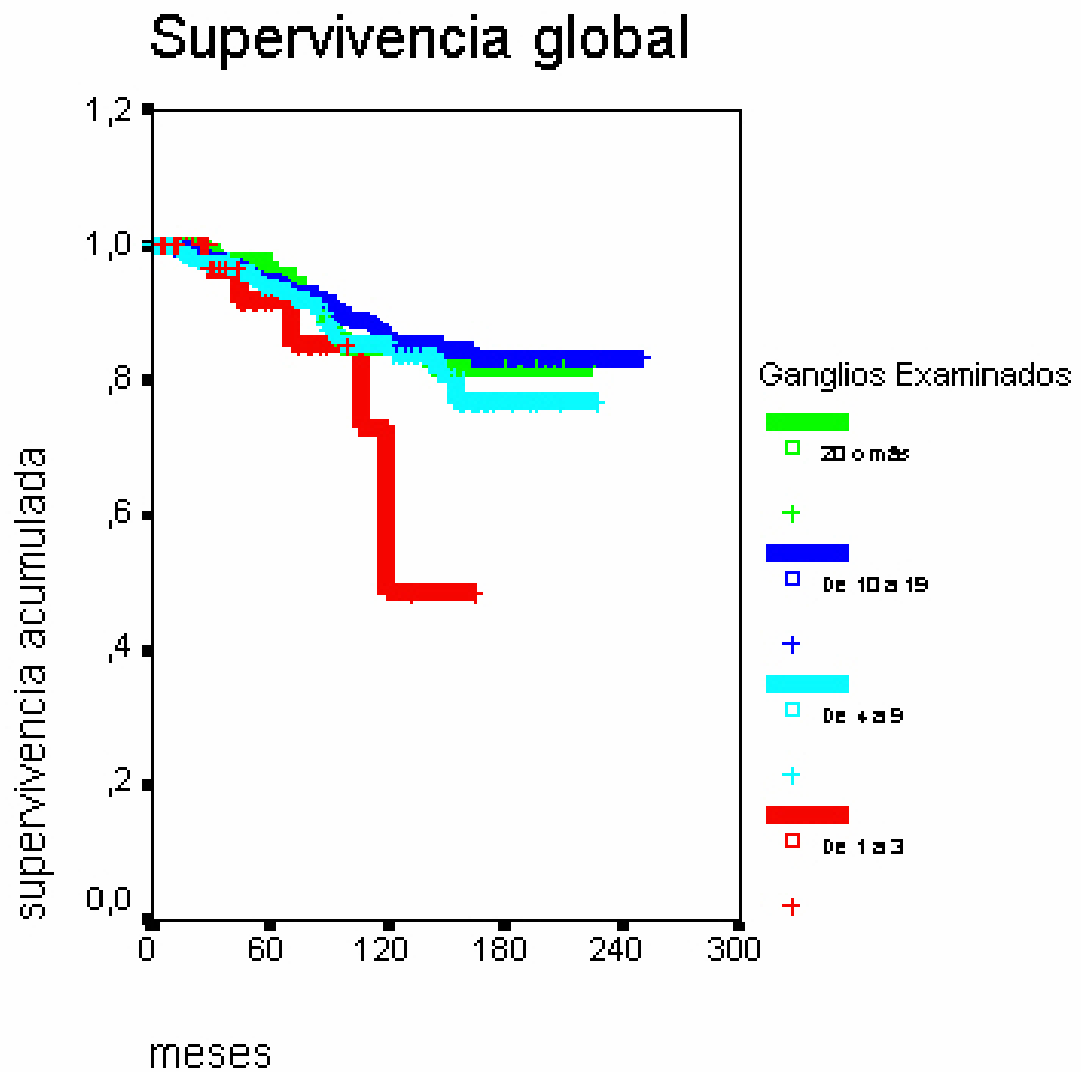
Gráfica 18. Supervivencia global según los receptores de progesterona.

El test de log-Rank encontró diferencias ($p=0.0061$) entre los distintos grupos.

Gráfica 19. Supervivencia global según estado Her-2 neu.

El test de log-Rank no encontró diferencias significativas entre los distintos grupos.

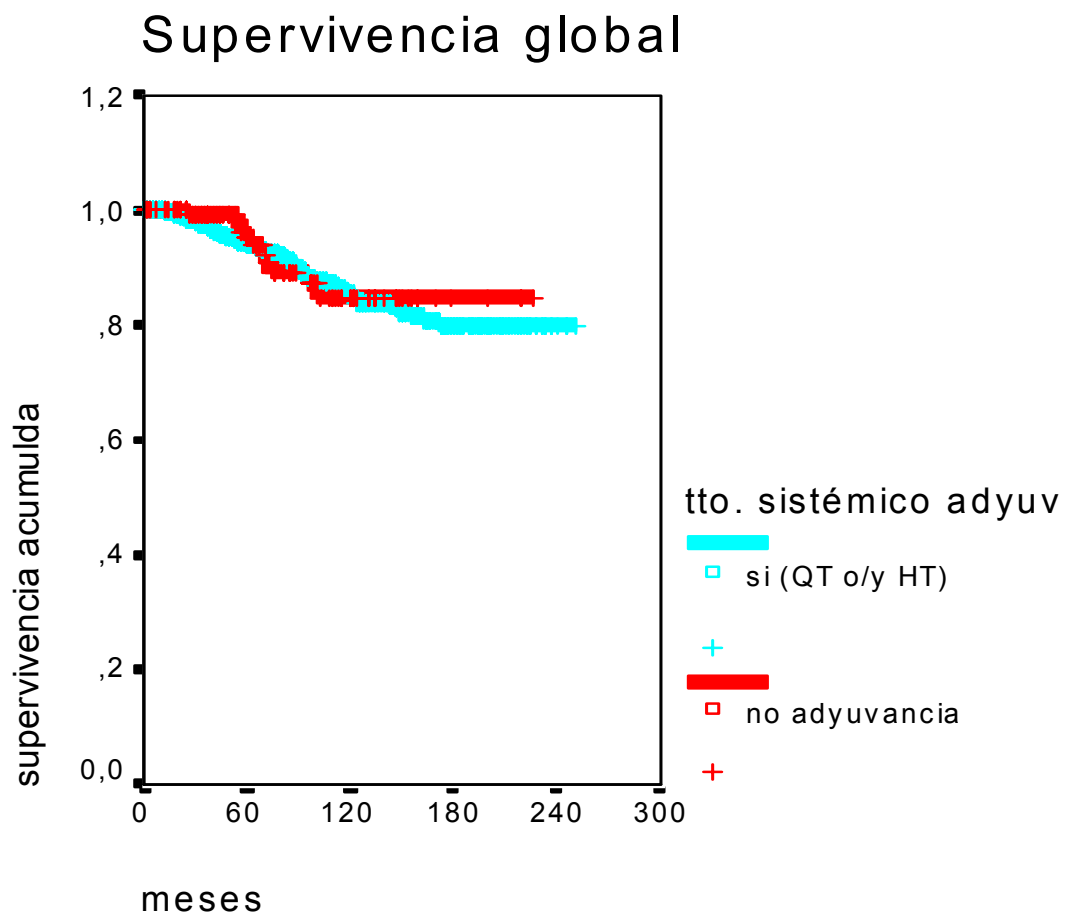
Gráfica 20. Supervivencia global según el número de ganglios examinados.



El test de Log-Rank sólo apreció diferencias significativas entre los siguientes grupos:

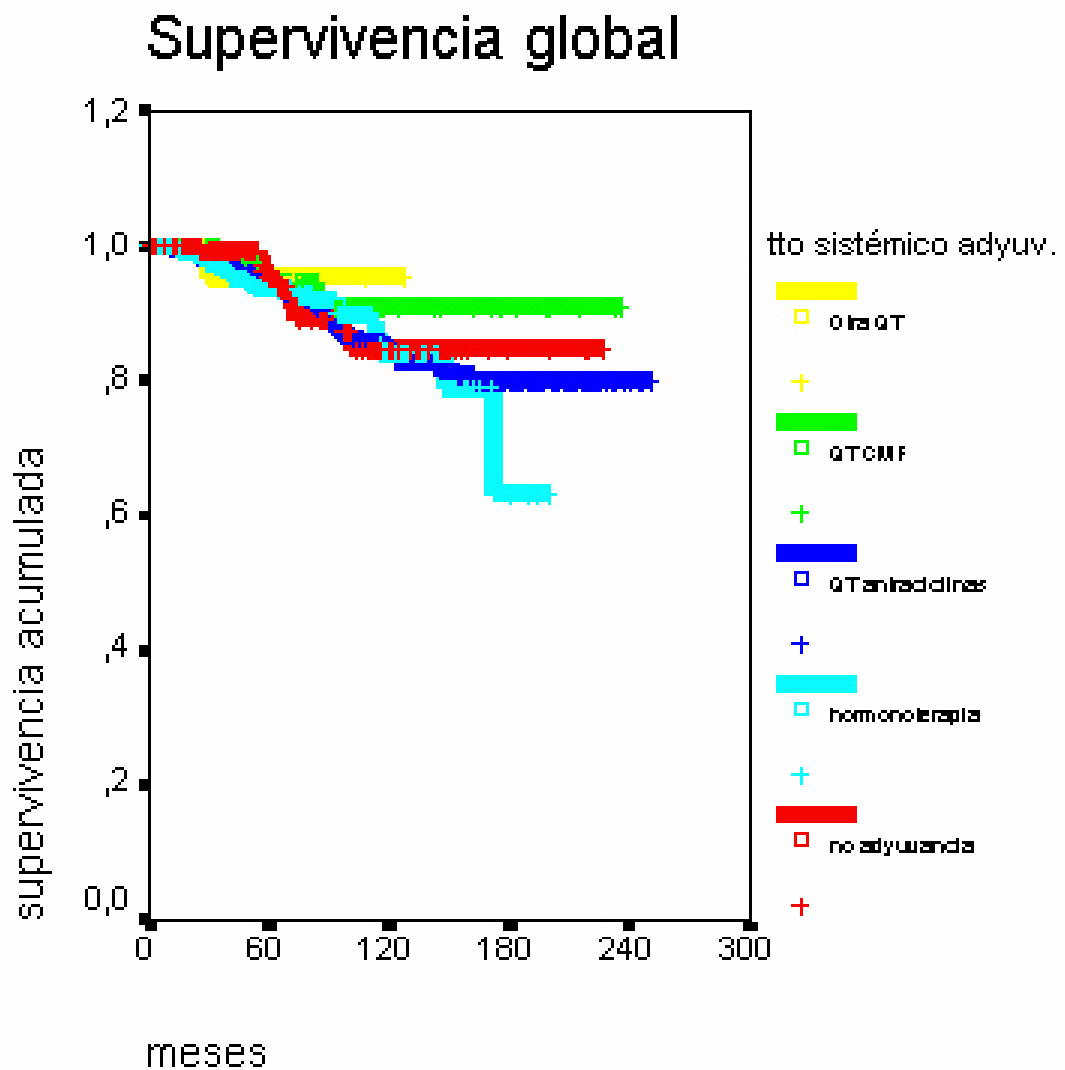
-1 a 3 ganglios examinados y de 10 a 19 ($p=0.039$)

Gráfica 21. Supervivencia global según la administración o no de tratamiento adyuvante sistémico.



El test de log-Rank no encontró diferencias significativas entre los dos grupos.

Gráfica 22. Supervivencia global según el tipo de tratamiento sistémico adyuvante aplicado.



El test de log-Rank no encontró diferencias significativas entre los distintos grupos.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Harris JR, Neuman S. Natural history of breast cancer. En: Harris JR: Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:.
2. Jardines L, Haffty B, Doroshow J, et al. Breast cancer overview: Risk factors, screening, genetic testing and prevention. En: Cancer Management: A multidisciplinary approach. Melville PRR; 2001:.
3. Turner B, Harrold E, Matloff E, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations. J Clin Oncol 1999; 17: 3017-24.
4. Hartmam L, Schaid D, Woods J, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. The New Engl J Med 1999; 340: 77-84.
5. Wood A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. N Enl J Med 2001; 344: 1997-2008.
6. Ravdin P, Siminoff L, Davis G, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 980-91.
7. Burke HB, Henson DE. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. Cancer 1993; 72: 3131-5.
8. Adami HO, Malker B, Meirik O, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer. Cancer 1985; 56: 898-905.

9. De la Rocherfordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-46.
10. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage 1 or 11 breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
11. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differential? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 35-42.
12. Hakama M, Rihimaki H. End results of breast cancer patients in Finland 1953-1968. *Ann Clin Res* 1974; 6: 115-23.
13. Haagensen C. Treatment of curable carcinoma of the breast. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 975-6.
14. Wallgren A, Silfersward C, Hulthom A. Carcinoma of the breast in-women under 30 years of age: a clinical and histopathological study of all cases reported as carcinoma to the Swedish Cancer Registry 1958-1968. *Cancer* 1977; 40: 916-28.
15. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE et al. Pathological prognostic factors in stage 1 (T1N0M0) an stage 11 (T1N1M0) breast carcinoma: A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1239-51.
16. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN et al. Management and survival of female breast cancer: results of national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-24.
17. Lluch A, Azagra P. Cáncer de mama. En: Rodés J, Guardia J. (eds): *Medicina Interna*. Tomo 1. Barcelona: Masson 1997; 3116-9.

18. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
19. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE et al. A long-term follow up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66.
20. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 454-66.
21. Broet P, de la Rocherfordiere A, Scholl SM, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1578-83.
22. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br. J Cancer* 1957; 11: 350-77.
23. Scarff RW, Torioni H. Histological typing of breast tumors. Geneva, WHO, 13, 1968.
24. McGuire WL, Clark GM Prognostic factors and treatment decision in axillary node negative breast cancer. *The New Engl J Med* 1992; 326: 1756-61.
25. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 246.
26. Fisher B, Fisher ER, Redmond C, contributing NSABP investigators. Tumor nuclear grade, estrogen receptor and progesterone receptor: their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7: 147-60.

27. Azagra P. Estudio sobre receptores hormonales, catepsina D y proteína PS2 y su valor pronóstico en cáncer de mama. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia, 1997.
28. Huseby RA, Ownby HE, Frederick J et al. Node-negative breast cancer treated by modified radical mastectomy without adjuvant therapies: variables associated with disease recurrence and survivorship. *J Clin Oncol* 1988; 6: 83-8.
29. Silvestrini R, Daidone MG, Luisi A, et al. Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types un node-negative breast cancer *J Clin Oncol* 1995; 13: 697-704.
30. McGuire WL. Estrogen receptor versus nuclear grade as prognostic factors in axillary node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1071-2.
31. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, et al. Her-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 599-605.
32. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy un women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-6.
33. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1361-70.
34. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of erbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. *J Clin Oncol* 2001; 19: 645-56.

35. Yamauchi H, Stearns V, Hayes D. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2334-56.
36. Rodwley JD. Molecular cytogenetics: Rosetta stone for understanding cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 3816-25.
37. Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A, et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *The New Engl J Med* 1990; 322: 1045-53.
38. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. *The New Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
39. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The New Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
40. McMaters K, Giuliano A, Ross M, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer-not yet the standard of care. *The New Engl J Med* 1998; 339: 990-5.
41. Axelsson C, Henning T, Zedeler M, et al. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1415-8.
42. Sosa J, Diener-West M, Gusev Y, et al. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 140-9.
43. Steele R, Forrest A, Gibson T, et al. The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: A controlled randomized trial. *Br J Surg* 1985; 82: 368-9.

44. Forrest A, Stewart H, Roberts M, et al. Simple mastectomy and axillary node sampling (pectoral node biopsy) in the management of primary breast cancer. *Ann Surg* 1982; 9: 371-8.
45. Recht A, Gray R, Davidson N, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-700.
46. Weir L, Speers C, D'yachkova Y, et al. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1793-9.
47. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimetre or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 112-20.
48. Hack T, Cohen L, Katz J, et al. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 143-9.
49. Du X, Feeman J, Goodwin J. The declining use of axillary dissection in patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 137-44.
50. Bland K, Scott-Connor C, Menck H, et al. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: A National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 586-96.
51. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: A Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 109-16.

52. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
53. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc (B)* 1972; 34: 187-220.
54. Chan A, Pintilie M, Vallis K, et al. Cáncer de mama en mujeres < 35 años. Revisión de 1002 casos de un solo centro. *Ann Oncol (edición española)* 2000; 9: 1523-30.
55. Vicini F, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2736-44.
56. Kroman N, Jensen MB, Wohfahrt J, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *Brit Med J* 2000; 320: 474-8.
57. Arriada R, Lê MG, Guinebretière J-M, et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14: 1617-22.
58. Arriada R, Lê MG, Contesso G, et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1404-13.
59. Kurtz JM, Jacquermier J, Amalric R, et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients?. *J Clin Oncol* 1990; 8: 581-98.
60. Voogd A, Nielsen M, Peterse J, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II

- breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1688-97.
61. Fortin A, Laroche M, Laverdière J, et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 101.
62. Heimann R, Hellman S. Clinical progression of breast cancer malignant behaviour: what to expect and when to expect it. *J Clin Oncol* 2000; 18: 591-9.
63. Bijker N, Peterse J, Duchateau L, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263-71.
64. Daidone MG, Silvestrini R. Prognostic and predictive role of proliferation indices in adjuvant therapy of breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 27-35.
65. Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, et al. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4745-54.
66. Olivotto A, Coldman AJ, Hislop TG, et al. Compliance with practice guidelines for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 216-22.
67. Hermanek P, Hutter R, Sobin L, et al. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86: 2668-2673.
68. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi V. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978; 41: 1170.

69. Parmigiani G, Berry D, Winer E, et al. Is axillary lymph node dissection indicated for early-stage breast cancer? A decision analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1465-73.
70. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567-75.
71. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
72. Goldhirsch A, Gelber R, Yothers G, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 44-51.
73. Loprinzi C, Thomé S. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 972-9.
74. Eifel P, Axelson J, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.
75. Buchholz T, Tucker S, Erwin J, et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2240-6.
76. Salama JK, Heimann R, Lin F et al. Does the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma have prognostic significance? *Cancer* 2005; 103(4): 664-71.

77. Krag DN, Single RM. Breast cancer survival according to number of nodes removed. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1152-9
78. Somner J, Dixon J, Thomas J. Node retrieved in axillary lymph node dissections: recommendations for minimum numbers to be confident about node negative status. *J Clin Pathol* 2004; 57: 845-8.
79. Van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, et al. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 481-9.
80. Mersin H, Yildirim E, Bulut H, et al. The prognostic significance of total lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 132-8.
81. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1973-9.
82. Chia S, Speers C, Bryce C, et al. Ten-years outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1630-7.
83. Colomer R, Viñas G, Beltran M. 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.
84. Goldhirsch, Wood W, Gelber R et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357-65.

85. International consensus meeting on the treatment of primary breast cancer 2005, St. Gallen, Switzerland. *The Breast* 2005; 14: S1-S56.
86. Hébert-Croteau N, Brisson J, Latreille J et al. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3685-93.