Rev. Chilena de Cirugía. Vol 56 - Nº 5, Octubre 2004; págs. 495-503

CONTROVERSIAS EN CIRUGÍA

Cáncer de mama T1N0M0. ¿Existe un rol para quimioterapia?

Drs. CÉSAR SÁNCHEZ R, HÉCTOR GALINDO A, AUGUSTO LEÓN R, MANUEL ALVAREZ Z

Oncología Médica, Centro de Cáncer, Departamento de Hematología - Oncología, Departamento de Cirugía Oncológica, Cabeza-Cuello y Maxilofacial, Pontificia Universidad Católica de Chile

INTRODUCCION

Las neoplasias de mama ocuparán el primer lugar en la incidencia de casos de cáncer en EEUU en el año 2003 con un 32% del total, por sobre el cáncer de pulmón y bronquios, y serán responsables de la segunda causa de muerte asociada a cáncer en ese país.[1]

En Chile el año 2000 el cáncer de mama ocupó la 2° causa de muerte por cáncer en mujeres.[2]

Una de cada 8 mujeres desarrollarán cáncer de mama, durante su vida.[3]

En los años 60 hubo un cambio en la visión del tratamiento del cáncer de mama, desde la perspectiva de una enfermedad locorregional a la de una enfermedad sistémica, en la cual se apoya el uso de quimioterapia.[4,5]

El año 1992 el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCCG) publica un meta-análisis de 133 trabajos randomizados, incluyendo un total de 75000 mujeres, que provee información clara acerca del beneficio del tratamiento sistémico en esta patología.[6]

Este mismo grupo el año 1998 publica otro meta-análisis, en cáncer de mama precoz;[7] demostrando el beneficio del tratamiento en la disminución de la recurrencia y mortalidad por cáncer de mama (23,8% y 15,2% respectivamente). Este beneficio proporcional se ve en todos los estadios del cáncer de mama, independientemente de la edad, estado hormonal y ganglionar.

Sin embargo el beneficio absoluto de la poliquimioterapia es menor en pacientes con ganglios axilares negativos: 7% de beneficio en sobrevida en el grupo < de 50 años y 2,8% en el grupo > de 50 años. El mismo estudio define una población hipotética de buen pronóstico, cuya probabilidad de recaída a 10 años es inferior al 10%. En estos casos el beneficio absoluto de la quimioterapia es de un 2,6% en mujeres menores de 50 años y de un 1% en el grupo mayor de 50 años.

Esta población con recaídas inferiores al 10% a 10 años, pudiera estar formada por tumores pequeños, detectados mamográficamente.[7]

En las últimas décadas la frecuencia de tumores pequeños al diagnóstico ha aumentado. Actualmente un 30-50% de los tumores son diagnosticados a través de un hallazgo mamográfico, y hasta un 30% de los tumores pueden medir menos de 1 centímetro al diagnóstico,[8] esto contrasta con lo que pasaba en la década de los 60 cuando el 80% de los tumores eran detectados al examen físico, y medían más de 2 centímetros.[9,10]

El cambio epidemiológico en la presentación del cáncer de mama, cada vez con mayor incidencia de tumores pequeños, sin compromiso ganglionar; implica un gran desafío para definir la oportunidad y la indicación del tratamiento sistémico en base a poliquimioterapia.

La evaluación inicial de la paciente con cáncer de mama incluye la etapificación de su cáncer.

El sistema universalmente aceptado para esto es la clasificación TNM; es una clasificación que utiliza variables anatómicas del tumor, relacionadas al pronóstico de la enfermedad, propuesta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC).[11]

Las variables a las que se refiere son: tamaño tumoral en centímetros (T), presencia de ganglios linfáticos regionales comprometidos (N), y enfermedad metastásica a distancia (M).

Esta clasificación ha sido recientemente modificada para permitir una mejor evaluación inicial de la extensión de la enfermedad, la que tiene implicancias directas en la planificación del tratamiento.[12]

La medición de estas variables (TNM) identifica a pacientes de acuerdo al riesgo de mortalidad y recurrencia de la enfermedad.

De este modo; tumores pequeños (T1: Tamaño tumoral menor o igual a 2 centímetros), sin compromiso ganglionar (N0), y en ausencia de enfermedad metastásica (M0) tienen un mejor pronóstico en comparación con tumores en estadios más avanzados.

Sabemos hoy, sin embargo, que dentro de este grupo de mejor pronóstico, existen pacientes con alto riesgo de recurrencia para los cuales la clasificación TNM es insuficiente.[12]

Es en este grupo heterogéneo de pacientes con tumores pequeños, en el que la discusión de tratar sólo con cirugía y/o radioterapia, o agregar tratamiento sistémico postoperatorio (adyuvancia) ha sido larga y controversial.

El objetivo del presente trabajo es discutir el rol e indicaciones de la quimioterapia en cáncer de mama estadio precoz (T1N0M0), realizando una revisión de la literatura y de ensayos randomizados publicados.

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA T1N0M0

Desde la década del 60 se ha aceptado que el tamaño tumoral tiene relación con el riesgo de compromiso ganglionar, y que a mayor tamaño tumoral también es mayor la posibilidad de recurrencia.[10] Esta afirmación ha sido confirmada en el tiempo, señalando claramente que los tumores pequeños están relacionados a estadios tempranos, tienen mejor pronóstico y mayor éxito en el tratamiento.[13,14,15]

Rosen el año 1981 describe el seguimiento a 10 años de 382 pacientes con estadio I de cáncer de mama (T1N0M0), no tratados con terapia sistémica, mostrando una sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 93% en el grupo de tumores < de 1 cm, y de un 79% en los tumores entre 1-2 centímetros. Además identifica un grupo de tumores < a 2 centímetros con un riesgo de recurrencia aún menor, formado por tumores de histología tubular, medular y coloidal.[16]

La serie más grande de pacientes corresponde a un trabajo de Carter, en un seguimiento a 5 años de 24740 casos, registrados en el SEER; la sobrevida a 5 años es de un 96% para tumores < de 2 centímetros y de un 45% para tumores mayores de 5 centímetros (Tabla 1).

Carter propone una relación lineal entre el tamaño tumoral y el riesgo de compromiso ganglionar.[17]

Rosner el año 1991 publica una serie de 408 pacientes, sin compromiso ganglionar, y con un seguimiento a 7 años. El grupo de pacientes con tumores < de 1 cm, bien y moderadamente diferenciados tiene una SLE de 100%, en cambio aquellos tumores de igual tamaño, pero pobremente diferenciados tienen una SLE de 91%. Por tanto el grado histológico ayuda a identificar pacientes de bajo riesgo.[18]

Rosen en un grupo de 474 pacientes con cáncer de mama T1N0M0 encuentra una SLE de 82% a 10 años y de 78% a 20 años. En el subgrupo de tumores de menos de 1 centímetro la SLE a 10 años es de un 91%, y de un 88% a 20 años. La importancia de este trabajo radica en el largo seguimiento y en la incidencia de recaídas tardías, más allá de los 10 años del diagnóstico.[19]

El creciente interés y la mayor frecuencia de presentación de tumores pequeños llevan a otros autores a describir series con tumores aún más pequeños.

En un seguimiento a 7 años, en tumores de 0,5 cm o menos la SLE se describe en torno a un 98%, y para tumores entre 0,6 y 1 cm de un 90%. Aquellos pacientes con histologías favorables tienen una SLE de un 100%, y aquellos con histología desfavorable de un 92%. Se describen en esta serie un 10% de tumores, menores a un centímetro (T1a,b,N0M0), con pobre grado nuclear e invasión linfática con una SLE de un 67%.[20]

Trabajos más recientes, con seguimientos mayores a 10 años concuerdan con las publicaciones

Tabla 1

CARTER. SLE EN REGISTROS DEL SERR

Tamaño (cm) / N	*SLE a 5 años*
< 2 cm, N-	96%
> 5 cm, N+	45%

Seguimiento a 5 años en 24740 casos de cáncer de mama. Relación entre el tamaño tumoral, compromiso ganglionar y sobrevida global a 5 años.
El tamaño tumoral y el compromiso ganglionar inciden directamente, y en forma independiente, en el pronóstico del cáncer de mama.
En tumores pequeños, sin invasión de ganglios linfáticos regionales la sobrevida global es cercana al doble (95%) cuando se compara con tumores en estadios localmente avanzados (45%).
N: compromiso nodal.
N-: sin compromiso ganglionar.
N+: con compromiso ganglionar.

anteriores. Destaca el trabajo de Quiet con un seguimiento promedio de 13,5 años y una SLE estimada a 20 años, en tumores menores de 2 cm de 79%, en comparación a tumores de más de 2 cm con una SLE de 64% (p<0.001).[21]

Abner resalta la importancia de la medición del componente invasivo microscópico, que predice mejor el riesgo de compromiso ganglionar que la medición macroscópica.[22]

Claramente el tamaño tumoral por sí solo, influye en el pronóstico del cáncer de mama, algunos autores basándose en los resultados de series de Van nuys, Tubiana y Tabar, proponen una ecuación para calcular esta influencia.[23]

A pesar de la clara evidencia acerca de la importancia del tamaño tumoral, estas series tienen las limitaciones de los datos retrospectivos que dificultan el análisis de subgrupos; la mayoría de ellas con un número de tumores de menos de 2 ó 1 centímetro, pequeño, en relación a total de pacientes incluidos en los reportes. Además la medición del tamaño tumoral difiere en las distintas publicaciones: clínica, mamográfica, patológica, macro o microscópica y la etapificación de la axila no es estándar.

La información del estado de receptores de los tumores no siempre es conocida, dada la dificultad, hasta hace algunos años, de su medición en ausencia de técnicas inmunohistoquímicas. Es importante también el seguimiento más allá de los 10 años por el riesgo de recaídas tardías en este grupo de pacientes de "buen pronóstico".

Una buena fuente de datos es la de grupos europeos, resumida en una publicación del Journal National Cancer Institute.[24] Este grupo de trabajo introduce sistemáticamente la medición del estado de receptores, el grado histológico, y la medición de la fase S en células del tumor para hacer una predicción pronóstica.

Concluyen que un grupo caracterizado por tamaño tumoral menor de 2 cm, grado histológico I, receptores de estrógenos positivos, además de baja fase S, tiene una sobrevida por causa específica entre 91-98%, sin tratamiento.[24]

QUIMIOTERAPIA EN CANCER DE MAMA T1N0M0

Randomizados en T1N0M0

En 1985 un consenso acerca de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama concluyó que en ese momento no había información suficiente para recomendar el uso de quimioterapia en pacientes sin compromiso ganglionar.[25]

El año 1988, apoyándose en la información de varios trabajos randomizados, el National Cancer Institute de Estados Unidos (NCI) lanzó un "Alert" concluyendo que la quimioterapia adyuvante modificaba la historia natural del cáncer de mama nodonegativo.[26]

Analizaremos brevemente los tres estudios que dieron sustento a esta recomendación.

El Ludwig Trial V randomizó 1275 pacientes a un ciclo de quimioterapia en base a CMF (C: Ciclofosfamida, M: Metotrexate, F: Fluorouracilo) versus observación.

510 pacientes tenían tumores de tamaño menor o igual a 2 cm.[27]

El estudio del Intergroup 0011, evaluó pacientes de acuerdo al estado de receptores de estrógenos (RE), y al tamaño tumoral. Aquellos pacientes de alto riesgo definidos por la ausencia de receptores de estrógenos, o tamaño tumoral mayor de 3 centímetros recibieron una quimioterapia con el esquema CMFP (CMF más Prednisona) por 6 ciclos u observación. 164 pacientes tenían tumores menores de 3 cm, todos con RE negativos.[28]

El tercer trabajo en que se apoyó el "Alert" es el NSABP B-13. 679 pacientes, con receptores de estrógeno negativo, fueron randomizados a recibir Melfalan (M), Fluorouracilo (F) seguido por Leucovorina (Lv) durante 12 ciclos; o no tratamiento. Ochenta y nueve pacientes tenían tumores clasificados como T1N0M0.[29]

Todos estos trabajos mostraron un beneficio de la quimioterapia con mejoría de la sobrevida libre de enfermedad, estadísticamente significativa. (Tabla 2). En el estudio del 0011, en el grupo de pacientes con tumores < de 3 cm, no hubo mejoría en la SLE.

Ninguno de ellos mostró un beneficio en la sobrevida global, posiblemente explicado por el corto seguimiento, de entre 3 a 4 años.

La población incluida en estos randomizados es heterogénea y con distintos criterios de inclusión, el tamaño tumoral fue medido clínicamente. No hay en estos trabajos un análisis por subgrupos, para identificar al grupo de pacientes con T1 y el beneficio en ellos de la quimioterapia. Tampoco hay un análisis de costos y toxicidad tardía.

Estos datos originaron un gran cambio en el manejo de pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar. En 6 años la proporción de pacientes N0 que recibían tratamiento sistémico se multiplicó por 7.[30]

El National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP) ha publicado 4 trabajos randomizados en pacientes sin compromiso ganglionar (N-), evaluando distintos esquemas de quimioterapia (Tabla 3).

Tabla 2

RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA T1N0M0

Estudio	*Número pacientes total*	*Número pacientes T< de 2 cm*	*Tratamiento*	*SLE*
Ludwig Trial V	1275	510	CMF x 1 mes	77%
			No tratamiento	73%
NSABP B-13	679	89	MF x 12 meses	80%
			No tratamiento	71%
Intergroup 0011	406	164 (total pacientes < 3 cm, RE negativos)	CMFP x 6 meses	84%
			No tratamiento	69%

Los tres trabajos publicados en el NEJM 1989, que justifican el uso de quimioterapia en cáncer de mama sin compromiso ganglionar. 763 pacientes tienen tumores pequeños (incluyendo tumores menores de 3 centímetros en el estudio del Intergroup).
Todos los estudios muestran beneficio en la sobrevida libre de enfermedad. Seguimiento inferior a 5 años. Ninguno mostró beneficio en SG.
SLE: sobrevida libre de enfermedad.

El NSABP B-13, evaluó el efecto de la quimioterapia en 732 pacientes, con RE negativos, comparando el esquema MF (Metotrexate, Fluorouracilo) versus observación. El grupo tratado con quimioterapia tuvo una SLE a 9,5 años de 75% y el grupo en observación un 59%. En pacientes mayores de 50 años también se advirtió una mejoría de la sobrevida global (SG). 329 casos eran tumores < de 1 cm.[31]

Los hallazgos iniciales del B-13 29 y otros trabajos que mostraban el beneficio de drogas incluidas en esquema CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo) en pacientes sin compromiso ganglionar,[28,32] llevaron a la realización del B-19.[31]

Este randomizado, con 1074 pacientes, 569 con tumores T1, también incluyó pacientes con receptores negativos en el tumor, comparando el esquema CMFy el MF. Hubo un claro beneficio en la SLE; y en pacientes menores de 50 años también en la SG, a favor del esquema CMF.

Otros dos estudios del NSABP, publicados en pacientes sin compromiso ganglionar (N-), son el B-20 y el B-23, en pacientes con RE positivos y con RE negativos respectivamente.

El B-20 se dividió en tres ramas: Tamoxifeno (T), T más MF y T más CMF, demostrando un beneficio de la quimioterapia en la SLE y en la SG, que se suma al efecto del Tamoxifeno.[33]

El B-23 randomizó a 4 brazos: CMF más placebo, CMF más Tamoxifeno, Adriamicina (A) Ciclofosfamida (C) más placebo, y AC más Tamoxifeno. No hubo diferencias en SLE y SG. a 5 años de seguimiento, entre los cuatro tratamientos[34] (Tabla 3).

Mansour en una actualización del 0011, con seguimiento a 13,5 años muestra un beneficio del tratamiento con CMF perioperatorio en la SLE, sólo en pacientes con RE negativos y posmenopáusicas.[35]

El International Breast Cancer Study Group (IBCSG), inicia el año 1990 el reclutamiento de mujeres premenopáusicas nodo-negativas (Trial VIII), para comparar controles no tratados; con quimioterapia CMF por 6 ciclos; 2 años de Goserelin (G); o 6 ciclos de CMF seguido por 18 meses de Goserelin. En 1992 teniendo ya evidencia de la utilidad de la quimioterapia en este grupo de pacientes[5] se discontinuó el enrolamiento para el grupo destinado a sólo observación. El año 2000 reportan los resultados de 200 pacientes randomizados durante el tiempo en que se mantuvieron 4 ramas del estudio (incluyendo un grupo en observación). El resultado global es de un beneficio en la SLE en el grupo de pacientes con tratamiento: SLE a 5 años de 77% *versus* 60%, P= 0,02.[36]

El Trial IX intentó responder la pregunta sobre la utilidad de la quimioterapia en pacientes posmenopáusicas nodo-negativas. Los resultados mostraron beneficio en la SLE y la SG en el grupo de pacientes con RE negativos, sobre el uso de Tamoxifeno usado como monoterapia.[37]

El European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) diseñó un trabajo para evaluar los resultado de un ciclo de quimioterapia FAC perioperatorio versus observación en un grupo de 1467 pacientes. En un seguimiento a 11 años no se observa beneficio en términos de SLE y SG en el subgrupo de pacientes con tumores T1.[38]

Los trabajos anteriormente citados utilizan criterios pronósticos relacionados a la edad, tamaño del tumor, el estado de receptores hormonal para comparar los resultados de distintos tratamientos.

Tabla 3

RESULTADOS DE LOS NSABP EN CÁNCER DE MAMA N- CON QUIMIOTERAPIA

Estudio	*Número total de paciente*	*Quimioterapia*	*Seguimiento años*	*SLE*
B-13	732	MF/Lv Observación	9,5	89% 80%
B-19	1074	CMF MF	5.0	82% 73%
B-20	2306	T T+MF T+CMF	6,4	85% 90%*
B-23	2000	CMF + P CMF + T AC+ P AC+T	5,0	**

Cuatro estudios del NSABP en pacientes sin compromiso ganglionar.
Sólo el NSABP b-13 tiene un grupo control que no recibe tratamiento adyuvante.
La quimioterapia en pacientes sin compromiso ganglionar (N0) prolonga la sobrevida libre de enfermedad (SLE).
La adición de quimioterapia al tratamiento con Tamoxifeno, en pacientes con receptores de estrógeno positivos (B-20), mejora la sobrevida libre de enfermedad en un 5% absoluto (de 85 a 90%) a los 6 años de seguimiento.
– *SLE del grupo con quimioterapia además de Tamoxifeno.
– **Sin diferencias significativas en la SLE en las 4 ramas del estudio.
C: Ciclofosfamida, M: Metotrexate, F: Flurouracilo, A: Doxorrubicina, P: Placebo, T: Tamoxifeno.

Dos recientes publicaciones intentan definir la utilidad de marcadores biológicos para evaluar subgrupos de pacientes N- que obtengan claro beneficio de la quimioterapia.

Amadori y Paradiso, en distintos reportes, utilizan la medición del índice de proliferación, basado en la incorporación de Timidina Tritiada (TLI), para catalogar a una población de alto riesgo, N- que se beneficiaría del uso de quimioterapia.[39,40]

El Intergroup 0102, utilizando la medición de fase S, también identifica un grupo de pacientes que se beneficia de la quimioterapia y un grupo de pacientes con muy bajo riesgo, con SG a 5 años de 96-97%.[41]

Otros autores intentando identificar pacientes de alto riesgo N-, han utilizado distintos marcadores biológicos.

La medición de la actividad del Activador del Plasminógeno tipo Urokinasa y del Inhibidor del Activador Tipo 1, han permitido identificar, en base a marcadores biológicos, un grupo de alto riesgo que obtiene beneficio de la quimioterapia.[42,43] Sin embargo, necesitamos un mayor seguimiento de estos pacientes.

No existe a la fecha un trabajo randomizado, exclusivamente en tumores T1N0M0, que compare el uso de quimioterapia versus observación, con un número y seguimiento suficiente de los pacientes para establecer una indicación estándar de tratamiento sistémico en cáncer mama T1N0M0.

Fisher *et al.,* examina, en una reciente revisión, el valor del tratamiento adyuvante en tumores menores de un centímetro, RE positivo o negativos, sin compromiso ganglionar.

Fisher analiza 10302 pacientes enroladas en los NSABP B-13, B-14, B-19, B-20, B-06, de las cuales 1259 tienen tumores de 1 cm o menos (medición patológica), con un seguimiento a 8 años. 235 pacientes tienen RE negativo, de los cuales 61 recibieron como tratamiento sólo cirugía. Los restantes recibieron quimioterapia MF o CMF.

La sobrevida libre de recaída en el grupo con cirugía es de un 81%, y de 90% en el grupo que recibió quimioterapia.

1024 casos tenían RE positivos, de ellos 264 recibieron sólo cirugía como tratamiento y los restantes fueron manejados con terapia sistémica: Tamoxifeno, Tamoxifeno más MF y Tamoxifeno más CMF.

La sobrevida libre de recaída en el grupo tratado con cirugía fue de un 86%, versus un 95% en el grupo con tratamiento sistémico, sugiriendo un beneficio de la quimioterapia en pacientes con RE positivos que recibieron además tratamiento hormonal.

La sobrevida global de los pacientes incluidos en este estudio es de un 92%.

Fisher concluye que el tratamiento sistémico debe considerase para tumores menores o iguales a 1 cm, sin compromiso axilar (T1a,bN0M0).[44]

Esta es una revisión retrospectiva, no randomizada por tamaño tumoral, donde el grupo control sólo con cirugía ocupa el 25% del total de casos. En tumores muy pequeños no se conoce el estado de los receptores hormonales. El seguimiento es diferente para cada estudio. Tampoco existe un análisis de costos ni de toxicidad.

Es aceptado que el tratamiento sistémico es eficaz en todos los pacientes con cáncer de mama, como lo sugiere el meta-análisis de Oxford;[7] sin embargo la pregunta es si el beneficio justifica la toxicidad del tratamiento,[42] en pacientes de "buen pronóstico".[43] En un grupo de pacientes con SLE de 95% el beneficio absoluto de la quimioterapia adyuvante no va mas allá de un 1-2%.[7,46]

Pacientes con enfermedad agresiva claramente se benefician del tratamiento con quimioterapia sistémica, y actualmente estos pacientes son identificados de acuerdo a la combinación de factores como la edad, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, tipo histológico, grado patológico y estado de receptores.

Este sistema es imperfecto y se traduce en que pacientes que no necesitan tratamiento adyuvante lo reciben, y algunos pacientes que lo necesitan son excluidos de él.

¿Cuál es el beneficio de la quimioterapia que los pacientes o médicos deben aceptar al decidir un tratamiento en pacientes de bajo riesgo? La mayoría de los pacientes aceptaría la quimioterapia por un beneficio de un 10% en mejoría de la sobrevida.[47,48,49]

El consenso de St. Gallen del año 2001, establece que los pacientes nodo-negativos de alto riesgo, deben seguir las guías de tratamiento de los pacientes con ganglios positivos.[50]

Los pacientes con enfermedad de mínimo o bajo riesgo no son considerados candidatos a quimioterapia. La definición del riesgo de los pacientes nodo-negativos estaría dada por la combinación de factores que incluyen la edad, el tamaño tumoral, el grado nuclear e histológico. La información del estado de receptores hormonales sería un factor predictivo para decidir la terapia (Tabla 4).

Como grupo nuestras sugerencias de tratamiento en pacientes con T1N0M0 se resumen en lo siguiente:

En pacientes con tumores que no expresen receptores de estrógeno independiente del tamaño se justifica el uso de quimioterapia sistémica por el alto riesgo de recurrencia.

En pacientes con tumores que expresan receptores de estrógenos la indicación de tratamiento debe guiarse por la presencia de factores de riesgo.

Tabla 4

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NODO NEGATIVO

Grupo de riesgo	*Respondedores endocrinos*	*No respondedores*
Mínimo/ Bajo riesgo	Tamoxifeno o nada	No aplicable
Promedio/ Alto riesgo	Terapia hormonal combinada y/o quimioterapia	Quimioterapia

Pacientes nodo negativos de alto riesgo, se benefician del tratamiento sistémico con quimioterapia y/o tratamiento hormonal.
Categorías de riesgo dadas por: Expresión de receptores hormonales, edad, tamaño tumoral, grado nuclear y/o histológico.
Pacientes de mínimo /bajo riesgo: receptores de estrógeno o progesterona positivo, tumores de tamaño menor o igual a 2 centímetros, grado I, edad mayor de 35 años.
Promedio / alto riesgo: receptores negativos, tumores de más de 2 centímetros, grado nuclear II-III, menor de 35 años.

Tumores con grado nuclear II-III y/o menores de 35 años deben recibir quimioterapia sistémica.

En tumores menor de 1 centímetro, con receptores de estrógenos positivos, la indicación de la quimioterapia debe ser conversada con el paciente, sugiriendo hacerla en pacientes jóvenes menores de 35 años y con grado nuclear III.

Pacientes con tumores de menos de centímetro, mayores de 35 años, grado nuclear I, en presencia de receptores de estrógenos no debieran recibir quimioterapia.

Las pacientes mayores de 70 años con tumores T1N0M0, RE positivos deben recibir tratamiento hormonal. Si el tumor no expresa receptores de estrógenos una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo y con morbilidades de la paciente debe guiar la elección del tratamiento adyuvante.

Dada la dificultad de establecer el pronóstico de un paciente con cáncer de mama precoz, y como forma de ayudar en la toma de decisiones Ravdin et al. propone un sistema computacional para definir el riesgo de un paciente individual.[51]

Sin duda en base a lo revisado anteriormente existe un grupo de pacientes de buen pronóstico cuya SLE a 10 años supera el 90%, para este grupo parece poco justificable la relación costo beneficio del tratamiento quimioterapéutico, sin embargo queda por determinar en este grupo cuáles pacientes podrían resultar favorecidos si reciben quimioterapia.

Un estudio de marcadores pronósticos debe incluir pacientes sin tratamiento adyuvante, lo que actualmente es casi imposible dada la amplitud de pacientes que reciben tratamiento complemetarios.

Debe ser reproducible, analizado como variable continua, con valor pronóstico independiente en el análisis multivariado.

Muchos estudios han examinado potenciales factores pronósticos en cáncer de mama invasivo, pero pocos estudios incluyen a pacientes sin compromiso ganglionar y aún menos de bajo riesgo.[52]

El desarrollo del conocimiento de las bases moleculares del cáncer de mama nos permite vislumbrar un horizonte de nuevos marcadores pronósticos, moleculares y que tendrán implicaciones terapéuticas.[50]

El estudio de marcadores biológicos pronósticos ya ha comenzado, sin embargo aún son pocos los estudios con un "n" grande, largos periodos de seguimiento; que superen a los factores pronósticos "clásicos" utilizados actualmente al decidir la terapia.[3,52]

Los recientes avances en nuestro conocimiento del genoma humano y el desarrollo de nuevas técnicas han revolucionado el estudio de varias patologías neoplásicas, y también del cáncer de mama.

La técnica de microarrays permite el estudio de los niveles de expresión de miles de genes simultáneamente, pudiendo clasificar tumores histológicamente similares en subtipos específicos.

Van-'t Veer ha identificado los patrones de expresión de 98 tumores primarios de mujeres menores de 55 años, en estadios precoces de cáncer de mama.

A través de la utilización de 70 genes logró clasificar tumores con mayor o menor riesgo de recurrencia; con independencia del compromiso ganglionar.

La probabilidad de sobrevida libre de metástasis a distancia fue de 85,2% en el grupo de pacientes con buen pronóstico y de 50.6% en el grupo de mal pronóstico.

El autor concluye que este modo de estudiar el pronóstico del cáncer de mama en estadio precoz, es superior al riesgo calculado por variables pronósticas clásicas de cáncer de mama.[53]

En igual línea de investigación se plantea la posibilidad de hacer un retrato del tumor en base a sus distintas características genéticas, las que incluso se mantienen en su tejido metastásico.[54]

Los microarrays nos abren la posibilidad obtener información acerca de nuevos blancos para drogas, el estudio de marcadores pronósticos, predictivos y el estudio genético y de vías moleculares envueltas en la patogénesis del cáncer.

Pasaremos del TNM a nuevas clases moleculares de cáncer, histológicamente similares, e identificaremos pacientes con buen pronóstico o buenos respondedores.[55]

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MI: Cancer Statistics, CA. Cancer J Clin 2003; 53: 5-26
2. http: //deis. Minsal.cl/codigo/texto/estad_2000.pdf (visitado el 3/07/2003).
3. Aapro M. Adyuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, february 2001. The Oncologist 2001; 6: 376-85.
4. Fisher B: The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. Cancer Res 1992; 52: 2371-83.
5. Fisher B: Systemic chemotherapy as an adyuvant to surgery in the treatment of breast cancer. Cancer 1969; 24: 1286-1289.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or inmune therapy.133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. Lancet 1992; 339: 71-85.
7. EBCCG: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930-42.
8. Cady B, Stone M, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT: The new era in breast cancer: Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch Surg 1996; 131: 301-08.
9. Fisher B: Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. Cancer 1969; 24: 1071-80.
10. Joensuu H, Toikkanen S: Comparison of breast carcinomas diagnosed in the 1980's with diagnosed in the 1940 to 1960. Br Med J 1991; 303: 155-58.
11. Yarbro J, Page D, Fielding L: American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. Cancer 1999; 86: 2436-46.
12. Singletary E, Allred C, Ashley P, Bassett L, Berry D *et al:* Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628-36.
13. Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso GS, Arrazin D: Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer 1984; 49: 709-715.
14. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC: The natural history of breast carcinoma: What have we learned from screening? The Swedish Two-County study. Cancer 1999; 86: 449.
15. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ: American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for Breast cancer screening: Update 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53: 141-15.
16. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, Weathers E, Depalo A: Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. Ann Surg 1981; 193: 15-25.
17. Carter Cl, Allen C, Henson DE: Relation of tumor

size, limph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-87.
18. Rosner D, Lane W: Should all patients with node-negative breast cancer receive adyuvant therapy. Cancer 1991; 68: 1482-94.
19. Rosen Pp, Groshen S, Kinne D, Norton L: Factors influencing prognosis in node - negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T1N0M0 patients with a long follow-up. J Clin Oncol 1993; 11: 2090-2100.
20. Leitner S, Swern A, Weinberger D, Duncan L, Hotter R: Predictors of recurrence for patients with samall (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b,N0M0) Cancer 1995; 76: 2266-74.
21. Quiet C, Ferguson D, Weichselbaum R, Hellman S: Natural history of node negative breast cancer: a study of 826 patientes with long-term follow-up. J Clin Oncol 1995; 13: 1144-51.
22. Abner A, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Schulman L, *et al:* Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. Cancer 1998; 83: 2502-8.
23. Michaelson J, Siverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, *et al:* Predciting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. Cancer 2002; 95: 713-23.
24. Bergh J, Holmquist M: Who should not receive adyuvant chemotherapy? International databases. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 103-8.
25. National Intitutes of Health: Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. National Institutes of health consensus development Conference Statement, 1985; 5.
26. National Cancer Institute: Clinical alert from the National Cancer Institute. Bethesda, MD, National cancer institute, May 18, 1988.
27. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. N Engl J Med 1989; 320: 491-96.
28. Mansour E, Gray R, Shatila A, Osborne C, Tormey D, Glichrist K, *et al:* Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node negative breast cancer: An intergroup study. N Engl J Med 1989; 320: 485-90.
29. Fisher B, Redmond C, Dimitrov N, Bowman D, Legault-Poisson S, Wickerham L, *et al:* A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. N Engl J Med 1989; 320: 473-78.
30. Johnson T, Ford L, Warnecke R, Nayfield S, Kaluzny A, Cutter G, *et al:* Effect of a National Cancer Institute Clinical Alert on Breast Cancer practice patterns. J Clin Oncol 1994; 12: 1783-88.
31. Fisher B, Dignam J, Mamounas E, Constantino J, Wickerham D, Redmond C, *et al:* Sequential Methotrexate and Fluoruracil for the treatment of node-negative breast cancer patients results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional Cyclophosphamide, methotrexate, and Fluorouracil. J Clin Oncol 1996; 14: 1982-92.
32. Bonadonna G, Valagussa P, Tancini G, Rossi A, Brambilla C, Zambetti M, *et al:* Current status of milan adjuvant chemotherapy trials for node-positive and node-negative breast cancer. NCI Monogr 1986; 1: 45-9.
33. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Decillis A, Emir B, Wickerham D, *et al:* Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl cancer Inst 1997; 89: 1673-82.
34. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E: Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-23. J Clin Oncol 2001; 4: 931-942.
35. Mansour E, Gray R, Shatila A, Tormey D, Cooper R, Osborne C, *et al:* Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: Ten- year analisis an Intergoup Study. J Clin Oncol 1998; 16: 3486-92.
36. Castiglione-Gertsch M, Gelber R, O'neill A, Coates A, Goldhirsch A: Systemic adjuvant treatment for premenopausal node-negative breast cancer. Eur J Cancer 2000; 36: 549-50.
37. Clahsen P, Van De Velde C, Julien J, Floiras J, Delozier T, Mignolet F, Sahmoud T: Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 1996, 14: 745-53.
38. Van Der Hage J, Van De Velde C, Julien J, Floiras J, Delozier T, Vandervelden C, *et al:* Improved survival after one course of perioperative chemotherapy in early breast cancer patients: long- term results from the European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 10854. Eur J Cancer 2001; 37: 2184-93.
39. Amadori D, Oriana N, Marangolo M, Pacini P, Ravaioli A, Gambi A, *et al:* Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: A randomized multicenter Study. J Clin Oncol 2000; 18: 3125-34.
40. Paradiso A, Schitulli F, Cellamare G, Mangia A, Marzullo F, *et al:* Randomized clinical trial of adjuvant Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide chemotherapy for patients with fast-proliferating, node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 3929-37.
41. Hutchins L, Green S, Ravdin P, Lew D, Martino S, Abeloff M, *et al:* CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: First results of intergroup trial INT 0102. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 18: 1ª, (abstr 2).
42. Look M,Van Putten W, Duffy M, Harbeck N,

Christensen I, Thomssen C, *et al:* Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasdminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 116-28.

43. Janicke F, Prechtl A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, *et al:* Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen actrivator and plasminogen activator inhibitor type 1. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 913-20.
44. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher E, Wittliff J, *et al:* Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 112-20.
45. Shapiro C, Recht A: Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2001; 344: 1997-2008.
46. Lippman M, Hayesd: Adjuvant Therapy for all patients with breast cancer? J Natl Cancer Inst 2001; 93: 80-2.
47. Coates AS: Patient assessment of adjuvant treatment in operable breast cancer. En: Wiliams CJ. Introducing New Treatment for Cancer: Practical, Ethical, and Legal Problems. New York: John Wiley & sons, 1992; 447-58.
48. Ravdin P, Siminoff I, Harvey J: Survey of breast cancer patients concerning their knowledge and expectations of adjuvant therapy. J Clin Oncol 1998; 16: 515-21.
49. Lindley C, Vasa S, Sawyer Wt, Winer EP: Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-satge breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 380-71.
50. Goldhirsh A. Glick J, Gelber R, Coates A, Senn H: Meeting Highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 3817-27.
51. Ravdin P, Siminoff L, Davis G, Mercer M, Hewlett J *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.
52. Mirza A, Mirza N, Vlastos G, Singletary S: Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. Ann Surg 2002; 235: 10-26.
53. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, *et al:* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1999-2009.
54. Perou C, Sorlie T, Eisen B, Van de Rijnb M, Jeffrey S, *et al:* Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406: 747-52.
55. Pusztai L, Ayers M, Stec J, Hortobágyi G: Clinical application of cDNA microarrays in Oncology. Oncologist 2003; 8: 252-58.