

Original

Evolución de la supervivencia del carcinoma de mama femenino a partir de los datos de un registro hospitalario de tumores

M.J. Mitxelena-Etxebeste*, I. Pericás-O'Callaghan** y J.D. Toledo y Ugarte***

*Registro de Tumores, **Departamento de Investigación, Instituto Oncológico de Guipúzcoa, San Sebastián;

***Registro Hospitalario de Tumores, Hospital de Basurto, Bilbao. Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad del País Vasco.

Al Prof. Dr. D. Antonio Llombart-Rodríguez, "in memoriam" como un modesto fruto de uno de los árboles que él plantó.

SUMMARY

*Introduction: We selected 1,349 cases of invasive breast cancer diagnosed and treated between 1980 and 1994 from tumours of the registry oncology institute. Materials and methods: The 1,349 cases obtained were staged according to the TNM system. The investigation dealt with the changes in frequency and survival throughout three consecutive five-year periods. The statistical methods used included: Pearson's χ^2 , Kaplan-Meier, Mantel-Cox test and Cox's regression of proportional risks. Results: The overall survival of the whole period was 75% after five years and 60% after ten years. The best survival rate of the five-year periods was in the period 1990-1994 (79.4% after five years and 71.3% after ten years). With regard to stages, the best survival took place at stages I and II, the one corresponding to the third five-year period with significant differences ($p=0.016$ and $p=0.020$). Conclusion: The patients with invasive breast cancer in stage I, who were diagnosed in the last five-year period, showed better rates of survival. **Rev Esp Patol 1998; 31(4): 365-371.***

Key words: Breast cancer - Five-year period - Stage - Survival

RESUMEN

*Introducción: Se han extraído del Registro de Tumores del Instituto Oncológico los casos de cáncer de mama femenino invasivo diagnosticados y tratados entre 1980 y 1994. Material y métodos: Se han estudiado 1349 casos, los cuales se han clasificado por el sistema TNM, investigándose los cambios en frecuencia y supervivencia a lo largo de un periodo dividido en tres quinquenios consecutivos. Los métodos estadísticos utilizados han sido el test χ^2 de Pearson, el Kaplan-Meier, el test Mantel-Cox (log-rank) y la regresión de riesgos proporcionales de Cox. Resultados: La supervivencia global del periodo completo es del 75% a los 5 años y 60% a los 10 años. Por quinquenios la mejor supervivencia ocurrió de 1990 a 1994 (79,4% a los 5 años y 71,3% a los 10 años). Estratificando por estadios, la mejor supervivencia la presentan los estadios I y II, siendo además la mejor la del tercer quinquenio (diferencias significativas $p=0.016$ y $p=0.020$). Conclusión: Las pacientes con cáncer de mama invasor en estadio I diagnosticado en el último quinquenio presentan una mejor supervivencia. **Rev Esp Patol 1998; 31(4): 365-371.***

Palabras clave: Cáncer de mama - Quinquenio - Estadio - Supervivencia

INTRODUCCIÓN

En Europa Occidental el cáncer de mama representa el 25% de los tumores malignos que afectan a las mujeres, constituyendo un grave problema de salud pública (1) cuyo pronóstico continúa siendo grave a pesar de los avances terapéuticos.

El aumento de los diagnósticos en las formas iniciales de la enfermedad parece capaz de mejorar la supervivencia global, además de la introducción de avances terapéuticos. Según la Sociedad Americana del Cáncer la tasa de supervivencia del cáncer de mama femenino invasor en estadios iniciales a los 5 años del diagnóstico ha aumentado del 78% en la década de 1940 al 90% en la actualidad (2).

El Instituto Oncológico de San Sebastián dispone de un Registro Hospitalario de Tumores que recoge información sobre todos los casos de tumores malignos que acuden al hospital para su diagnóstico y/o tratamiento. El Registro dispone de información sobre tumores malignos desde 1975.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la evolución de la supervivencia en una serie de mujeres con cáncer de mama invasor, diagnosticadas y tratadas entre 1980 y 1994, ambos años inclusive, en el Instituto Oncológico de Guipúzcoa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Del Registro de Tumores se han extraído aquellos casos con diagnóstico de carcinoma de mama femenino invasor, diagnosticados y tratados en el Hospital, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1994. Se han excluido aquellos casos que carecen de verificación microscópica. Con estas condiciones se han registrado un total de 1349 casos.

El periodo de estudio abarca 15 años, que se han distribuido en tres quinquenios: 1980-1984, 1985-1989 y 1990-1994, con 418, 384 y 547 casos, respectivamente. De cada quinquenio se estudian las características de presentación en extensión y la supervivencia. Así, el quinquenio se considera la unidad del factor de estudio, tanto en cuanto a la incidencia como al tiempo de supervivencia, que ha de tener un mínimo de 5 años de resul-

tados a corto plazo, de 10 años a medio plazo y de 15 años a largo plazo.

Para el estudio de la supervivencia, en la comparación de resultados, dentro de un quinquenio, o en la comparación de unos quinquenios con otros, consideramos indispensable la estratificación de la muestra según los estadios TNM. El motivo reside en que la supervivencia global de un tumor abarca todos los factores juntos, y hasta el momento la extensión es el índice aislado de más influencia en la supervivencia pues todos los otros factores van a incidir sobre ella.

Los casos se han clasificado utilizando el manual TNM de la UICC (3). Se ha tenido en cuenta el estadio postquirúrgico, y cuando éste no estaba disponible se ha utilizado el estadio clínico. Se presta una atención especial al estadio I por ser una forma localizada de pequeño tamaño, que se puede considerar como diagnóstico precoz.

Del estadio II se han extraído los casos cuyo TNM es igual a T2N0M0, para compararlos con el estadio I, por considerar que en estos casos, al ser la axila negativa, el pronóstico teóricamente sería más similar a los casos de estadio I que a aquellos casos del estadio II con axila positiva.

En lo referente a la edad, los casos se han dividido en dos grupos, menores de 50 años e iguales o mayores de 50 años, por ser ésta la edad en que por término medio se produce la menopausia. Con respecto al tipo histológico, los casos se han agrupado en carcinoma ductal infiltrante (CDI), carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) y otros.

Se ha estudiado la supervivencia global y por estadios para el periodo completo y para cada uno de los quinquenios. El seguimiento de los casos ha sido activo y pasivo, mediante la revisión de historias clínicas, los datos de mortalidad y otras fuentes de información.

Se ha fijado como fecha del último control el 4 de mayo de 1998, y se han considerado como "perdidos de control" aquellos casos en que no se ha obtenido ningún tipo de información sobre su estado (vivo o fallecido) en los 12 meses previos.

Para el análisis estadístico, en la descripción de las variables de la muestra se hace un cálculo de frecuencias (Tablas 1-7). Para estudiar la asociación estadística entre dos variables categóricas se aplica el test χ^2 de Pearson (4) con la tabla de contingencia correspondiente.

En cuanto al estudio de la supervivencia, el análisis univariante se realiza para cada factor mediante el test

Tabla 1. Descripción de las variables contempladas en la muestra de 1349 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama invasor.

	Niveles	N°	%
Quinquenio	1980-1984	418	31,0
	1985-1989	384	28,5
	1990-1994	547	40,5
Estadio (UICC)	I	187	13,9
	II	613	45,4
	III	343	25,4
	IV	137	10,2
	Desconocido	69	5,1
Edad (años)	<50	424	31,4
	≥50	925	68,6
Tipo histológico	CDI	1021	75,7
	CLI	96	7,1
	Otros	232	17,2
Estado final	Vivas	726	53,8
	Fallecidas	590	43,7
	Pérdidas control	33	2,4

de Kaplan Meier (5), comparando las curvas por el método de χ^2 de Mantel-Cox (*log-rank*) (6), que nos da la significación estadística de las diferencias. Para el análisis multivariante se ha aplicado una regresión de riesgos multivariantes de Cox (7), valorando la interacción y controlando la confusión para conocer el verdadero efecto de dicho factor en la relación estudiada. Todos estos cálculos se realizaron con la ayuda del paquete estadístico SPSS 7.5.2.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se han seguido 1349 casos de cáncer de mama femenino invasor, de los cuales se han podido clasificar 1280. De ellos, la mayor parte son estadio II (613 casos, 45,4%), seguidos del estadio III (343 casos, 25,4%), el estadio I (187 casos, 13,9%) y finalmente el estadio IV (137 casos, 10,2%). En 69 casos (5,1%) no se ha podido establecer el estadio (Tabla 1).

Si analizamos la evolución de los estadios por quinquenios (Fig. 1), podemos observar un aumento de los estadios I y II según avanza el periodo. El estadio I pasa

del 9,7% en el primer quinquenio al 18,3% en el tercero y el estadio II pasa del 45,9% en el primer quinquenio al 53,1% en el último. Por el contrario, los estadios III y IV disminuyen del primer quinquenio al tercero. Estas diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) (Tabla 2).

En lo referente a la edad, no se encuentran diferencias entre los quinquenios en las pacientes menores de 50 años y las de 50 años o más ($p > 0.05$). En los tipos histológicos se observa que según avanza el periodo hay una disminución de los casos agrupados en "Otros" debido a una mayor precisión en los diagnósticos histológicos ($p < 0.0001$).

Con respecto a la supervivencia, a fecha del último control, 726 pacientes están vivas, 590 han fallecido y 33 se han considerado como pérdidas de control.

La supervivencia global es del 75% a los 5 años del diagnóstico y del 60% a los 10 años para el total de los casos. En cuanto a los estadios, la mejor supervivencia corresponde al I (96,7% a los 5 años y 89,1% a 10 años) seguido del II (84,8% a 5 años y 72,3% a 10 años). El estadio III presenta una supervivencia de 64,5% a 5 años y 43,7% a 10 años, siendo la peor supervivencia la del estadio IV (30,6% a 5 años y 8,7% a 10 años) (Fig. 2).

En la Fig. 3 están representadas las curvas de supervivencia del análisis por quinquenios. La mejor es la del

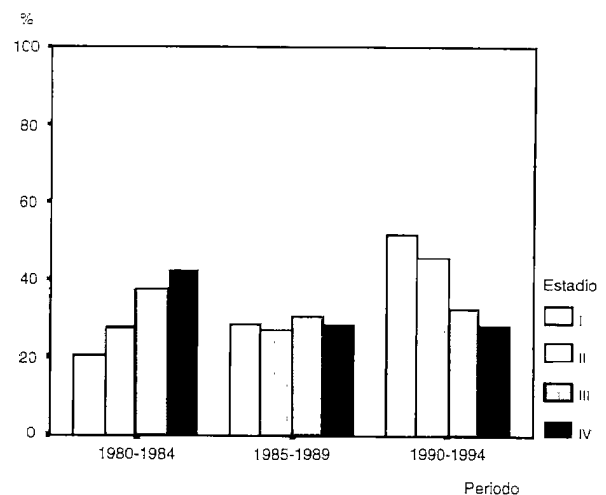


Figura 1. Diagrama de barras que muestra la evolución de los estadios en los tres quinquenios estudiados.

Tabla 2. Relación entre los quinquenios y las otras variables contempladas en la muestra de 1349 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama invasor (test de χ^2 de Pearson).

	Niveles	Nº	Periodos			p
			1980-1984 (%)	1985-1989 (%)	1990-1994 (%)	
Estadio (UICC)	I	187	9,7	14,6	18,3	<0.0001*
	II	613	45,9	45,9	53,1	
	III	343	32,7	28,6	21,2	
	IV	137	11,7	11,0	7,4	
Edad (años)	<50	424	30,6	31,5	32,0	0.901
	≥50	925	69,4	68,5	68,0	
Tipo histológico	CDI	1021	72,0	76,0	78,2	<0.0001*
	CLI	96	3,6	10,4	7,5	
	Otros	232	24,4	13,5	14,3	
Estado final	Vivas	726	40,0	48,9	71,3	<0.0001*
	Fallecidas	590	60,0	51,1	28,7	

*Divergencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

tercer quinquenio, con una supervivencia de 79,4% a los 5 años y de 71,3% a 10 años (Tabla 3).

Estratificando por estadios (Fig. 4), las pacientes en estadio I presentan la mejor supervivencia tanto a 5 años como a 10 años en el tercer quinquenio, en que el 100% están vivas a los 5 años y el 97,8% sobreviven a los 10 años. Lo mismo sucede en las de estadio II: la mejor supervivencia se produce en el quinquenio 1990-1994, el 87,4% a los 5 años y el 81% a 10 años. En la Tabla 3 se observa que estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0.016$).

En las pacientes del estadio II se aprecia que existen diferencias significativas ($p=0.020$) entre el segundo y el tercer quinquenio (Tabla 3). Debido a ello se han seleccionado los 186 casos T2N0M0 para ver si pueden explicar esta diferencia, por ser los de mejor pronóstico del estadio II. La supervivencia de este grupo en los tres quinquenios viene representada en la Fig. 5 y su comparación estadística en el test de la Tabla 4, observándose que no existen diferencias ($p>0.05$).

Así pues, el estudio se centró en las 187 pacientes de cáncer de mama diagnosticadas en estadio I, cuya des-

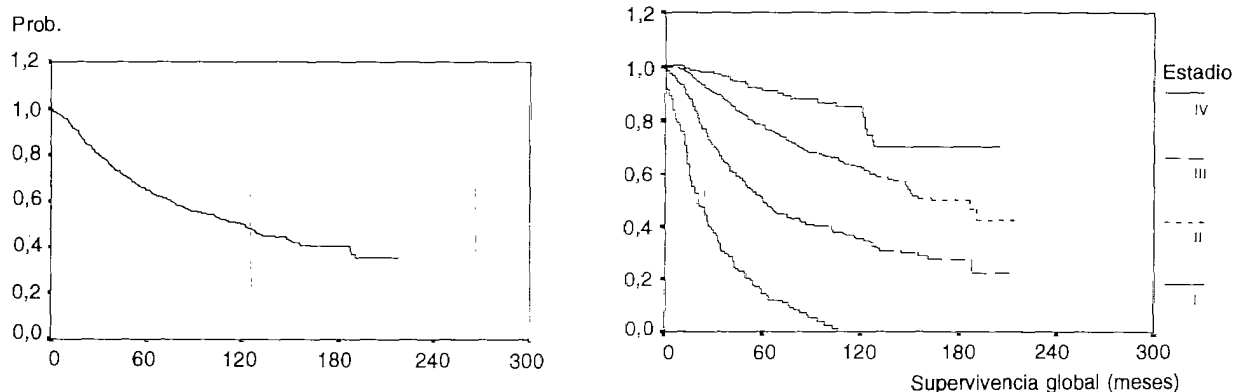


Figura 2. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) global (izquierda) y según el estadio de las 1349 pacientes estudiadas (derecha).

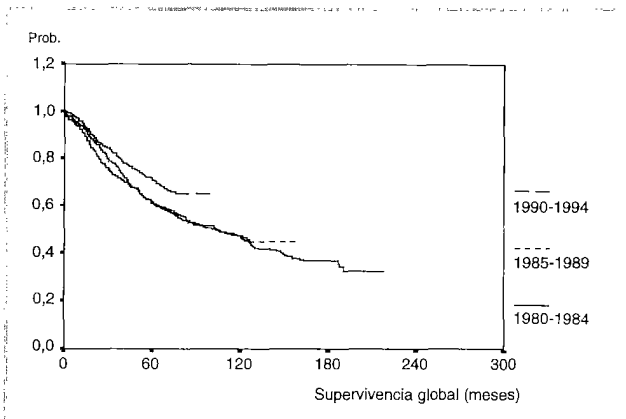


Figura 3. Curvas de supervivencia global (Kaplan-Meier) de las 1349 pacientes estudiadas según el quinquenio en que se ha diagnosticado el cáncer de mama.

cripción de la muestra y los resultados de su estudio comparativo entre el factor de estudio y las otras variables están recogidos en las Tablas 5 y 6, respectivamente. Hay que destacar que el efecto del tiempo sobre el tipo histológico y el estado final de las pacientes, descrito anteriormente en la muestra inicial, es más acusado en este subgrupo de pacientes.

Haciendo una regresión de riesgos proporcionales (Cox) con las variables recogidas tratándolas como posibles modificadores del efecto o de confusión, llegamos a los resultados de la Tabla 7, donde se observan unos riesgos relativos de fallecimiento en los quinquenios primero y segundo de aproximadamente siete y seis veces superiores respecto al último periodo estudiado.

DISCUSIÓN

La evolución de la supervivencia del cáncer de mama femenino invasor en tres quinquenios sucesivos a partir de los datos de un Registro de Tumores Hospitalario ha sido el principal objetivo de este estudio. Se aprecia que a medida que avanzamos en el tiempo la supervivencia global va mejorando, siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas. Una de las causas que puede explicar estas diferencias está en el hecho de que con el tiempo aumentan los diagnósticos de cáncer de mama en estadios I y II, y por el contrario disminuyen los diagnósticos en los estadios III y IV.

Tabla 3. Resultados obtenidos al realizar la prueba de χ^2 de Mantel-Haenszel (*log-rank*) para comparar las curvas de supervivencia de los tres quinquenios de una manera global o estratificadas por estadios.

	χ^2	g.l.	p
Global por quinquenios	13,47	2	0.001*
Por estratos			
Estadio I	8,25	2	0.016*
Estadio II	5,34	2	0.069
Estadio III	1,22	2	0.543
Estadio IV	0,18	2	0.914
Por parejas de estratos			
Estadio I			
1980-1984 vs. 1985-1989	0,28	2	0.597
1980-1984 vs. 1990-1994	7,80	2	0.005*
1985-1989 vs. 1990-1994	6,61	2	0.010*
Estadio II			
1980-1984 vs. 1985-1989	1,00	2	0.317
1980-1984 vs. 1990-1994	1,70	2	0.192
1985-1989 vs. 1990-1994	5,36	2	0.020*
Estadio III			
1980-1984 vs. 1985-1989	0,00	2	0.970
1980-1984 vs. 1990-1994	1,11	2	0.292
1985-1989 vs. 1990-1994	0,65	2	0.420
Estadio IV			
1980-1984 vs. 1985-1989	0,14	2	0.704
1980-1984 vs. 1990-1994	0,06	2	0.812
1985-1989 vs. 1990-1994	0,03	2	0.866
Muestra: 1349 pacientes diagnosticadas de carcinoma invasor de mama.			
*Divergencias estadísticamente significativas (p=0.05).			

Los casos de la década de 1980, si los comparamos con otros estudios realizados en Vizcaya (8), muestran pocas variaciones en lo que respecta al estadio, aunque en el quinquenio 1990-1994 son más numerosos los estadios iniciales de nuestra serie.

En cuanto a la supervivencia, la de nuestra serie es algo peor en el quinquenio 1980-1984 que en Vizcaya (9, 10), mientras que en el quinquenio 1985-1989 es similar, y superior en el quinquenio 1990-1994. Los casos de Lara (8) de la década de 1970 muestran una incidencia conjunta de los estadios II y III muy elevada y una supervivencia pobre. Podemos decir que se trata de una época históricamente diferente.

Los datos derivados de este estudio sugieren que se está produciendo una mejora progresiva en el diagnósti-

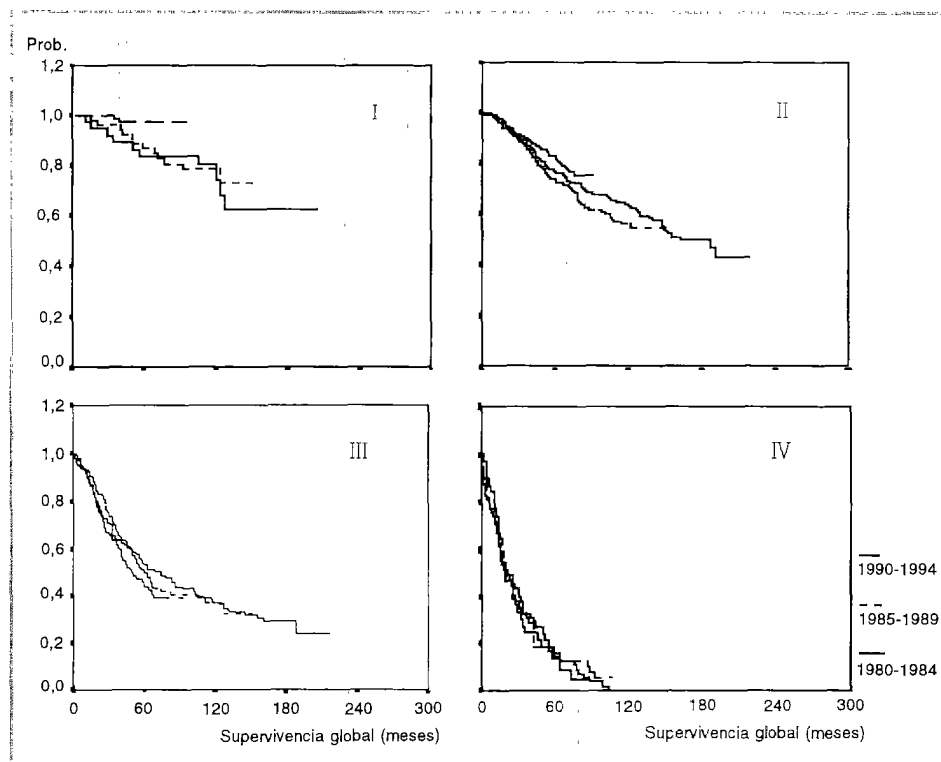


Figura 4. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) estratificadas por estadios de las 1349 pacientes estudiadas, según el quinquenio en que se han diagnosticado.

co de la enfermedad ya detectada en lo referente a su estadio, aunque en el periodo de estudio todavía no se había puesto en marcha ningún programa de detección precoz del cáncer de mama.

Con respecto al estadio I, las diferencias observadas en la supervivencia a medida que avanza el periodo serán objeto de un análisis posterior, cuya hipótesis de trabajo será el estudio del tamaño del tumor como factor pronóstico.

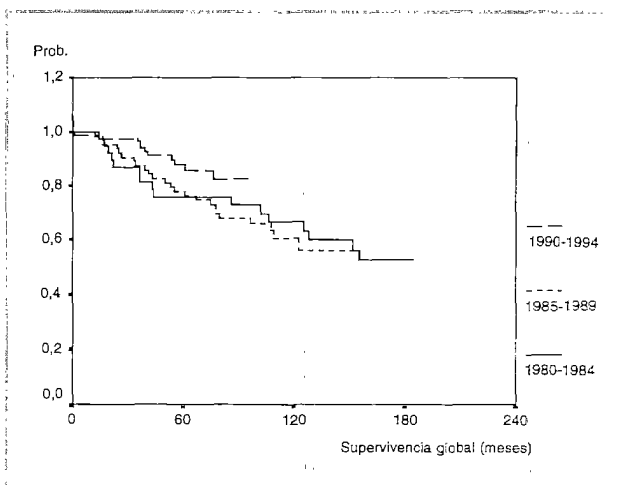


Figura 5. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) de las 186 pacientes T2N0M0 de estadio II estudiadas según el quinquenio en que se han diagnosticado.

Tabla 4. Resultados obtenidos al realizar la prueba de χ^2 de Mantel-Haenszel (log-rank) para comparar las curvas de supervivencia de los tres quinquenios de las pacientes diagnosticadas de carcinoma primitivo de mama en estadio II (T2N0M0).

	χ^2	g.l.	p
Global			
Estadio II (T2N0M0)	4,01	2	0.134
Por parejas			
Estadio II (T2N0M0)			
1980-1984 vs. 1985-1989	0,12	2	0.725
1980-1984 vs. 1990-1994	1,94	2	9.163
1985-1989 vs. 1990-1994	3,70	2	0.054

Muestra: 186 casos.
*Divergencias estadísticamente significativas (p=0.05).

Tabla 6. Relación entre los quinquenios y las otras variables contempladas en la muestra de 187 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama invasor en estadio I (test de χ^2 de Pearson).

	Niveles	Nº	Periodos			p
			1980-1984 (%)	1985-1989 (%)	1990-1994 (%)	
Edad (años)	<50	78	44,7	49,1	36,5	0.300
	≥50	109	55,3	50,9	63,5	
Tipo histológico	CDI	138	65,8	71,7	78,1	0.040*
	CLI	18	2,6	13,2	10,4	
	Otros	31	31,6	15,1	11,5	
Estado final	Vivas	157	65,8	77,4	97,8	<0.0001*
	Fallecidas	27	34,2	22,6	2,2	

*Divergencias estadísticamente significativas (p=0.05).

Tabla 7. Características del modelo obtenido mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox para conocer el efecto de los quinquenios sobre el riesgo relativo de fallecimiento (RR) en la muestra de 187 pacientes diagnosticadas de carcinoma invasor de mama en estadio I.

	Coefficiente β	RR*	IC 95%	p
Quinquenios				
VF: 1980-1984 vs. 1990-1994	1,98	7,23	1,54-33,82	0.012**
1985-1989 vs. 1990-1994	1,76	5,80	1.27-26,60	0.023**

VF: variables ficticias o *dummy*. *Estimado respecto al último quinquenio (1990-1994). **Divergencias estadísticamente significativas (p=0.05).**Tabla 5. Descripción de las variables contempladas en la muestra de 187 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama invasor en estadio I.**

	Niveles	Nº	%
Quinquenio	1980-1984	38	20,3
	1985-1989	53	28,3
	1990-1994	96	51,3
Edad (años)	<50	78	41,7
	≥50	109	58,3
Tipo histológico	CDI	138	73,8
	CLI	18	9,6
	Otros	31	16,6
Estado final	Vivas	157	84,0
	Fallecidas	27	14,4
	Pérdidas control	3	1,6

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Muir CS, Whelan S, Gao YT, Ferlay J, Powell J (Eds.). Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications, Lyon 1992; VI (120).
- Facts And Figures. American Cancer Society, 1986.
- TNM Classification of Malignant Tumours. 4ª ed. UICC, Springer 1987.
- Pearson K. *On the criterion than a given system of deviations from probable in the case of a correlated system of variables in such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling.* Philosophical Magazine 1900; Series V(1): 157-175.
- Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations.* Journal of the American Statistical Association 1958; 53: 457-481.
- Mantel N, Haenszel W. *Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease.* Journal of the National Cancer Institute 1959; 22: 719-748.
- Cox DR. *Regression models and life-tables (with discussion).* Journal of the Royal Statistical Society 1972; Series B(34): 187-220.
- Lara MR. Cáncer de mama en la provincia de Vizcaya. Estudio estadístico, epidemiológico y de seguimiento (Tesis Doctoral). UPV-EHU 1984.
- Ibáñez T. Carcinoma de mama. Factores morfológicos de valor pronóstico (Tesis Doctoral). UPV-EHU 1991.
- Ibáñez T, Bilbao J, Toledo JD. *TNM und Grading als prognostische Faktoren beim Mammarkarzinom.* Pathologie 1993; 14: 144-149.

