

## CÁNCER DE MAMA INVASIVO MENOR DE UN CENTÍMETRO SIN COMPROMISO LINFÁTICO AXILAR (pT1a, b N0 M0)

María Laura Sánchez,\* / \*\*\* Alejandro Javier Di Sibio,\* / \*\*\*\*  
Agustina González Zimmermann,\* Francisco Bernardo Santillán \*\*

---

### RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil anatomopatológico de los tumores y las características del tratamiento recibido en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo (pT1a,b N0 M0), y analizar qué factores de riesgo se asociaban a la aparición de recidivas.

Se analizaron en forma retrospectiva 246 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de carcinomas invasivos de 1 cm o menos, con ganglios linfáticos axilares no comprometidos.

En nuestro trabajo se destaca una alta expresión de receptores hormonales y un bajo porcentaje de invasión linfovascular; una gran proporción fue tratada mediante cirugía conservadora y recibió hormonoterapia. Por otro lado, se les indicó quimioterapia al 14,3% de las pacientes.

Los factores de riesgo asociados a SLE que resultaron estadísticamente significativos fueron: la edad  $\leq 35$  años, la presencia de GH 3 y los receptores hormonales negativos.

Sólo el GH 3 se mantuvo como factor de riesgo independiente para recurrencia y para progresión a enfermedad metastásica.

De las pacientes que recidivaron, el 90% correspondía a tumores T1b, el riesgo de recurrencia se redujo en un 55% en aquellas que fueron tratadas con hormonoterapia, quimioterapia o ambas.

En las pacientes con receptores hormonales positivos tratadas con hormonoterapia no se observó beneficio en la SLE con el agregado de quimioterapia.

### Palabras clave

Tumores menores de 1 cm. Factores de riesgo en tumores T1a,b N0 M0.

### SUMMARY

The objective of this study was to evaluate the anatomopathologic profile of the tumours and the characteristics of the treatment received in patients with invasive breast cancer diagnosis (Pt1a,b NO MO) and to analyse the risk factors associated to the occurrence of relapses.

---

\* Médico de equipo del Dr. Francisco B. Santillán.

\*\* Médico especialista en mastología con actividad clínico-quirúrgica privada en C.A.B.A.

\*\*\* Coordinadora Sección Mastología Ospedyc, Sanatorio San José.

\*\*\*\* Servicio de Ginecología, Sección Mastología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.  
Correo electrónico para la Dra. María Laura Sánchez: sanchezlaura73@hotmail.com

Two hundred forty-eight (248) clinical histories of patients with 1 cm or less invasive carcinoma diagnosis and not compromised axillary lymph nodes were analyzed retrospectively.

In our work the high expression of hormone receptors and the low percentage of lymphovascular invasion is emphasised; a great number were treated with conserving surgery and received hormone therapy. On the other hand chemotherapy was offered as an additional treatment to 14,3% of the patients.

The statistically significant risk factors associated to SLE were: age <35 years, the presence of GH 3 and the negative hormone receptors.

Only GH 3 remained as a risk factor independent of recurrence and of metastatic disease progression.

Of the patients who relapsed, 90% corresponded to T1b tumours, the risk of recurrence decreased in a 55% in the patients treated with hormone therapy, chemotherapy or both.

No benefit was seen in the SLE with the addition of chemotherapy in the patients with positive hormone receptors treated with hormone therapy.

#### **Key words**

Less than 1 cm tumours. Risk factors in T1a,b NO MO tumours.

## **INTRODUCCIÓN**

Desde hace más de 50 años se ha aceptado que cuanto más grande era un carcinoma mamario invasivo, mayor era la probabilidad de que se encuentren afectados los ganglios linfáticos axilares y peor era el pronóstico. Estas conclusiones fueron basadas en que aproximadamente el 80-85% de los cánceres de mama eran detectados en el examen físico y medían más de 2 cm.<sup>1</sup> Pero la proporción de tumores pequeños y con axila negativa ha ido en aumento, en parte por el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, fundamentalmente la mamografía, y en parte por la mayor concientización de las pacientes.<sup>2-4</sup>

De acuerdo con el American Joint Committee on Cancer, los carcinomas mamarios menores de 1 cm se clasifican en pT1a cuando el diámetro mayor es  $\leq 0,5$  cm y en pT1b cuando miden entre 0,6 y 1,0 cm. Dentro de los primeros se incluye el pTmic, que es aquel que mide hasta 0,1 cm en su diámetro mayor.<sup>5</sup>

Las pacientes con cáncer de mama sin compromiso axilar tienen habitualmente buen pronóstico; sin embargo, aproximadamente 20% al

30% de ellas tendrá una recurrencia y morirá.<sup>6</sup> La terapia sistémica adyuvante ha sido recomendada en un principio a todas las pacientes con axila positiva porque disminuía las tasas de recurrencia y luego se amplió su indicación a algunas de las mujeres que presentaban axila negativa.<sup>7-10</sup>

Los resultados publicados en las pacientes con tumores pT1a,b NO MO son excelentes, con una supervivencia libre de enfermedad a 10 años de 88%, una mortalidad de 4% y el 75% de las pacientes libres de enfermedad a los 30 años. El tratamiento estándar de estas pacientes ha sido la cirugía seguida o no de radioterapia sin quimioterapia adyuvante. Pero este grupo de mujeres no está exento de la aparición de una recurrencia o incluso la muerte.<sup>11,12</sup>

Si bien existen varias guías con recomendaciones para seleccionar a aquellas pacientes sin compromiso axilar que se beneficiarían del tratamiento adyuvante, basadas en el tamaño, el grado histológico, la edad y el estatus de los receptores hormonales, no hay consenso general acerca de la magnitud del beneficio de tratar a las pacientes con tumores pT1a,b NO MO con quimioterapia adyuvante con relación a su toxi-

	Toda la serie n (%)	pT1mic n (%)	pT1a n (%)	pT1b n (%)
Total	246 (100,0)	9 (3,7)	59 (24,0)	178 (72,3)
≤35 años	10 (4,1)	1 (10,0)	2 (20,0)	7 (70,0)
<b>Histología</b>				
Ductal invasivo	186 (75,6)	8 (4,3)	45 (24,2)	133 (71,5)
Lobulillar invasivo	40 (16,3)	1 (2,5)	6 (15,0)	33 (82,5)
Otros invasivos	20 (8,1)	–	8 (40,0)	12 (60,0)
Grado histológico 3	62 (26,5)	3 (4,8)	15 (24,2)	44 (71,0)
Grado nuclear 3	49 (20,3)	2 (4,1)	11 (22,4)	36 (73,5)
Índice mitótico	13 (5,6)	–	2 (15,4)	11 (84,6)
Invasión linfovascular	15 (6,1)	–	–	15 (100,0)
Receptor de estrógeno positivo	202 (86,7)	7 (3,5)	52 (25,7)	148 (70,8)
Receptor de progesterona positivo	195 (83,7)	7 (3,6)	49 (25,1)	139 (71,3)
HER-2/neu +++	8 (10,8)	–	1 (12,5)	7 (87,5)

**Tabla I.** Características biológicas de las pacientes.

idad.<sup>13-18</sup> Varios factores de riesgo han sido propuestos para intentar identificar a aquellas mujeres que se beneficien con el uso de tratamientos sistémicos.

El alto grado histológico y la invasión linfovascular son dos factores que han sido señalados en algunas publicaciones como marcadores de recurrencia en estas pacientes.<sup>19,20</sup> También se han asociado a mayor probabilidad de recidiva a las pacientes con tumores pT1b.<sup>21</sup> Otros autores han reportado que las mujeres menores de 35 años y aquellas con tumores con un alto porcentaje de ki-67 tienen peor pronóstico.<sup>22,23</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil anatomopatológico de los tumores y las características del tratamiento recibido en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo ≤1 cm con axila no comprometida (pT1a,b N0 M0), y analizar qué factores de riesgo se asociaban a la aparición de recidivas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron en forma retrospectiva 1.219 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas por el Dr. Francisco Santillán en su consultorio privado, desde enero de 1989 hasta diciembre de 2008. Se excluyeron 412 pacientes por tener un seguimiento in-

ferior a 24 meses, diagnóstico de carcinoma in situ y haber consultado por recidiva local o a distancia. De las 807 restantes, fueron incluidas para el análisis retrospectivo 246 mujeres que presentaban carcinomas invasivos de 1 cm o menos con ganglios linfáticos axilares no comprometidos en el estudio anatomopatológico (pT1a,b N0 M0). Se estudiaron las siguientes variables: edad, tipo histológico, tamaño tumoral, grado histológico (GH), grado nuclear (GN), índice mitótico (IM), invasión linfovascular (ILV), receptores hormonales (RH: receptor de estrógeno RE y receptor de progesterona RP), HER-2/neu, tratamiento quirúrgico, radiante y adyuvante sistémico, y supervivencia libre de enfermedad (SLE). En cuanto a la supervivencia global los datos no son significativos debido a los pocos eventos ocurridos. El marcador de proliferación ki-67 no fue analizado, dado que fue realizado en pocas pacientes con relación al período en estudio, y también a que era un dato faltante en algunas de las historias clínicas. La clasificación del tamaño tumoral se realizó de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC/UICC, 6ª versión, año 2003.<sup>5</sup> El GH, GN e IM, fueron divididos en alto grado (3) y bajo grado (1 y 2). Para el análisis multivariado y para los subanálisis que incluían a más de un factor de riesgo, se consideraron sólo a aquellas pacientes

	Toda la serie n (%)	pT1mic n (%)	pT1a n (%)	pT1b n (%)
Mastectomía	29 (11,8)	3 (33,3)	8 (13,6)	18 (10,1)
Radioterapia	212 (86,2)	6 (66,7)	49 (83,1)	157 (88,2)
Hormonoterapia	201 (83,8)	7 (77,8)	51 (87,9)	143 (82,7)
Quimioterapia	27 (14,3)	1 (12,5)	5 (11,6)	21 (15,2)
Observación	24 (12,9)	2 (25,0)	4 (9,5)	18 (13,3)

Tabla II. Características del tratamiento.

que contaban con todos los datos en estudio, considerándose a los demás como datos censurados.

El análisis estadístico fue realizado con el programa Statistix 7.0. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon o chi cuadrado, según correspondiera. Los riesgos relativos estimados fueron expresados como *hazard ratio* (HR). Para analizar el efecto de cada variable en la recidiva se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox, primero en un análisis de regresión univariado y luego ajustando las variables paso a paso en modelos de regresión multivariado. Los gráficos de super-

vivencia fueron realizados con el método de Kaplan-Meier y evaluados con la prueba de log-rank. Se informaron los IC 95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Entre enero de 1989 y diciembre de 2008 fueron reclutadas 246 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo pT1a,b NO M0. Entre las 246 pacientes analizadas, 9 casos tenían tumores clasificados como pTmic (3,7%), 59 casos como pT1a (24%) y 178 casos co-

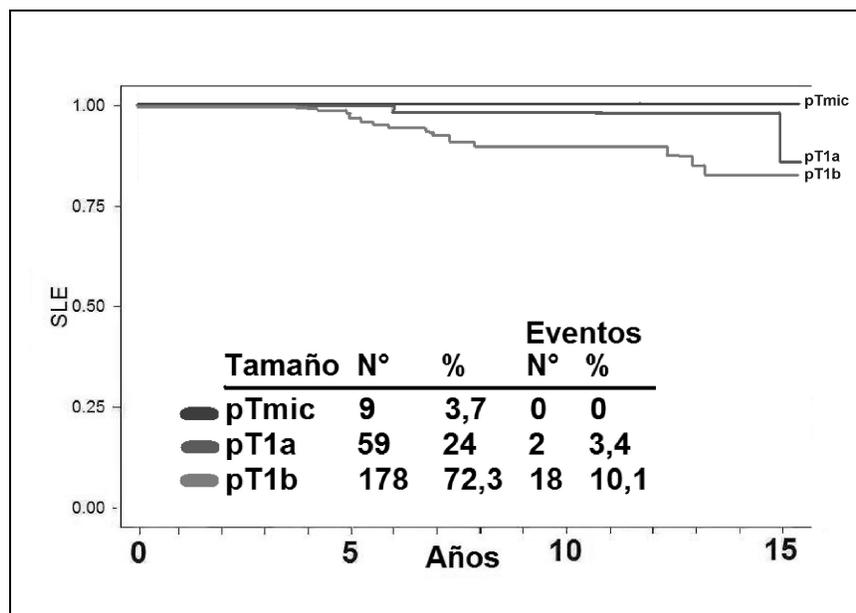


Figura 1. Eventos y supervivencia libre de enfermedad según tamaño tumoral. (pTmic vs. pT1a vs. pT1b;  $p=0,227$  y pTmic-pT1a vs. pT1b;  $p=0,098$ ).

	Pacientes n	Eventos n (%)	SLE a 5 años % (IC 95%)	SLE a 10 años % (IC 95%)	p log-rank
pT					
1a	68	2 (2,9)	100	98 (89-99)	
1b	178	18 (10,1)	96 (91-98)	88 (79-93)	0 ,098
Edad					
≥36 años	236	17 (7,2)	97 (94-99)	91 (84-95)	
≤35 años	10	3 (30,0)	87 (55-97)	75 (43-92)	0 ,023
Grado histológico					
1-2	172	10 (5,8)	97 (92-99)	93 (86-97)	
3	62	8 (12,9)	97 (88-99)	83 (65-94)	0 ,049
Invasión linfocascular					
Ausente	231	18 (7,8)	97 (93-99)	91 (85-95)	
Presente	15	2 (13,3)	100	83 (47-97)	0 ,653
Receptor de estrógeno					
Positivo	202	10 (5,0)	99 (97-100)	95 (88-97)	
Negativo	31	5 (16,1)	93 (77-98)	86 (61-95)	0 ,046
Receptor de progesterona					
Positivo	195	9 (4,6)	99 (97-100)	95 (89-98)	
Negativo	38	6 (15,8)	94 (81-98)	85 (63-95)	0 ,019
HER-2/neu					
0-2 +	66	2 (3,0)	93 (72-99)	80 (47-95)	
3 +++	8	1 (12,5)	100	80 (42-96)	0 ,290
SLE: Supervivencia libre de enfermedad.					

**Tabla III.** Supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años.

mo pT1b (72,3%). El tamaño promedio fue de 7,1 mm y la mediana de 8,0 mm. El tiempo medio de seguimiento fue 8,1 años (mediana de 7,3 años y rango de 2,0-19,8). Las características biológicas se presentan en la Tabla I, destacándose una alta expresión de receptores hormonales y un bajo porcentaje de invasión linfocascular (ausente en los 9 casos de tumores pTmic y en los 59 casos de pT1a, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos). Las características del tratamiento se muestran en la Tabla II, observándose que una gran proporción de pacientes fueron tratadas mediante cirugía conservadora y habían recibido hormonoterapia. Por otro lado, se les indicó quimioterapia al 14,3% de las pacientes.

En toda la serie recidivaron 20 pacientes, 2 casos en pT1a y 18 casos en pT1b, con un porcentaje de 8,1% (IC 95%: 5,2-12,5) (Fi-

gura 1). Recidivaron localmente 10 pacientes (4,1%) y a distancia 14 pacientes (5,7%). El riesgo anual de recidiva fue 1,01% y el riesgo anual de recidiva a distancia fue 0,7%. La supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años fue 97% (IC 95%: 93-98) y 91% (IC 95%: 84-95), respectivamente. No se produjeron episodios de recidiva durante los dos primeros años del seguimiento. Se registraron 4 eventos antes de los 5 años (20%), 11 eventos entre los 5 y 10 años (55%) y 5 eventos luego de los 10 años (25%). Fallecieron 6 pacientes, 4 casos en pT1a y 1 caso en pT1b, con un porcentaje de 2% (IC 95%: 0,7-4,7). La supervivencia global a 10 años fue 96% (IC 95%: 91-99).

Dentro del grupo de pacientes que fueron tratadas mediante cirugía conservadora, 15 mujeres (6,9%) no realizaron tratamiento radiante debido a comorbilidades asociadas o por de-

	Pacientes n	Eventos n (%)	SL MTS 5 años % (IC 95%)	SL MTS 10 años % (IC 95%)	p log-rank
pT					
1a	68	2 (2,9)	100	98 (89-100)	
1b	178	12 (6,7)	99 (97-100)	90 (82-95)	0 ,250
Edad					
≥36 años	236	14 (5,9)	99 (97-100)	92 (85-96)	
≤35 años	10	–	100	100	0 ,350
Grado histológico					
1-2	172	6 (3,5)	99 (97-100)	96 (89-98)	
3	62	7 (11,3)	100	84 (66-93)	0 ,012
Invasión linfovascular					
Ausente	231	13 (5,6)	99 (97-99)	93 (87-97)	
Presente	15	1 (6,7)	100	83 (47-97)	0 ,977
Receptor de estrógeno					
Positivo	202	8 (4,0)	99 (97-100)	95 (89-98)	
Negativo	31	3 (9,7)	100	89 (64-97)	0 ,235
Receptor de progesterona					
Positivo	195	8 (4,1)	99 (97-100)	95 (89-98)	
Negativo	38	3 (7,9)	100	90 (70-98)	0 ,370
HER-2/neu					
0-2 +	66	1 (1,5)	100	88 (55-97)	
3 +++	8	–	100	100	0 ,706
SL MTS: Supervivencia libre de metástasis.					

**Tabla IV.** Supervivencia libre de enfermedad a distancia a los 5 y 10 años.

cisión propia. Este grupo fue seguido en promedio 8,3 años (mediana de 7,8 años y rango 7,8-18,7) y presentó un episodio de recidiva local (a los 46 meses).

En la Tabla III se muestra la supervivencia libre de enfermedad (local y a distancia) a 5 y 10 años, según cada uno de los factores de riesgo analizados y el valor correspondiente de p (prueba de logrank) y en la Tabla IV los mismos datos pero con relación a la supervivencia libre de enfermedad a distancia. Los resultados relativos al HER-2/neu deben ser interpretados muy cuidadosamente, ya que dicha determinación sólo fue hecha en el 30% de las pacientes en estudio.

En el análisis univariado de los factores de riesgo asociados a SLE resultaron estadísticamente significativos: la edad ≤35 años, la presencia de GH 3, el RE negativo y el RP nega-

tivo. La SLE a 10 años fue 75% en las pacientes ≤35 años *versus* 91% en las ≥36 años ( $p=0,023$ ); y fue 83% en las que tenían tumores GH 3 *versus* 93% en aquellas con tumores GH 1-2 ( $p=0,049$ ). En las pacientes con RE negativos, la SLE a 10 años fue 86% *vs.* 95% en las que tenían RE positivo ( $p=0,046$ ), y la SLE a 10 años en las pacientes con RP negativo fue 85% *vs.* 95% en las que tenían tumores RP positivo ( $p=0,019$ ) (Figura 2). Aunque no resultó estadísticamente significativo, las pacientes con tumores pT1b tuvieron mayor tendencia a recaer en comparación con las que presentaban tumores pT1a ( $p=0,098$ ).

En el subanálisis univariado de los factores de riesgo asociados a la presencia de recidiva a distancia, sólo el GH 3 resultó estadísticamente significativo, con una supervivencia libre de metástasis a 10 años de 84% en las pacientes con

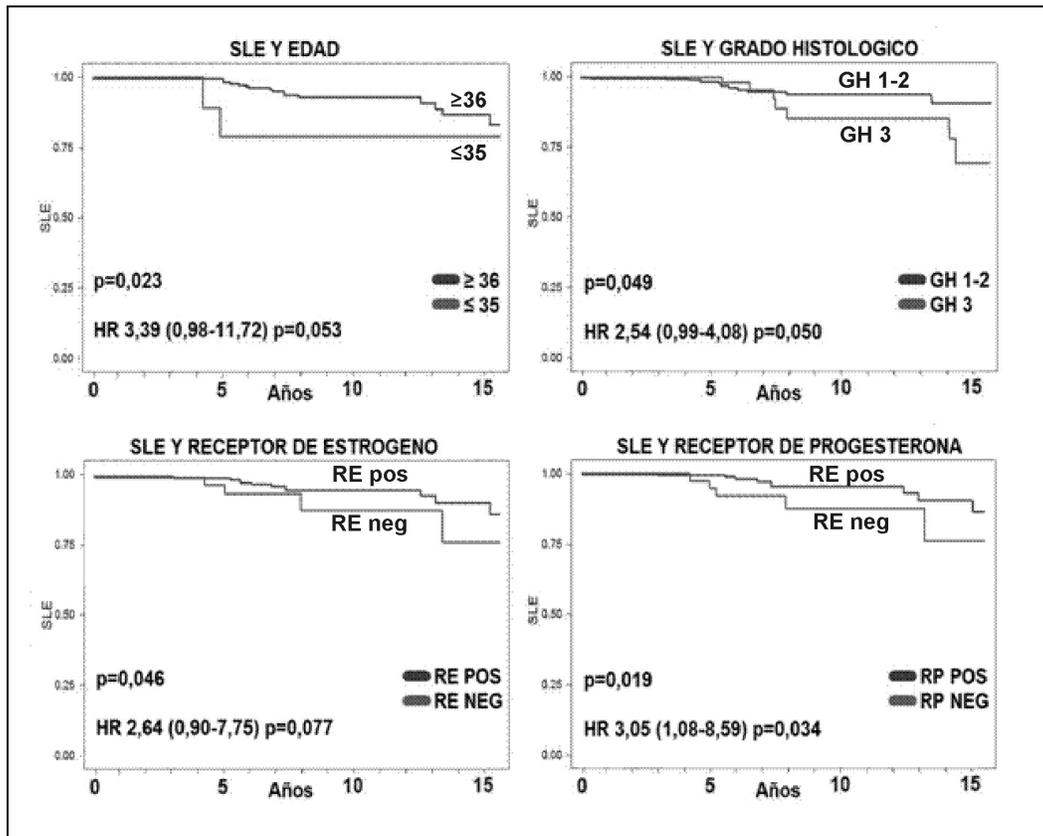


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad según edad, grado histológico y receptores hormonales.

tumores GH 3 versus 96% en aquellas con tumores GH 1-2 ( $p=0,012$ ).

En el análisis multivariado, ajustando las variables paso a paso, sólo el GH 3 se mantuvo como factor de riesgo independiente para recurrencia (ya sea local o a distancia), en las pacientes con tumores pT1a,b N0 M0, con un HR de 3,84 (1,23-11,54;  $p=0,0164$ ). En el subanálisis de la progresión a enfermedad metastásica, también el GH 3 fue un factor de riesgo independiente, con un HR de 4,86 (1,35-17,42;  $p=0,015$ ) (Tabla V).

Del total de las pacientes que recidivaron, el 90% correspondía a tumores pT1b. Al evaluar el riesgo de recurrencia entre estas pacientes, observamos que se redujo en un 55% en aquellas con tumores pT1b que fueron tratadas con hor-

monoterapia, quimioterapia o ambas, con respecto a las mujeres con tumores pT1b que no recibieron tratamientos adyuvantes, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,149$ ) (Figura 3).

Al evaluar sólo a las pacientes con receptores hormonales positivos tratadas con hormonoterapia no se observó beneficio en la SLE con el agregado de quimioterapia ( $p=0,424$ ), con una SLE a 10 años para las tratadas sólo con hormonoterapia de 94% vs. 93% en las que recibieron ambos tratamientos.

Entre las 26 pacientes con tumores con receptores hormonales negativos, 18 casos no recibieron quimioterapia (6 casos eran tumores pT1a y 12 pT1b). No se observaron recidivas en las 6 pacientes que tenían tumores pT1a, mien-

Factor de riesgo	Hazard ratio (IC 95%)	Valor p
Recidiva local y a distancia		
Grado histológico (3 vs. 1-2)	3,84 (1,23-11,54)	0,016
Receptor de progesterona (negativo vs. positivo)	2,41 (0,24-7,90)	0,148
Edad ( $\leq 35$ años vs. $\geq 36$ años)	2,63 (0,32-21,33)	0,366
Recidiva a distancia		
Grado histológico (3 vs. 1-2)	4,86 (1,35-17,42)	0,015

**Tabla V.** Análisis multivariado para recidiva y para metástasis.

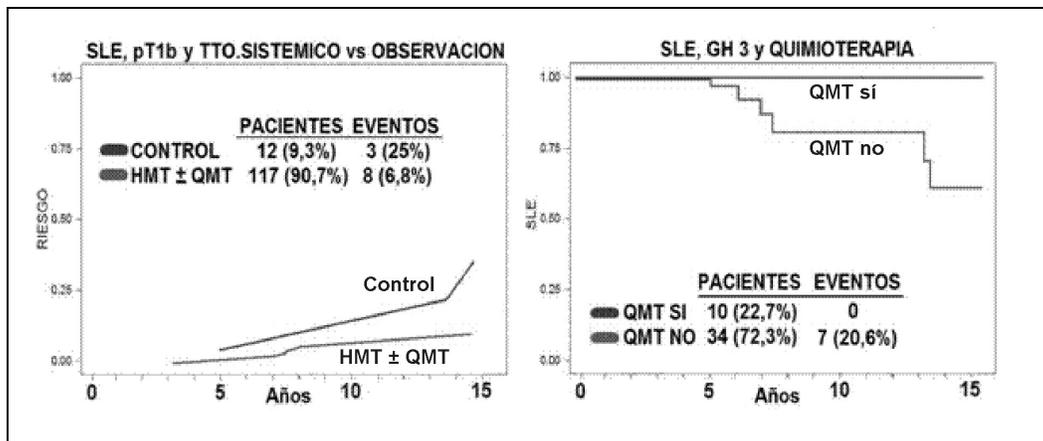
tras que se registraron 3 episodios entre las 12 pacientes que tenían tumores pT1b (aunque esta diferencia no fue de significación estadística). Las pacientes con receptores hormonales negativos y GH 3 tuvieron una tasa de recurrencia de 25% vs. 6,3% en aquellas con RH positivos y GH 1-2.

Se analizaron los episodios de recidivas entre las pacientes que tenían tumores GH 3, según hubieran recibido quimioterapia o no. En ambos grupos el porcentaje de pacientes con tumores RE positivos era estadísticamente similar. Entre las 10 pacientes con tumores GH 3 que recibieron quimioterapia, no se observaron recurrencias, mientras que entre las 34 mujeres con tumores GH 3 que no recibieron quimioterapia se produjeron 7 recurrencias (Figura 3).

Analizamos 30 pacientes de más de 70 años con tumores pT1a,b N0 M0. Tenían casi 90% de receptores hormonales positivos, 6% de invasión linfovascular y 70% de grados histológicos 1-2. Recibió quimioterapia el 5% de ellas y hormonoterapia el 90%, y tuvieron un episodio de recidiva local (3,33%).

## DISCUSIÓN

Coincidiendo con la bibliografía publicada, hemos observado en nuestra serie que los tumores pT1a,b N0 M0 presentan características anatomopatológicas claramente favorables<sup>24</sup> y muy buen pronóstico, similar a lo observado por otros autores,<sup>22,25-27</sup> pero estas pacientes no se encuentran eximidas de sufrir una recaída.<sup>11,12</sup>



**Figura 3.** Izquierda: Riesgo acumulado de recurrencia en pacientes con tumores pT1b que recibieron tratamiento sistémico (hormonoterapia  $\pm$  quimioterapia) versus aquellas que no lo recibieron. Derecha: Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores GH 3 que recibieron quimioterapia versus aquellas que no lo recibieron.

Aunque la terapia adyuvante sistémica ha demostrado mejorar la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama sin compromiso axilar, su indicación en forma rutinaria no es recomendada, en especial en las pacientes con tumores pT1a,b N0 M0. Hemos estudiado distintos factores de riesgo en búsqueda de aquellos que se asocien a mayores tasas de recurrencia, observando significativamente menor SLE a 10 años en las pacientes menores de 35 años, con tumores RE negativo, RP negativo y GH 3, similar a publicado en otros estudios.<sup>15</sup> Pero sólo el GH 3 luego del análisis multivariado demostró ser un factor de riesgo independiente para recidiva.

Al revisar el material publicado encontramos importantes diferencias en los diseños de los estudios, en las técnicas de evaluación de cada variable analizada y en los puntos de corte considerados (como por ejemplo, en la edad) que hacen que en muchas ocasiones no puedan ser comparados.

Hemos observado, al igual Hanrahan y col.,<sup>28</sup> que la edad  $\leq 35$  años fue un factor de riesgo para recurrencia, pero no en forma independiente del resto de los factores en estudio. Hay autores que sostienen que el efecto de la edad es independiente, como Kwon, Theriault y col.,<sup>26,29</sup> pero otros no han podido demostrar esta asociación, concluyendo que el efecto es debido a las características biológicas más desfavorables que presentan las pacientes jóvenes.<sup>16,23</sup>

En nuestra serie, la presencia de receptores hormonales negativos, más aún el de progesterona, se ha asociado a peor pronóstico. Algunas publicaciones confirman nuestro hallazgo<sup>15,30,31</sup> y otras lo niegan, o describen que este efecto está vinculado a otros factores de riesgo adversos presentes en estas pacientes.<sup>23,25,32,33</sup>

Si bien algunos autores, como Colleoni, Garassino y col. no han encontrado asociación entre GH 3 y recurrencia,<sup>23,25</sup> la mayoría sí la ha observado, e incluso muchos también han descrito, al igual que nuestro grupo de trabajo,

que su efecto es independiente de los demás factores de riesgo, como Attiqa, Fisher, Lee, Leitner, Reed y col.,<sup>15,16,20,30,31,33</sup> La evaluación del grado histológico ha sido criticada como factor de riesgo por la variabilidad entre patólogos. Bilik y col. encontraron una discrepancia entre los médicos que analizaban los preparados de casi el 39%, pero observaron que a pesar de estas diferencias los tumores GH 3 se asocian igualmente a peor pronóstico.<sup>34</sup>

Al igual que en la mayoría de los reportes, no hemos encontrado diferencias en el riesgo de recidiva al separar a los tumores en pT1a y pT1b,<sup>16,20,25</sup> aunque otros autores, como Attiqa y col. sostienen lo contrario.<sup>31</sup> También existen estudios que mencionan otros factores de riesgo, como el GN 3 y la presencia de invasión linfocelular,<sup>15,20,34,35</sup> aunque esto es refutado por otros.<sup>25,36</sup>

En este trabajo no ha sido posible evaluar el efecto como factor de riesgo del Ki-67 y del HER-2/neu, debido a que este dato se encontraba presente en una pequeña proporción de las pacientes evaluadas, lo que impedía sacar conclusiones valederas, pero ambos han sido analizados por otros autores. Colleoni y col. observaron que el Ki-67 era un factor de riesgo independiente para recidiva y que las pacientes con Ki-67  $\geq 20\%$  tuvieron un riesgo 12,9 veces mayor de recurrir que aquellas mujeres con Ki-67  $< 20\%$ .<sup>23</sup> Pero Attiqa, Colozza y col. a pesar de haber observado también que el Ki-67 se asociaba a peores resultados, remarcan que debido a las dificultades técnicas y a las variaciones en su medición, puede no ser tan útil y no debería ser considerado un factor de riesgo estándar.<sup>31,37</sup>

Respecto del HER-2/neu, si bien algunos estudios no han observado una correlación significativa entre su sobreexpresión y el riesgo de recurrencia,<sup>26,29</sup> la mayoría de las series y de las guías de tratamiento lo señalan como un factor de riesgo asociado a peores resultados, aun en este grupo de pacientes, recomendando el trata-

miento con trastuzumab en las pacientes con tumores pT1b N0 HER-2/neu positivo.<sup>18,27,38</sup> En la 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference ante la pregunta de si trastuzumab por un año y quimioterapia eran el tratamiento adyuvante estándar en los cánceres pT1b N0 M0 HER-2/neu positivo, el 79% del panel de expertos respondió afirmativamente.<sup>39</sup>

Existen varias guías sobre el tratamiento del cáncer de mama, pero las recomendaciones terapéuticas respecto de los tumores pT1a,b N0 M0 no son las mismas en todas ellas. En la guía del NCI se considera a los tumores de menos de 1 cm de bajo riesgo y recomienda hormonoterapia entre las pacientes que tienen receptores hormonales positivos, sin hacer especificaciones sobre la quimioterapia. Sin embargo, el NCCN divide a los tumores menores de 1 cm, según si son pT1a o pT1b, y no recomienda tratamiento de quimioterapia en pT1a, pero aconseja considerar la hormonoterapia si son RH positivos. Mientras que en los tumores pT1b recomienda hormonoterapia y/o quimioterapia y/o trastuzumab, según el estatus de los RH y el resultado de pruebas genéticas. Por otro lado, el panel de expertos de St. Gallen 2011 recomienda en algunas ocasiones pautas terapéuticas diferentes, por lo que el tratamiento de estas pacientes es aún controversial.<sup>18,39,40</sup>

No observamos diferencias estadísticamente significativas en la aparición de recurrencias locales o a distancia, al dividir a las pacientes entre las que habían sido sometidas a mastectomía o a cirugía conservadora. De las pacientes que fueron tratadas mediante cirugía conservadora, 15 casos no recibieron radioterapia y se registró una recidiva local (6,7%) y ninguna muerte en ellas. Este grupo de pacientes tenían un promedio de edad de 74,6 años y tumores con altos porcentajes de receptores hormonales positivos y grados histológicos 1-2, con bajos índices de invasión linfovascular. Si bien la recomendación en las pacientes con tumores de menos de 1 cm tratadas con cirugía conservadora es completar

el tratamiento con radioterapia,<sup>41</sup> consideramos posible que existan algunos subgrupos de pacientes que puedan prescindir de ella.

Con relación a las pacientes mayores de 70 años, existen datos limitados en la bibliografía como para hacer recomendaciones firmes sobre el tratamiento quimioterápico,<sup>42</sup> pero hemos visto en nuestro trabajo que presentaron un muy bajo índice de recidiva tratadas casi exclusivamente con hormonoterapia.

En nuestra serie no registramos recurrencias entre las pacientes con tumores pTmic, independientemente del perfil biológico y de los tratamientos implementados en ellas (fueron 9 casos con un seguimiento medio de 8,4 años y sólo una paciente recibió quimioterapia). Este excelente pronóstico también es observado por Núñez De Pierro, Kwon, Colleoni y col.<sup>26,29,42</sup>

Las pacientes con tumores pT1b mostraron mayor probabilidad de recaer que las que tenían tumores pT1a, coincidiendo estos resultados con los observados por Chia y col. en un grupo de mujeres que sólo fueron tratadas mediante cirugía con o sin radioterapia, luego de un seguimiento promedio de 10,4 años.<sup>19</sup> Nosotros observamos que este riesgo aumentado en las pacientes con tumores pT1b era menor (aunque no estadísticamente significativo) cuando recibieron algún tratamiento adyuvante. Fisher y col. demostraron la reducción de los episodios de recidivas en las pacientes con tumores de cualquier tamaño con axila no comprometida, que habían sido tratadas con tamoxifeno *versus* placebo.<sup>43</sup> Llamativamente, Livi y col. observaron que el tamoxifeno no mejoró la SLE en pacientes con tumores pT1a,b N0 y no lo aconsejan.<sup>32</sup>

No observamos mayor SLE en las pacientes con RH positivos, si a la hormonoterapia se le agregaba quimioterapia. A diferencia nuestra, Fisher y col. describen una reducción del riesgo de eventos de 46% en las pacientes con RH positivos que recibieron quimioterapia más hormonoterapia. Esta diferencia encontrada por Fisher

en su publicación tampoco llega a ser estadísticamente significativa, pero muestra una tendencia muy marcada (con un valor de  $p=0,07$  que es muy próximo a la significación y muy inferior con respecto al valor de  $p=0,42$  que obtuvimos nosotros).<sup>22</sup> Debido a esto, creemos que este es un escenario que requiere de más investigaciones.

Observamos al igual que en otras publicaciones, que la presencia de RH negativos estaba fuertemente asociada a la decisión de indicar quimioterapia.<sup>24</sup> En nuestra serie recibieron quimioterapia el 12% de las pacientes con RH positivos y el 31% de las que tenían RH negativos. El 69% restante de las pacientes con RH negativos sólo fue controlado y presentaron recidivas únicamente las que tenían tumores pT1b RH negativos, sin ningún caso entre los tumores pT1a RH negativos. Las guías del NCCN no recomiendan el uso de quimioterapia en mujeres con tumores pT1a.<sup>18</sup> Hemos observado que las pacientes con RH negativos y GH 3 tuvieron una tasa de recurrencia superior (25,0% vs. 6,3%) a aquellas con RH negativos y GH 1-2, lo que sugiere que sería aconsejable analizar en futuros estudios la combinación de factores de riesgo para poder determinar el riesgo de recidiva quizás en forma más precisa.

Al evaluar las recurrencias entre las pacientes con tumores GH 3 según si habían recibido quimioterapia o no, observamos que ninguna de las tratadas había recurrido, mientras que el 20,6% de las no tratadas recidivó. Si bien el número de pacientes con tumores GH 3 que hemos analizado es muy bajo, para sacar conclusiones respecto a la recomendación de indicar o no quimioterapia en ellas, éste es un dato muy interesante, más teniendo en cuenta que en nuestra serie el GH 3 era el factor de riesgo que se asociaba a mayor posibilidad de recurrencia. Chia y col. también observaron más recidivas entre las pacientes con tumores GH 3 que no recibieron quimioterapia.<sup>19</sup> En el 12° Consenso de St. Gallen, el 76% del panel de expertos opi-

nó que la presencia de GH 3 era un factor argumental para la inclusión de la quimioterapia,<sup>39</sup> considerando a estas pacientes de alto riesgo; y Hanrahan y col. aconsejan el uso de quimioterapia en las pacientes pT1a,b GH 3.<sup>28</sup> A su vez, Gori y col.<sup>24</sup> observaron que el GH 3 estaba asociado estrechamente a la indicación de quimioterapia por parte de los oncólogos, pero algunas guías no consideran el grado histológico para la selección de quimioterapia en pacientes con tumores pT1a,b.<sup>18,40</sup>

## CONCLUSIONES

Las pacientes con tumores menores de 1 cm y sin compromiso axilar presentaron muy buen pronóstico. Los factores de riesgo estadísticamente significativos involucrados en la aparición de una recidiva fueron la edad  $\leq 35$  años, estatus de los receptores hormonales negativos y el grado histológico 3. El GH 3 resultó además ser un factor de riesgo independiente luego del análisis multivariado. Las pacientes con tumores pT1b demostraron mayor tendencia a recidivar en comparación con las pT1a, y este riesgo disminuyó cuando recibieron algún tratamiento adyuvante.

Existen subgrupos de pacientes con tumores pT1a,b N0 M0 que presentaron una frecuencia de recidiva muy baja, como las pacientes pTmic y las mayores de 70 años, donde la quimioterapia probablemente podría ser evitada. También las pacientes con tumores pT1a, en especial aquellas con grado histológico 1-2, han demostrado bajos índices de recurrencia al ser tratadas sólo con hormonoterapia.

Por otro lado, las pacientes con tumores grado histológico 3 han tenido peores resultados, más aún si eran pT1b o tenían receptores hormonales negativos. Estas pacientes mostraron menores tasas de recurrencia al ser tratadas con quimioterapia. Existe aún gran controversia acerca de cuál es el mejor tratamiento adyuvante en las pacientes con tumores menores de

1 cm sin compromiso axilar, en particular en determinados subgrupos, por lo que creemos necesaria la realización de futuros trabajos que incluyan más pacientes y analicen otros factores de riesgo y el efecto combinado de ellos, para poder seleccionar la terapéutica más efectiva y menos tóxica.

## REFERENCIAS

- Fisher B, Slack N, Bross I, et al. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1071-80.
- Dujim L, Gronewood J, Roumen R, et al. A decade of breast cancer screening in The Netherlands; trends in the preoperative diagnosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(1): 113-9.
- Allemand D, Núñez De Pierro A. Análisis del compromiso axilar en 311 carcinomas invasores de la mama menores de un centímetro. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78): 45-57.
- Vacek P, Geller B, Weaver D, et al. Increased mammography use and its impact on earlier breast cancer detection in Vermont, 1975-1999. *Cancer* 2002; 94: 2160-8.
- Singletary S, Allred C, Ashley P, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 803-19.
- Silvestrini R, Daidone M, Luisi A, et al. Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 697-704.
- Elledge R, McGuire W. Prognostic factors and therapeutic decisions in axillary node-negative breast cancer. *Annu Rev Med* 1993; 44: 201-20.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Groups. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:1451-67.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
- Mansour E, Gray R, Shatila A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. An intergroup study. *N Engl J Med* 1989; 320: 485-90.
- Rosen P, Groshen S, Saigo P, et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7: 12-51.
- Hanrahan E, Gonzalez-Angulo A, Giordano S, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(31): 49-60.
- Pestalozzi B, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(2): ii7-10.
- Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-44.
- Lee A, Loda M, Mackarem G, et al. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a, bN0M0): clinicopathologic features and outcome. *Cancer* 1997; 79: 76-1.
- Frkovic-Grazio S, Bracko M. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2002; 55: 88-92.
- Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 200; 232(1): 1-7.
- National Comprehensive Cancer Network. Disponible en <http://www.nccn.org>. Acceso: junio de 2012.
- Chia S, Speers C, Bryce C, et al. Ten-year 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(9): 1630-37.
- Leitner S, Swen A, Weinberger D, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a, b N0 M0). *Cancer* 1995; 76(11): 2266-74.
- Michaelson J, Silverstein M, Wyatt J, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002; 95: 713-23.
- Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93(2): 112-20.
- Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Minimal and small invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. *Ann Oncol* 2004; 15: 1633-9.
- Gori S, Clavarezza M, Siena S, et al. Adjuvant chemotherapy of pT1a and pT1b breast carcinoma: results from the NEMESI study. *BMC Cancer* 2012; 12: 158.
- Garassino I, Gullo G, Orefice S. Outcome of T1N0M0 breast cancer in relation to St. Gallen risk assignment. *Breast* 2009; 18: 263-6.
- Theriault R, Litton J, Mittendorf E, et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative

- T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011; 11(5): 325-31.
27. Ienil, Giuffre G, Lanzamfame S. Morphological and biomolecular characteristics of subcentimetric invasive breast carcinomas in Sicily: A multicentre retrospective study in relation to trastuzumab treatment. *Oncol Letters* 2012; 3: 141-6.
  28. Hanrahan E, Valero V, Hortobagyi G, et al. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage I; T1a, b N0 M0): A review of the literature. *JCO* 2006; 24(13): 2113-22.
  29. Kwon J, Kim Y, Lee K, et al. Triple negativity and young women age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less. *BMC Cancer* 2012; 10: 557.
  30. Fisher B, Redmond C, Fisher E, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathological characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1076-87.
  31. Attiqa N, Mirza, M, Nadeem Q, et al. Prognostic factors in node-negative breast cancer. *Ann Surg* 2002; 235(1): 10-26.
  32. Livi L, Saieva C, Paiar F, et al. Use of tamoxifen in pT1a-pT1b, pN0 breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 271-275.
  33. Reed W, Hannisdal E, Boehler P, et al. The prognostic value of p53 and c-erbB-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 804-13.
  34. Bilik R, Mor C, Wolloch Y, et al. Histopathologic high risk factors influencing the prognosis of patients with early breast cancer (T1N0M0). *Am J Surg* 1986; 151: 460-4.
  35. Clemente C, Boracchi P, Andreola S, et al. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-403.
  36. McGuire W, Clark G. Current concepts: prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1756-1761.
  37. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, et al. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol* 2005; 16: 1723-39.
  38. Amar S, McCullough A, Winston T, et al. Prognosis and outcome of small ( $\leq 1$  cm), node-negative breast cancer on the basis of hormonal and HER-2 status. *Oncologist* 2010; 15: 1043-1049.
  39. 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference. Disponible en: <http://www.samas.org.ar/archivos/stgallen2011.pdf>. Acceso: septiembre de 2012.
  40. National Cancer Institute. Disponible en: <http://www.cancer.gov/>. Acceso: junio de 2012.
  41. Fisher B, Bryant J, Dignam J, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141-9.
  42. Núñez De Pierro A, Allemand D. Estudio comparativo de una serie de carcinomas microinvasores con una serie de CDIS y otra de pT1a. *Rev Arg Mastol* 2006; 25(88): 153-65.
  43. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-84.

## DEBATE

**Dr. Petracci:** Más que nada para hacer alguna aclaración con respecto a la presentación. Se entiende que la sobrevida libre de enfermedad, por todos los datos que usted presentó, está haciendo referencia a sobrevida libre de recurrencia. No a la presencia de segundos cánceres de mama o recaídas con tumores in situ o invasivos; solamente a recaída. Entonces, el *end point* tiene que ser sobrevida libre de recurrencia, no de enfermedad. Creo que en muchas de las conclusiones estamos todos de acuerdo, en alguna discrepo. Me parece que este trabajo nosotros lo presentamos en ASCO hace 2 años y posterior al ASCO acá, con similares resultados, haciendo referencia también a que el grado histológico, la invasión vasculo-linfática y la presencia de HER-2 o receptores hormonales positivos son indicadores de pronóstico. Hoy en día nosotros indicamos quimioterapia a ese subgrupo de pacientes. Pero cuando es una serie tan larga, con muchos pacientes como ésta, lo ideal es presentar los datos en etapas porque en la década del noventa no se hacía lo que estamos haciendo ahora; ni siquiera hace 4 o 5 años atrás se hacía lo que estamos haciendo ahora, en indicar esquemas de quimioterapia mucho

más agresivos con antraciclinas y taxanos para triples negativos de 5 mm para arriba o indicar Herceptin a tumores de 5 mm para arriba con esquemas de antraciclinas y taxanos. Entonces, lo ideal cuando uno presenta un trabajo de tantos pacientes y con una extensión tan larga, es dividirlo por etapas; no sé, las de la década del noventa, del 2000 al 2010 y 2010 para adelante, para saber cómo evolucionan las pacientes y cómo impacta en la sobrevida. Más allá de que en la mayor parte de las conclusiones estoy totalmente de acuerdo. Con respecto al tratamiento local/regional que usted presentó, los T1mic tenían 33% de mastectomías; muy probablemente sea porque el T1mic se lo detecta con tumores ductales in situ multicéntricos y entonces van a la mastectomía. El patólogo informa microinvasión multifocal. Las conclusiones con respecto a local/regional uno tendría que presentarlos considerando la relación del tumor invasivo con el tumor in situ, porque probablemente la mayor parte de estas pacientes T1a o T1mic son pacientes que han sido operados de ductales in situ y el hallazgo fue el componente invasor; a diferencia de los T1b que muy probablemente hayan sido invasivos con los diagnósticos preoperatorios.

**Dra. Sánchez:** Es cierto que era bastante extenso, y de hecho aclarábamos que el HER-2 y el Ki-67 no se podían evaluar. No se podían tomar en cuenta demasiado porque era poca la cantidad.

**Dra. Pedernera:** Hay una cosa que me ha llamado la atención en los trabajos. Todos hablan del grado tumoral y recién usted habló de la invasión, que es uno de los factores de pronóstico. No importa el tamaño del tumor o la invasión de vasos venosos linfáticos, porque eso modifica el pronóstico de la paciente, tenga o no tenga axila positiva. Ésa es una aclaración que a mí, como patóloga, me llamó la atención en los

tres trabajos. Con respecto al Ki-67, es más importante hacerle el p53 que está homologado en muchísimos trabajos internacionales y argentinos, que el Ki-67. Como factor de predicción es mejor p53.

**Dra. Margossian:** Con respecto a lo que dijo la Dra. Pedernera el Ki-67 ha sido estudiado exhaustivamente y es muy importante específicamente como predicción del tipo de hormonoterapia que le vamos a dar, si vamos a ir más por inhibidores de aromatasa o no. Es indicador de proliferación para quimioterapia. Para decidir una quimioterapia es muy importante y cada vez más, teniendo en cuenta paneles como el Oncotype. Uno de los factores más importantes que decide el Oncotype es el Ki-67; los oncólogos más y más miran al Ki-67 para decisiones de quimioterapia. El p53 es importante pero, en nuestra experiencia, el p53 es importante para los triple negativo. Para tumores triple negativo hay una carga genética y hay una carga también, según algunos oncólogos, para decidir el tipo de quimioterapia, si va para cisplatinos o no. Pero, en general en este tipo de tumores, en T1a o T1b, el Ki-67 es más importante que el p53, eso es para tomar decisiones terapéuticas.

**Dr. Castaño:** Si se me permite una acotación, el Ki-67 no deja de ser todavía un elemento más. No se puede tomar una decisión terapéutica en función del Ki-67. Si bien es un elemento más que se correlaciona con un factor de proliferación, es un elemento que particularmente es de los más variables que existen; variabilidad desde la muestra en la toma de la core, variabilidad en la muestra del estudio del tumor y variabilidad de la muestra y de la evaluación de cada patólogo. Es decir, que tomar el Ki-67 como factor único determinante de un tratamiento de quimioterapia, creo que hoy es absolutamente aventurado. Es simplemente una opinión, es un elemento más.