



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Análisis de supervivencia libre de enfermedad en mujeres menores de 45 años con cáncer de mama



A. Moreno Reviriego^{a,*}, M. López-Menéndez Arqueros^a, J. Andrés de Llano^b,
P. Siesto Murias^a y B. Torío Sánchez^c

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España

^b Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España

Recibido el 15 de marzo de 2016; aceptado el 3 de junio de 2016

Disponible en Internet el 26 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Supervivencia libre
de enfermedad;
Mujeres jóvenes

KEYWORDS

Breast cancer;
Disease free survival;
Young women

Resumen Existen múltiples factores que han demostrado asociación con casos de pacientes jóvenes con cáncer de mama, que podrían modificar su pronóstico en cuanto a la posibilidad de recurrencia.

Se realiza un estudio en 156 mujeres con carcinoma de mama infiltrante menores 45 de años en el área sanitaria de Palencia durante el periodo 1999 a 2013 y un análisis de supervivencia libre de enfermedad a 3, 5 y 10 años con respecto a distintas variables demográficas, factores de riesgo y de perfil clínico-biológico, así como un análisis multivariante mediante modelos de Cox.

Las variables que demuestran impacto en cuanto a supervivencia libre de enfermedad son: edad estratificada (mayores/menores de 40 años), localización, grado histológico, tamaño tumoral, afectación ganglionar y estadio al diagnóstico. El modelo que mejor predice la supervivencia libre de enfermedad de la muestra es el formado por la edad y la afectación ganglionar. La afectación ganglionar N3 sobre N0 supone un exceso de riesgo de recidiva de 7; 5,8 y 4,8 veces a 3, 5 y 10 años, respectivamente. Cada año de edad más al diagnóstico confiere una reducción del riesgo de recidiva del 10 y 8% a 5 y 10 años, respectivamente.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Analysis of disease-free survival in women with breast cancer under 45 years

Abstract There are multiple factors that have shown to associate with young patients, who may change their prognosis for the possibility of recurrence in breast cancer. A study was performed on 156 women with carcinoma of minor invasive breast 45 years in the health area

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamorevi@gmail.com (A. Moreno Reviriego).

of Palencia during the period 1999 to 2013, and an analysis of disease-free survival at 3, 5 and 10 years performed with respect to different variables demographic, risk factors and clinical-biological profile and a multivariate analysis using Cox models.

The variables that demonstrate impact in terms of disease-free survival are stratified age (over/under 40 years), location, histological grade, tumor size, lymph node involvement and stage at diagnosis. The model that best predicts free survival disease sample is formed by age and lymph node involvement. Lymph node N3 to N0 represents an excess risk of recurrence of 7, 5.8 and 4.8 times to 3, 5 and 10 years, respectively. Each year of age to the diagnosis confers a reduced risk of recurrence of 10 and 8% at 5 and 10 years, respectively.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Según el informe de GLOBOCAN 2012, la incidencia mundial de cáncer de mama en mujeres es de en torno a un millón y medio de casos. De todos ellos, las mujeres menores de 45 años suponen el 20,9% del total y las menores de 40 años, tan solo un 9,4%¹. Aunque la incidencia de esta enfermedad es relativamente baja, supone el 40% de los tumores diagnosticados en mujeres por debajo de los 40 años a nivel general, y su incidencia se ha mantenido estable durante las últimas 3 décadas².

La edad joven ha sido clásicamente considerada como un factor pronóstico adverso independiente en cuanto a supervivencia en el cáncer de mama. Sin embargo, muchos han sido los estudios que han demostrado que existe una asociación, en las pacientes de estos grupos etarios, con distintos factores que podrían modificar por sí mismos el pronóstico de su enfermedad, fundamentalmente a expensas de aumento de las tasas de recidiva y mortalidad. Este trabajo pretende valorar los factores asociados a la recidiva de las pacientes jóvenes con cáncer de mama y su contribución al pronóstico de la enfermedad en cuanto a recurrencia.

Material y métodos

Se estudia a las mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante menores de 45 años residentes en el área sanitaria de Palencia durante el periodo de estudio 1999-2013, con datos de seguimiento en cuanto a recidiva hasta 2014 (n = 156). Como criterios de exclusión del estudio tendríamos a las pacientes procedentes del programa de detección precoz de la Junta de Castilla y León, a pacientes con carcinoma *in situ* o a aquellas que no completaron 36 meses de seguimiento para el estudio de supervivencia.

Se estudiaron múltiples variables demográficas, factores de riesgo, variables de perfil clínico-biológico. Se realizó un análisis de supervivencia libre de enfermedad para 36, 60 y 120 meses de seguimiento, mediante el método Kaplan-Meier y, posteriormente, con riesgos proporcionales de Cox para el análisis multivariante.

El trabajo se realizó siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 2008, sin conflicto de intereses ni financiación procedente de organismos privados ni públicos.

Resultados

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión de *riesgos proporcionales de Cox*, para valorar la relación entre las variables y su contribución como factores pronóstico. Los modelos seleccionados contenían las variables: edad, tamaño tumoral, afectación ganglionar y receptores de estrógenos.

Para la *supervivencia libre de enfermedad*, en el modelo elegido, las variables que demuestran mayor efecto son la edad y la afectación ganglionar, con variaciones en función del periodo de tiempo estudiado:

- Para supervivencia libre de enfermedad a 3 años, la única variable significativa es la afectación ganglionar, de manera que el estadio N2 sobre N0 presenta casi 4 veces más riesgo de recidiva, y el N3 sobre el N0, más de 7 veces más de riesgo.
- Para el periodo a 5 años, la afectación ganglionar N2 sobre N0 presenta 5,2 veces más de riesgo de recidiva y la afectación N3 sobre N0, 5,8 veces más de riesgo. La edad representa un factor protector (HR 0,9), de manera que cada año de edad confiere un 10% de reducción de riesgo.
- Para el periodo a 10 años, la afectación ganglionar N2 sobre N0 presenta 3,25 veces más de riesgo de recidiva y la afectación N3 sobre N0, 4,8 veces más de riesgo. La edad representa un factor protector (HR 0,92), de manera que cada año de edad confiere un 8% de reducción de riesgo.

Discusión

De las variables que muestra la [tabla 1](#) y que corresponden a los factores demográficos y de riesgo, ninguna de ellas, excepto la *edad estratificada* ha demostrado un impacto significativo en cuanto a supervivencia libre de enfermedad a 3, 5 y 10 años. El impacto de la edad va aumentando a medida que lo hace el tiempo de seguimiento, así la supervivencia libre de enfermedad para las menores de 40 años es del 81,2% a 36 meses (frente al 93,1% para las mayores de 40 años), de 73,9% a 60 meses (frente al 90,8% para las mayores de 40 años) y del 66,7% a 120 meses (frente al 86,2% para las mayores de 40 años). Estos datos se encuentran muy acordes con los de numerosos estudios sobre este tema. La serie

Tabla 1 Valores de significación estadística (valor de p) para las variables demográficas y de factores de riesgo en cuanto a supervivencia libre de enfermedad

	Supervivencia libre de enfermedad		
	36 meses	60 meses	120 meses
Edad estratificada (<40 años o > 40 años)	0,02	0,005	0,004
Área geográfica	58	0,67	0,47
IMC	0,41	0,23	0,29
Edad de menarquia	0,72	0,62	0,86
Paridad estratificada	0,8	0,71	0,56
Lactancia	0,98	0,8	0,74
Tabaco	0,37	0,66	0,62
ACO	0,88	0,86	0,98
BRCA1/2	0,22	0,87	0,88
Embarazo	0,07	0,11	0,06

p < 0,004.

de Pronzato et al., que analiza a más de 3.500 pacientes de 77 hospitales italianos con carcinoma invasivo menores de 50 años estratificando por grupos de edad, obtiene una supervivencia libre de enfermedad a 3 años para el grupo de 35-40 años del 85%, que se reduce en torno al 75% a 5 años. El grupo de pacientes de 40-45 años presenta una supervivencia del 92% a 3 años, que desciende escasamente hasta el 90% a 5 años. Este trabajo presenta como franja etaria de peor pronóstico el grupo de 35-40 años, con mejores datos de supervivencia para el grupo de menores de 35 años, con respecto al previo, pero inferiores a los del subgrupo 40-45 años³. Otras series como la de Morrison et al. obtienen datos de supervivencia libre de enfermedad inferiores a los de nuestra muestra, si bien son significativos desde el punto de vista estadístico. En dicho trabajo, que incluye 162 tumores de mama en pacientes menores de 40 años y que compara con 100 casos en pacientes mayores de 50 años, se obtienen datos de supervivencia libre de enfermedad a 36 meses de en torno al 70%, a 60 meses en torno al 60% y a 120 meses, inferiores al 50%. La diferencia en las tasas de supervivencia con respecto a nuestra serie podría deberse a que el trabajo de Morrison et al. presenta un porcentaje mucho más elevado de grados histológicos altos, estadios IV, y mucho menor frecuencia de ausencia de afectación ganglionar⁴ (figs. 1 y 2) (tablas 2-4).

La *localización estratificada* muestra datos significativos en nuestro estudio, en términos de supervivencia libre de enfermedad, y lo hace fundamentalmente a expensas de los tumores de localización extensa (3 o más cuadrantes), aunque se objetiva un descenso de las tasas a medida que aumenta la afectación de cuadrantes. Este hecho podría ser atribuido a la propia asociación de la localización extensa con otras variables como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el tipo histológico, todas ellas con impacto en las tasas de supervivencia en nuestro estudio.

El *grado histológico* presenta asociación significativa en todos los periodos del estudio, con la ausencia de enfermedad. En la *figura 3* del apartado de resultados, podemos observar como los grados 1 y 2 se encuentran en tasas similares, con algunos puntos de cruce en las curvas, mientras que es el grado 3 el que presenta un marcado descenso con respecto a los anteriores. El impacto del grado histológico

en el pronóstico del cáncer de mama ha sido expuesto en numerosos estudios y su valor ha demostrado ser independiente y equivalente al de otros factores clásicos, como el tamaño tumoral o la afectación ganglionar. En trabajos antiguos como el de Elston y Ellis, que incluyó alrededor de 2.200 pacientes con carcinoma infiltrante de mama con registro del grado histológico desde 1973, se objetivaron tasas de supervivencia global y libre de enfermedad con respecto al grado histológico que coinciden en tendencia con las de nuestra muestra. Para supervivencia libre de enfermedad en esta serie, el grado histológico 1 alcanza tasas del 78 y del 61% a 5 y 10 años, el grado histológico 2 de en torno al 55 y al 40% a 5 y 10 años, y el grado histológico 3, tasas del 43 y del 38% a 5 y 10 años. Podemos observar peores tasas de supervivencia en ambas vertientes, con respecto a nuestra muestra, datos que podrían atribuirse al periodo del estudio (1973 a 1990), ya que durante los últimos 25 años el diagnóstico y

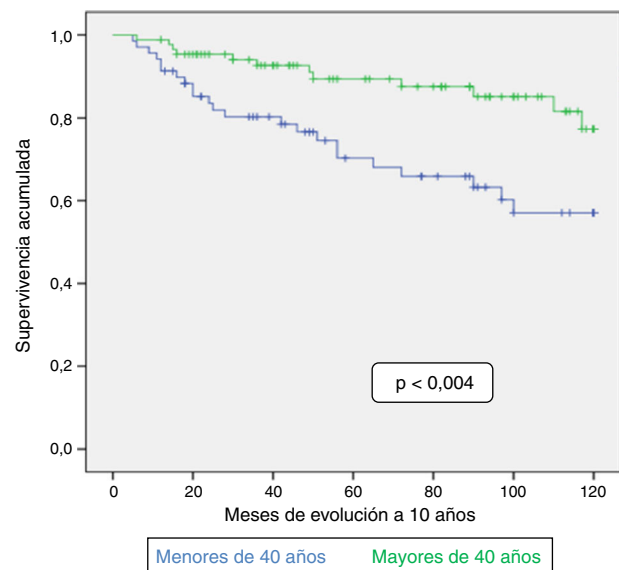
**Figura 1** Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad para la variable edad (estratificada en mayores y menores de 40 años) a 10 años.

Tabla 2 Valores de significación estadística (valor de p) para las variables de perfil clínico-biológico en cuanto a supervivencia libre de enfermedad

	Supervivencia libre de enfermedad		
	36 meses	60 meses	120 meses
Lateralidad	0,68	0,25	0,31
Localización estratificada	0,001	<0,001	<0,001
Tipo histológico	0,19	0,13	0,10
Grado histológico	0,023	0,038	0,022
T del TNM	<0,001	<0,001	<0,001
N del TNM	0,004	0,001	0,001
M del TNM	0,31	0,63	0,45
Estadio estratificado	<0,001	<0,001	<0,001
RE	0,05	0,06	0,66
RP	0,05	0,06	0,57
Her2	0,20	0,28	0,18
Ki67	0,58	0,46	0,47

p = 0,001

tratamiento de la enfermedad ha supuesto un incremento notable en las tasas de supervivencia⁵ (figs. 4-6).

El *tamaño tumoral* ha demostrado en nuestro estudio un marcado impacto en la supervivencia, de manera que, a medida que aumenta el tamaño del tumor, disminuye la supervivencia de la paciente. En cuanto a supervivencia libre de enfermedad, el tamaño T3 supera en los 3 periodos a T4. Este hecho se explica por el alto porcentaje de pacientes T4 con diagnóstico de inicio metastásico, que no contribuye a la posibilidad de recidiva, sino únicamente de muerte, ya que han sido consideradas como progresión de la enfermedad, razón por la que la variable metástasis al diagnóstico no muestra datos significativos. Estos datos coinciden con los de otros estudios, como en la serie de Narod en la que se incluyó a 2.310 mujeres con carcinoma de mama invasivo tratadas desde 1987 a 1999 con registro de tamaños tumorales en centímetros procedentes de las piezas de anatomía patológica. Se realizaron 2 subgrupos de pacientes: mayores y menores de 50 años. Los resultados de las menores de 50 años mostraron una marcada disminución de la supervivencia para tumores por encima de 2 a 5 cm con tasas cercanas al 65% a 10 años, con respecto al grupo de tumores menores de 1 cm (86% a 10 años) y con tamaños entre 1 y 2 cm (81%)⁶.

La *afectación ganglionar* ha demostrado impacto en términos de supervivencia libre de enfermedad con mayores caídas en las tasas que se corresponden con los tumores N2 (4-9 ganglios) y, sobre todo, N3 (10 o más ganglios). En la

serie estudiada por Beenken et al. que incluyó a pacientes T2-T3 tratadas con mastectomía radical o modificada desde 1975 hasta 1978, con datos de seguimiento a 15 años, se objetivó una disminución de las tasas de supervivencia libre de enfermedad, con datos de nuevo inferiores a los de nuestra muestra, como puede observarse en las siguiente (tabla 4), que están condicionados por la exclusión de los tumores con tamaños tumorales menores de 2 cm y de las pacientes intervenidas mediante cirugía conservadora⁷. En la misma línea, el trabajo de Yang et al. recogió datos de 215 pacientes operadas mediante mastectomía radical y analizó la supervivencia global y libre de enfermedad en función del número de ganglios afectados, y objetivó la misma

Tabla 3 Modelo Cox para supervivencia libre de enfermedad a 10 años

	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Edad	0,04	0,92	0,854	0,996
N	0,005			
N1	0,507	1,35	0,557	3,267
N2	0,011	3,25	1,304	8,12
N3	0,002	4,8	1,773	12,988

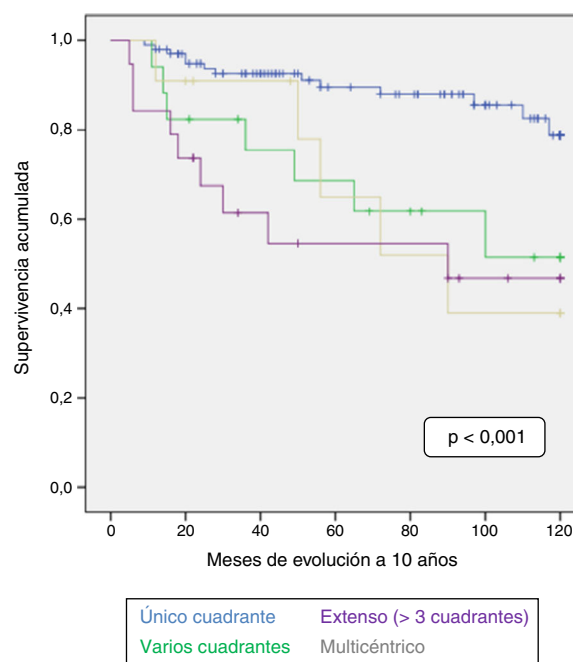
**Figura 2** Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad para la variable localización estratificada a 10 años.

Tabla 4 Comparación de supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años en función de la afectación ganglionar en distintos estudios

	Supervivencia libre enfermedad a 5 años en %			Supervivencia libre de enfermedad a 10 años en %		
	N0	N1-3	N => 4	N0	N1-3	N => 4
Beenken et al.	80	68	45	72	50	23
Yang et al.	90,1	62,7	28	82,8	47,3	16,8
Moreno Reviriego	90,3	86,4	N2 63,2 N3 50	84,7	79,5	N2 57,9 N3 40

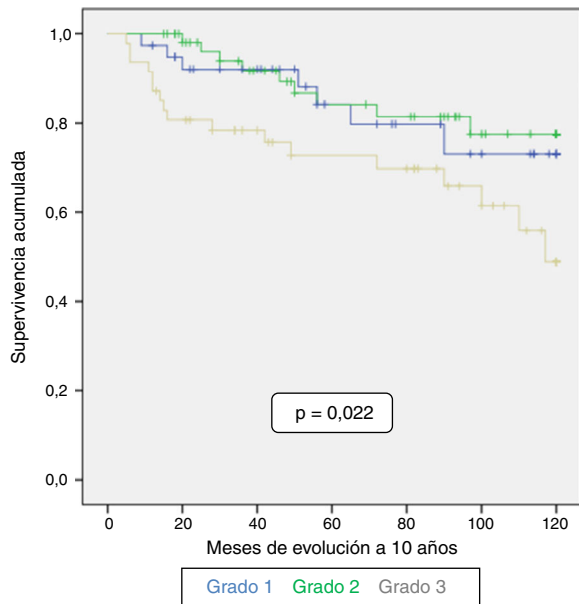


Figura 3 Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad para la variable grado histológico a 10 años.

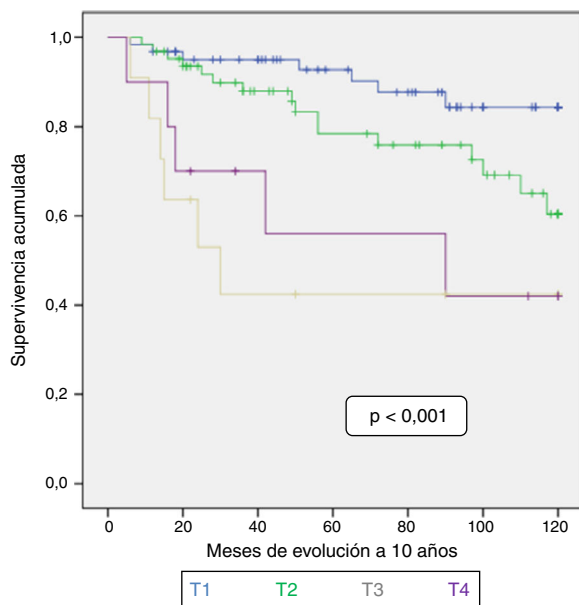


Figura 4 Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad para la variable tamaño tumoral (en categorías TNM) a 10 años.

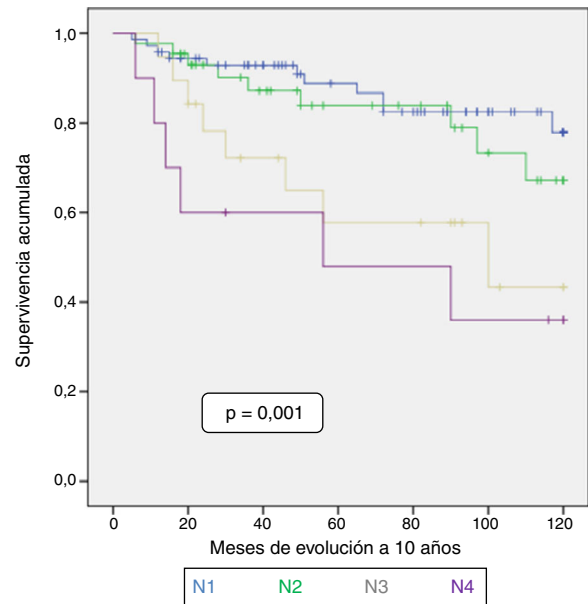


Figura 5 Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad para la variable afectación ganglionar (en categorías TNM) a 10 años.

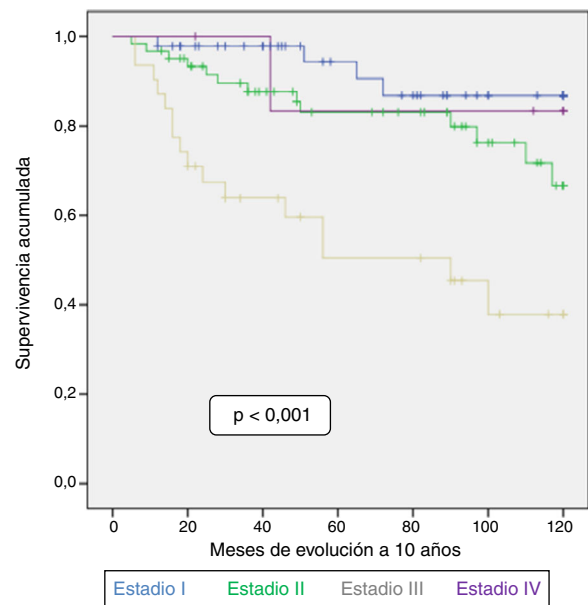


Figura 6 Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad para la variable estadio a 10 años.

relación lineal entre la afectación ganglionar y la caída en las tasas de supervivencia⁸. La diferencia en los datos puede atribuirse tanto a la selección de pacientes como al periodo de estudio.

La variable *estadio* se ha estratificado para el análisis de supervivencia, recodificándola en I, II, III y IV. Su asociación significativa resulta evidente, ya que 2 de los 3 parámetros que conforman la clasificación TNM han obtenido resultados con valores de $p < 0,05$ en términos de supervivencia. Como podemos observar, existe una asociación inversamente proporcional entre el estadio y la supervivencia, de manera que, a medida que este aumenta, disminuye la supervivencia. Nuestros datos son equiparables a los de otros estudios en distintas poblaciones⁹.

Los marcadores de perfil inmunohistoquímico no han demostrado datos significativos en nuestra serie, si bien los datos para receptores de estrógenos y progesterona se hallan cercanos a la significación estadística.

En cuanto al *análisis multivariante*, en la mayoría de los estudios, los modelos de Cox elegidos incluyen las variables tamaño tumoral y afectación ganglionar, ambas casi de manera constante con significación tanto para supervivencia global como libre de enfermedad¹⁰. En nuestra muestra, la variable afectación ganglionar (N2 sobre N3) es la que mejor predice la posibilidad de recidiva de nuestra población, sin obtenerse datos significativos para tamaño tumoral. En un estudio de 269 pacientes en estadio II en población griega tratadas desde 1981 a 1991, con un periodo de seguimiento de 12 años, se realizó análisis multivariante proporcional de Cox para supervivencia libre de enfermedad y global, en el que se concluyó que la variable con mayor impacto para la supervivencia libre de enfermedad era la afectación ganglionar (estratificada en grupos: 0, 1-3, 4-7 y >7) con un HR de 1,06, con IC 95% 0,07-2,03 y un valor de $p = 0,0066$. Por detrás de esta variable, por orden del valor de p , resultaron significativas las variables tamaño tumoral, radioterapia, quimioterapia y edad (en años)¹¹.

Con respecto a la edad, a partir del quinto año de seguimiento, ha demostrado impacto en términos de supervivencia libre de enfermedad. Estos datos están en relación con otros estudios como la serie de Pronzato et al., donde se realiza un análisis multivariante ajustado por factores clínicos y biológicos, y la edad resulta significativa para la supervivencia libre de enfermedad (HR 0,39; $p < 0,001$)³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:359–86.
2. Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: Are there differences before and after age 40? *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:165–75.
3. Pronzato P, Mustacchi G, De Matteis A, Di Costanzo F, Rulli E, Floriani I, et al. Biological characteristics and medical treatment of breast cancer in young women—a featured population: Results from the NORA study. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011:534256.
4. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;107:382–7.
5. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 2002;41(3A):154–61.
6. Narod SA. Age of diagnosis, tumor size, and survival after breast cancer: implications for mammographic screening. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:259–66.
7. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, Desmond R, Krontiras H, Medina H, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 2003;237:732–8, discussion 8-9.
8. Yang JH, Slack NH, Nemoto T. Effect of axillary nodal status on the long-term survival following mastectomy for breast carcinoma: Nodal metastases may not always suggest systemic disease. *J Surg Oncol*. 1987;36:243–8.
9. Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: A population-based study. *Br J Cancer*. 2013;108:1195–208.
10. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:309–30.
11. Vorgias G, Koukouras D, Paleogianni V, Tzoracoeleftherakis E. Prognostic significance of factors affecting disease free interval and overall survival for stage II breast cancer in Greece. A multivariate cohort study. *Eur J Obst Gyn Repr*. 2001;95:100–4.