

SESIONES CIENTÍFICAS

FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA LOCAL LUEGO DE TRATAMIENTO CONSERVADOR EN CÁNCER DE MAMA

Agustina González Zimmermann,* Juan Luis Uriburu,** Héctor D. Vuoto,**
Alejandra M. García,* Gabriela B. Candás,** Juan A. M. Isetta,**
Lucas Cogorno,** Oscar L. Bernabó ***

RESUMEN

Introducción

El tratamiento conservador seguido de radioterapia en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales es la terapéutica estándar en la actualidad. La incidencia de recidiva local (RL) varía entre 4,1% y 18,0%.

Objetivo

Evaluar los diferentes factores de riesgo de RL luego del tratamiento conservador en las pacientes operadas en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires y analizar el impacto en la sobrevida.

Material y métodos

Se analizaron retrospectivamente 717 pacientes operadas, entre enero de 1988 y diciembre de 2003, de las cuales recidivaron 73 pacientes (10,2%), con un tiempo medio de aparición de 57 meses.

Resultados

El riesgo anual de RL fue 1,29%. Presentaron RL el 12,6% de las pacientes menores de 55 años y el 6,8% de las mayores de 56 años. La supervivencia a 5 años de las pacientes con RL fue 92%, a 10 años 83% y a 15 años 78%.

Conclusiones

Resultaron factores de riesgo estadísticamente significativos: la edad menor a 55 años al momento del diagnóstico y los márgenes de resección \leq 5 mm. Las pacientes con RL presentaron menor sobrevida y mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia.

Palabras clave

Recidiva local. Tratamiento conservador. Factores de riesgo.

SUMMARY

Introduction

Breast conserving surgery followed by radiation therapy in early stage breast

* *Fellow* del Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires.

** Médico del *staff* del Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires.

*** Jefe del Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires.

Correo electrónico para la Dra. Agustina González Zimmermann: agusgz@yahoo.com.ar

cancer is the standard therapeutics at present. The incidence of local recurrence (LR) varies between 4.1% and 18.0%.

Objective

To evaluate the different LR risk factors following breast conserving treatment in patients undergoing surgery at the Breast Diseases Department of the British Hospital and to analyze the impact on survival.

Material and methods

Seven hundred and seventeen patients operated on between January 1988 and December 2003 with 73 developing recurrences after a median time of 57 months were analyzed retrospectively.

Results

The LR annual risk was 1.29%, 12.00% in patients younger than 55 years of age and 6.8% older than 56. The 5 year survival rate in LR patients was 92%, in 10 years 83% and in 15 years 78%.

Conclusions

Risk factors that were considered statistically significant: Patients younger than 55 at the moment of diagnosis and margins of resection of 5 mm. LR patients presented less survival chances and higher risk of developing distant metastasis.

Key words

Local recurrence. Conserving treatment. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento conservador seguido de radioterapia en pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama es la terapéutica estándar en la actualidad.¹⁻⁷

La incidencia de recidiva local (RL) luego de cirugía conservadora en las distintas series publicadas, tanto nacionales como internacionales, varía entre un 4,1% y 18,0%.⁸⁻¹⁴

Distintos parámetros han sido analizados, por diferentes autores, para establecer los factores relacionados con RL; por ejemplo, edad, tamaño tumoral, tipo histológico, grado nuclear e histológico, estado ganglionar, receptores hormonales, márgenes, invasión linfo-vascular, etc.

Actualmente el tratamiento estándar de la RL luego de cirugía conservadora, es la mastectomía, la cual provee un control local/regional en el 90% de las pacientes.¹⁵ Sin embargo, en pacientes seleccionadas, algunos autores consideran factible la retumorectomía.¹⁶

La RL luego de cirugía conservadora es considerada como factor de predicción de metástasis a distancia en numerosas publicaciones.^{13,17-19}

El impacto en la sobrevida es objeto de discusión, si bien la mayoría de los autores encuentra que las pacientes con RL luego de cirugía conservadora tendrían peor pronóstico, otros no hallan diferencias estadísticamente significativas.²⁰⁻²²

El objetivo del presente trabajo es analizar los factores relacionados con el aumento de riesgo de recidiva local luego del tratamiento conservador en las pacientes con cáncer de mama, y evaluar el impacto en la sobrevida.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es analizar los factores relacionados con el aumento de riesgo de recidiva local luego del tratamiento conservador en las pacientes con cáncer de mama, y evaluar el impacto en la sobrevida.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires, entre enero de 1988 y diciembre de 2003, fueron tratadas 2.202 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, en las cuales se efectuó cirugía conservadora en 1.213 pacientes (55,1%).

Se excluyeron 496 pacientes por los siguientes motivos: haber sido operadas en otra institución, aquellas que no completaron el tratamiento radiante, pacientes perdidas durante el seguimiento, pacientes con tumores mayores de 5 cm y pacientes con metástasis a distancia de inicio. Quedaron para el análisis retrospectivo 717 casos, consultando la base de datos que el Servicio posee para el registro de las pacientes.

Las cirugías fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico y consistieron en la cuadrantectomía con evaluación del estado axilar en los carcinomas infiltrantes, ya sea mediante vaciamiento axilar o biopsia de ganglio centinela, de acuerdo a la época en que se realizó el tratamiento, seguido de radioterapia sobre el volumen total de la mama preservada (promedio 5.040 cGy) y *boost* (1.620 cGy).

El seguimiento promedio fue de 105,9 meses con un rango de 24-259 meses.

Definimos como recidiva local, de acuerdo a Bernardello,⁸ a cualquier forma de nueva manifestación de la enfermedad en la mama homolateral, sea cual fuere el intervalo libre, el lugar propiamente dicho o el tejido afectado (piel o glándula mamaria).

El tratamiento adyuvante se realizó de conformidad con las características de presentación de los tumores, acorde con la época en que se efectuaron los diagnósticos.

El seguimiento clínico se realizó en forma trimestral los dos primeros años y luego en forma semestral, con mamografía y ecografía anual.

Para el análisis se dividió a las pacientes en dos grupos, con y sin recidiva local. Se diagnosticó RL en 73 pacientes (10,2%). En la Tabla I se describen las características de las mismas.

El diagnóstico de la RL fue en 42 pacientes (57,5%) por presentar un nódulo palpable, mientras que en 31 pacientes (42,5%) las lesiones fueron no palpables.

Los carcinomas ductales in situ (13 pacientes) que recidivaron, lo hicieron como tumores in situ en 3 pacientes (23,1%) y como infiltrantes

en 10 pacientes (76,9%). Y de los carcinomas infiltrantes (60 pacientes) que recidivaron, lo hicieron como tumores in situ en 6 casos (10%) y como carcinomas infiltrantes en 54 casos (90%).

Las 73 pacientes con RL recibieron tratamientos diversos. En 65 casos fueron intervenidas quirúrgicamente: 93,8% (61 pacientes) mastectomía y 6,2% (4 pacientes) retumorectomía, por deseo de la paciente. En las restantes 8 pacientes: 4 casos no fueron operados y recibieron tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia) y no se cuenta con los datos de las otras 4 pacientes. De las pacientes con RL, el 18,1% (13 pacientes) recibió tratamiento de quimioterapia y el 1,1% (8 pacientes) recibió radioterapia.

Se evaluó específicamente: la edad; el estado menopáusico; el tipo histológico; el grado histológico, nuclear y mitótico; el compromiso axilar; la invasión linfovascular (ILV); el componente intraductal extenso (CIE); los márgenes de resección; el pTNM; los receptores hormonales; el HER-2/neu; la aparición de metástasis; y la sobrevida global.

La estadificación tumoral se realizó de conformidad con la clasificación TNM de la AJCC/UICC, 6ª versión, año 2003.

Los márgenes de resección fueron evaluados en milímetros y se los dividió en cinco grupos para su análisis: menores o iguales a 1 mm, entre 2 y 5 mm, entre 6 y 9 mm, mayores o iguales a 10 mm y desconocidos (grupo de pacientes en las cuales se informan márgenes libres, pero no se especifica en mm).

Se calculó sobrevida global a los 5, 10 y 15 años en pacientes con y sin recidiva local, luego del tratamiento conservador de cáncer de mama, considerando el tiempo desde la cirugía hasta la muerte o hasta el último control disponible.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Intercooled Stata 8.0. Para comparar variables cuantitativas se utilizó el test de Student o la prueba de los rangos de Wilcoxon, según co-

DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS ANALIZADOS				
		No presentaron RL	Presentaron RL	Valor p
Edad años (rango)		53,7 (31-77)	50,4 (30-71)	0,011 (S)
Estado menopáusico	Premenopausia	273 (87,5%)	39 (12,5%)	0,07 (NS)
	Posmenopausia	371 (91,6%)	34 (8,4%)	
Receptores de estrógeno	Positivo	362 (90,1%)	40 (9,9%)	0,97 (NS)
	Negativo	119 (90,2%)	13 (9,8%)	
	Desconocido	183		
Receptores de progesterona	Positivo	258 (88,1%)	35 (11,9%)	0,06 (NS)
	Negativo	169 (93,4%)	12 (6,6%)	
	Desconocido	243		
HER-2/neu	Positivo	17 (94,4%)	1 (5,6%)	0,921 (NS)
	Negativo	30 (93,7%)	2 (6,3%)	
	Desconocido	667		
Invasión linfovascular	Presente	90 (90,0%)	10 (10,0%)	0,948 (NS)
	Ausente	554 (89,8%)	63 (10,2%)	
Grado histológico	1	84 (85,7%)	14 (14,3%)	0,11 (NS)
	2	248 (91,2%)	24 (8,8%)	
	3	155 (93,4%)	11 (6,6%)	
Grado nuclear	1	107 (88,4%)	14 (11,6%)	0,528 (NS)
	2	316 (90,8%)	32 (9,2%)	
	3	113 (92,6%)	9 (7,4%)	
Grado mitótico	1	264 (89,8%)	30 (10,2%)	0,426 (NS)
	2	188 (90,8%)	19 (9,2%)	
	3	45 (95,7%)	2 (4,3%)	
Componente intraductal extenso	Presente	36 (87,8%)	5 (12,2%)	0,661 (NS)
	Ausente	608 (90,0%)	68 (10,0%)	
Tamaño	Tis	75 (85,2%)	13 (14,8%)	0,19 (NS)
	T1	450 (91,1%)	44 (8,9%)	
	T2	119 (88,2%)	16 (11,8%)	
Compromiso axilar	N0	451 (89,3%)	54 (10,7%)	0,354 (NS)
	N1	95 (89,6%)	11 (10,4%)	
	N2	33 (97,1%)	1 (2,9%)	
	N3	10 (100,0%)	0 (0,0%)	

S: Significativo. NS: No significativo. NE: No evaluado.

Tabla I

respondía. Para comparar proporciones se utilizó el test de chi cuadrado (Pearson). Se graficaron tiempos de supervivencia y se calcularon probabilidades con la técnica de Kaplan-Meier. Se informan intervalos de confianza (IC) para el 95%. Para comparar las curvas se utilizó la prueba de

Logrank. Para identificar variables relacionadas con mortalidad o recidiva se utilizó el análisis proporcional de Cox. En todos los casos se consideró una p 0,05 como estadísticamente significativa.

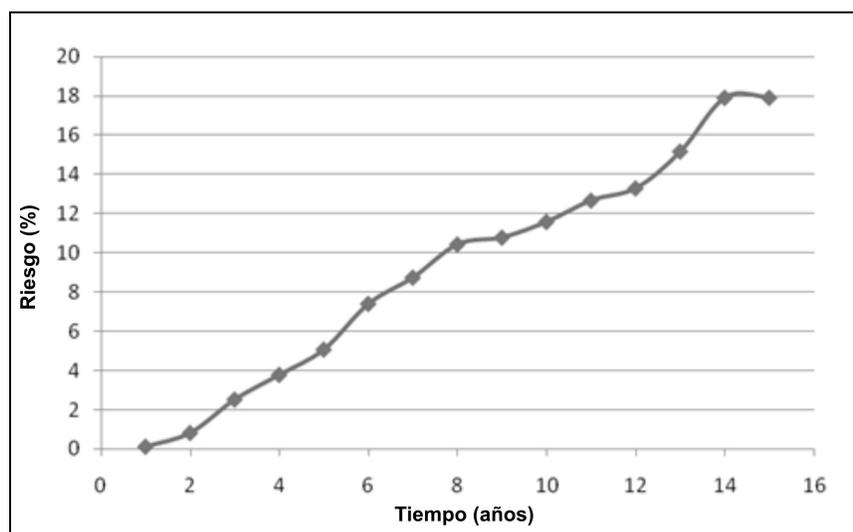


Figura 1. Riesgo de recidiva local por año.

RESULTADOS

En nuestra serie de 717 pacientes con cáncer de mama en las cuales se realizó tratamiento conservador, recidivaron 73 pacientes (10,2%), con un tiempo medio de aparición de 57 meses (rango: 12-222 meses). El riesgo de RL anual fue de 1,29% (95%IC: 1,20-1,38) y el riesgo acumulado a 15 años de 16,6% (95%IC: 12,3-22,1) (Figura 1).

El tiempo de aparición de la RL (Tabla II) evidenció que el 12,4% (9 pacientes) recidivó antes de los 24 meses, el 39,7% (29 pacientes) entre 25 y 59 meses, y el 47,9% (35 pacientes) después de los 60 meses.

El 78,1% (57 casos) de las recidivas locales fue en el mismo cuadrante que el tumor original.

Analizando la edad como factor de riesgo de RL (Tabla III), encontramos que el punto de corte fue de 55 años, presentando mayor riesgo las pacientes menores de esta edad.

Entre las pacientes menores de 55 años recidivaron el 12,6%; mientras que de las pacientes mayores de 56 años recidivaron el 6,8% ($p=0,012$).

La edad promedio de las pacientes del grupo que recidivó fue 50,4 años (rango: 31-73)

Tiempo aparición RL	n	%
24 meses	9	12,4
25 a 59 meses	29	39,7
60 meses	35	47,9
TOTAL	73	100,0

n: Número de pacientes.

Tabla II. Tiempo de aparición de la recidiva local.

Edad	n	RL	
		n	%
55 años	422	53	12,6
56 años	295	20	6,8
TOTAL	717	73	10,2

$p=0,012$ (S)

S: Significativo. n: Número de pacientes.

Tabla III. Edad como factor de riesgo de recidiva local.

versus 53,7 años (rango: 30-71) en el grupo sin recidiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$).

El estado menopáusico no mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,072$). Presentaron RL el 12,5% (39 pacientes) de las premenopáusicas y el 8,4% (34 pacientes) de las

Tipo histológico	Sin RL		RL	
	n	%	n	%
Carcinoma ductal infiltrante	487	67,9	48	9,8
Carcinoma lobulillar infiltrante	82	11,4	6	7,3
Carcinoma ductal in situ	83	11,6	13	15,6
Otros in situ	5	0,7	0	0,0
Otros infiltrantes	60	8,4	6	10,0

Tabla IV. Recidiva local de acuerdo al subtipo histológico.

Márgenes	No presentaron RL		Presentaron RL	
	n	%	n	%
1 mm	36	87,8	5	12,2
2-5 mm	47	83,9	9	16,1
6-9 mm	23	100,0	0	0,0
10 mm	378	94,1	24	5,9
Valor p=0,013 (S)				
S: Significativo. n: Número de pacientes.				

Tabla V. Márgenes de resección en pacientes con y sin recidiva local..

Márgenes	No presentaron RL		Presentaron RL	
	n	%	n	%
1 mm	28	90,3	3	9,7
2-5 mm	44	86,3	7	13,7
6-9 mm	20	100,0	0	0,0
10 mm	345	94,8	19	5,2
Valor p=0,05 (S)				
S: Significativo. n: Número de pacientes.				

Tabla VI. Carcinomas infiltrantes.
Márgenes de resección en pacientes con y sin recidiva local..

posmenopáusicas (Tabla I).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de RL de acuerdo al subtipo histológico (Tabla IV), grado histológico, mitótico ni nuclear (Tabla I).

La RL de acuerdo al tamaño tumoral fue de 14,8 % (13 pacientes) en los Tis; 8,9% (44 pacientes) en los T1; y 11,8% (16 pacientes) en los T2; no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,19$) (Tabla I).

Al analizar las variables CIE e ILV no se ha-

llaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla I).

Para la evaluación de los márgenes de resección quirúrgica (Tabla V) se excluyeron aquellas 195 pacientes con márgenes desconocidos (27,1%).

Entre las pacientes con márgenes menores o iguales a 1 mm recidivaron 5 casos (12,2%), entre 2 y 5 mm recidivaron 9 pacientes (16,1%), entre 6 y 9 mm no recidivó ninguna de las 23 pacientes y por último, en el grupo con márgenes

Márgenes	No presentaron RL		Presentaron RL	
	n	%	n	%
1 mm	8	80,0	2	20,0
2-5 mm	3	60,0	2	40,0
6-9 mm	3	100,0	0	0,0
10 mm	33	86,8	5	13,2
Valor p=0,38 (NS)				
NS: No significativo. n: Número de pacientes.				

Tabla VII. Carcinomas in situ.
Márgenes de resección en pacientes con y sin recidiva local..

Metástasis	Sin recidiva		Con recidiva	
	n	%	n	%
No	596	92,5	55	75,3
Sí	48	7,5	18	24,7
TOTAL	644	100,0	73	100,0
Valor p<0,0001 (S)				
S: Significativo. n: Número de pacientes.				

Tabla VIII. Metástasis a distancia.

nes mayores a 10 mm recidivaron 24 pacientes (5,9%). Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p=0,013$), siendo el punto de corte para mayor riesgo de RL de 5 mm.

Al analizar independientemente los carcinomas infiltrantes, los márgenes de resección fueron un factor de riesgo de RL estadísticamente significativo ($p=0,05$; Tabla VI). Entre las pacientes con márgenes ≤ 5 mm recidivaron 10 casos (12,2%); en aquellas con márgenes >6 mm, recidivaron 19 pacientes (5,2%) y los márgenes fueron desconocidos en 31 pacientes. Debido al escaso número de pacientes que recidivaron entre los carcinomas in situ (Tabla VII), el análisis de este grupo carece de poder estadístico.

El compromiso ganglionar axilar no mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,354$) con relación a la RL. En el subgrupo N0 recidivaron el 10,7% (54 pacientes), en el N1 el 10,4% (11 pacientes), en el N2 el 2,9% (1 paciente) y en los N3 no recidivó ninguna (Tabla I). Se excluyeron para este análisis 62 pa-

cientes a las cuales no se les había realizado estadificación axilar.

En el grupo de pacientes con receptores de estrógeno (RE) positivo recidivó el 9,9% (40 pacientes) y en el grupo con RE negativo recidivó el 9,8% (13 pacientes), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa; $p=0,973$ (Tabla I).

El estudio de los receptores de progesterona tampoco evidenció una diferencia estadísticamente significativa para mayor riesgo de RL $p=0,060$ (Tabla I).

El HER-2/neu no pudo ser analizado debido al escaso número de pacientes en las que se efectuó, acorde al período analizado.

En el grupo de pacientes con RL, 18 casos (24,7%) desarrollaron metástasis a distancia, en tanto que en el grupo que no recidivó sólo 7,5% (48 pacientes) metastatizó, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p<0,0001$ (Tabla VIII).

Al analizar independientemente a los carcinomas infiltrantes que presentaron RL, 17 ca-

Recidiva local	Sin metástasis		Con metástasis	
	n	%	n	%
No	476	83,7	93	16,3
Sí	42	71,2	17	28,8
Valor p=0,016 (S)				
S: Significativo. n: Número de pacientes.				

Tabla IX. Metástasis a distancia en carcinoma infiltrante.

Recidiva local	Sin metástasis		Con metástasis	
	n	%	n	%
No	71	94,7	4	5,3
Sí	13	92,9	1	7,1
Valor p=0,78 (NS)				
NS: No significativo. n: Número de pacientes.				

Tabla X. Metástasis a distancia en carcinoma in situ.

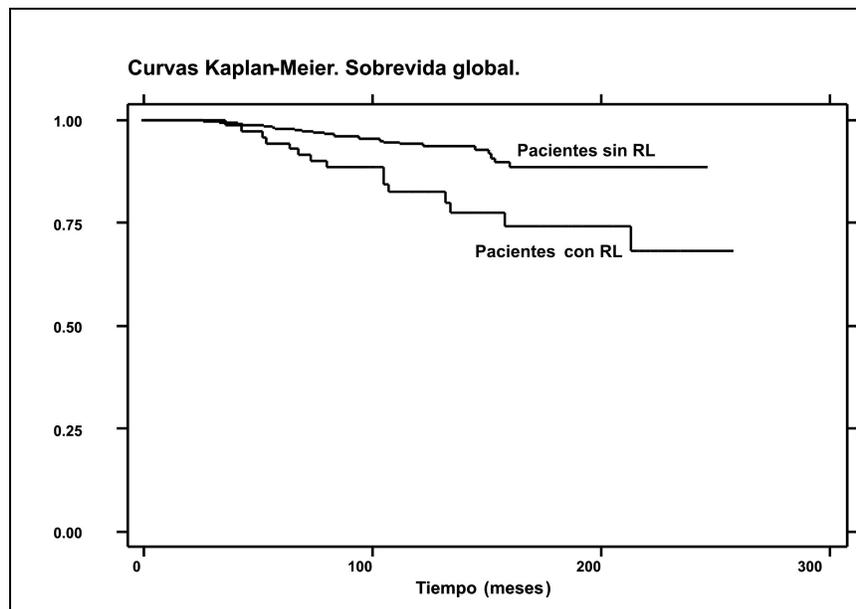


Figura 2. Sobrevida global de pacientes con y sin recidiva local.

sos (28,8%) desarrollaron metástasis a distancia, en tanto que en aquellas que no recidivaron, sólo un 16,3% (93 pacientes) metastató; siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p=0,016$ (Tabla IX). Sin embargo, en el grupo de pacientes con carcinomas in situ no se evi-

denció una diferencia estadísticamente significativa, siendo el riesgo de 7,1% versus 5,3% en el grupo con y sin RL, respectivamente ($p=0,78$) (Tabla X).

El tiempo promedio de aparición de las metástasis fue de 63,2 meses (rango: 8-210 meses).

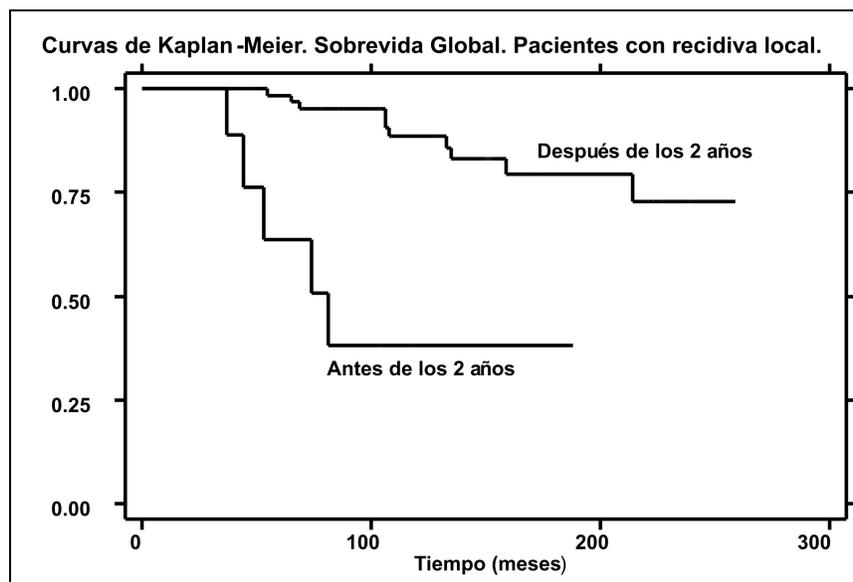


Figura 3. Sobrevida global de pacientes con RL antes y después de los 2 años.

Evaluamos el desarrollo de metástasis en las pacientes que recidivaron antes y después de los 2 años. Aquellas que recidivaron antes de los 2 años presentaron mayor riesgo de metástasis (55,6%, 5 pacientes) que aquellas que lo hicieron más tardíamente (20,3%; 13 pacientes); siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,022$).

Se evaluaron las curvas de Kaplan Meier para sobrevida global (Figura 2), encontrando que aquellas pacientes con RL tuvieron menor sobrevida ($p=0,0006$). La sobrevida global de las pacientes con RL a 5 años fue de 92%, a 10 años de 83% y a 15 años de 78%, mientras que en las pacientes sin RL fue 97%, 94% y 88%, respectivamente.

Se analizó la sobrevida global en aquellas pacientes que recidivaron antes y después de los 2 años, presentando menor sobrevida aquellas que recidivaron antes de dicho período. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa de acuerdo al método de Logrank Test con una $p<0,0001$ (Figura 3).

Se realizó el análisis multivariado de Cox procurando establecer algunos de los factores

analizados como variable de riesgo independiente de RL, no resultando el mismo estadísticamente significativo. Es posible que esto se deba al tamaño de la muestra.

DISCUSIÓN

La cirugía conservadora, entendida por cuadrantectomía con estadificación axilar más radioterapia, es el tratamiento estándar en la actualidad, desde las primeras publicaciones del grupo de Veronesi en Milán y Fisher en Estados Unidos, para el carcinoma invasor de mama.^{4,5-7}

La incidencia de RL de acuerdo a las distintas series (Tabla XI) oscila entre un 4,1% a 18,0%,^{8,14,23,24} lo que representa un 1% a 2% anual,^{19,25} concordante con nuestros hallazgos.

El tiempo medio de aparición de la recidiva, según los diferentes autores, se encuentra dentro de los dos primeros años de seguimiento, en el 80-90% de los casos.^{26,27} En nuestra serie las RL se presentaron en 9 pacientes (12,4%) antes de los 2 años; entre los 2 y 5 años en 29 casos (39,7%) y después de los 5 años en 35 pacientes (47,9 %).

Autor	Año	n	Seguimiento (años)	RL (%)
Mc Lean, et ál. ²⁸	1988	165	10,0	6,6
Gori, et ál. ²⁹	1988	78	10,0	7,5
Kurtz, et ál. ³⁰	1990	1.593	10,0	11,0
Arrighi, et ál. ³¹	1991	385	10,5	8,5
Bernardello, et ál. ⁸	1993	128	5,4	11,7
Clark, et ál. ³²	1996	416	10,0	15,0
Freedman, et ál. ³³	1999	968	10,0	7,0
Peterson, et ál. ²¹	1999	518	8,0	8,0
Liljegren, et ál. ³⁴	1999	187	10,0	9,0
Touboul, et ál. ¹³	1999	417	5,0	6,0
Park, et ál. ¹²	2000	533	8,0	7,0
Smith, et ál. ³⁵	2000	1.152	10,0	5,0
Veronesi (Milán III) ³⁶	2001	294	10,0	6,0
Fisher, et ál. ³⁷	2002	567	20,0	14,0
Huang, et ál. ²⁴	2002	139	7,0	10,4
Núñez De Pierro, et ál. ³⁸	2003	1.306	6,3	10,0
Nottage, et ál. ¹⁴	2006	1.540	12,0	6,4
Anderson Stewart, et ál. ³⁹	2009	3.799	12,0	9,0
Hospital Británico	2010	717	8,8	10,2

n: Número de pacientes. Modificado de Kunos.⁴⁰

Tabla XI. Incidencia de recidiva local de acuerdo a las distintas series publicadas.

Aún en la actualidad, los factores de riesgo para RL resultan motivo de controversia. Han sido publicadas numerosas series analizando diversas variables relacionadas con las características de la paciente, biología tumoral y técnica quirúrgica. Sin embargo, no se ha logrado establecer un consenso sobre los mismos, por lo que sigue siendo tema de discusión.

Las variables analizadas como posibles causas de aumento de RL por la mayoría de los autores son: edad al momento del diagnóstico, estado menopáusico, tamaño tumoral, componente intraductal extenso (CIE), invasión linfocelular (ILV), estado de los márgenes, entre otras.^{15,41-44}

Edad

La mayoría de los autores, en concordancia con nuestros hallazgos, coinciden en que existe una asociación entre edad temprana y mayor riesgo de RL.^{8,19,38,44-46} En nuestra serie encontramos que el punto de corte fue de 55 años,

presentando mayor riesgo las pacientes menores de esta edad (Tabla III).

Sin embargo, algunos autores asocian este mayor riesgo no tanto a la edad de las pacientes sino a los factores histológicos de peor pronóstico que ellas presentan.⁸ Otros como Liljegren,³⁴ afirman que la edad no es un factor de riesgo para RL.

Tamaño tumoral

Nuestros hallazgos, al igual que otros autores,^{8,47} no lograron demostrar que el tamaño tumoral sea un factor de riesgo de RL estadísticamente significativo.

Veronesi,¹⁹ afirma que el tamaño tumoral y el estado axilar no aumenta el riesgo de RL, pero que es una importante predicción de metástasis a distancia.

CIE

El CIE es un factor de pronóstico de RL para

muchos autores,^{19,43,48,49} sin embargo, en nuestro estudio no fue estadísticamente significativo; en concordancia con Park.¹²

Márgenes

Los márgenes inadecuados pueden aumentar el riesgo de RL y una resección excesiva puede condicionar el resultado estético. Sin embargo, no existe un consenso que determine cuáles deben ser los márgenes de resección adecuados. Esto se ve reflejado en los numerosos trabajos de cirugía conservadora donde los criterios no son uniformes para definir márgenes libres, cercanos o negativos.

Varios autores aceptan como márgenes libres, a aquella lesión que no contacta con la tina china.^{50,51} Otros autores como Freedman, Kunos y Smitt,^{33,40,52} afirman que las pacientes con márgenes mayores a 2 mm tienen menos RL.

Morrow^{2,53,54} y Peterson,²¹ discriminan los márgenes de los carcinomas infiltrantes y de los in situ, encontrando que para los primeros el tumor no debe estar en contacto y para los in situ el margen debe ser de 2 mm.

En concordancia con los hallazgos del estudio publicado por el grupo del Hospital Fernández de Buenos Aires,³⁸ encontramos que las pacientes con márgenes de resección menores de 5 mm presentaron mayor tasa de RL.

Recidiva local y metástasis

Nuestros hallazgos concordantes con Komoi-ke,¹⁸ Fisher⁵¹ y numerosos autores,^{13,19,55} mostraron que el riesgo de metástasis a distancia en las pacientes con RL es mayor, comparado con aquellas pacientes que no recidivaron.

El NSABP 04 y 06,⁵¹ concluye que aquellas pacientes con RL tienen un riesgo 3,41 veces mayor de desarrollar metástasis a distancia; y que el factor de pronóstico más importante es el tiempo de aparición de la recidiva.

En nuestro trabajo las pacientes con RL pre-

sentaron un riesgo 1,84 veces mayor de desarrollar metástasis, siendo este riesgo aún mayor en aquellas que recidivaron antes de los 2 años, en concordancia con los hallazgos de Veronesi.¹⁹

Recidiva local y sobrevida

Varios estudios evaluaron el efecto en la sobrevida de las pacientes con recidiva local luego de tratamiento conservador.

Nuestros hallazgos, concordantes con Nottage,¹⁴ Courdi,⁵⁶ Anderson³⁹ y Núñez De Pierrro,³⁸ mostraron que la recurrencia temprana, antes de los 2 años, está asociada a una menor tasa de sobrevida.

CONCLUSIONES

- El riesgo anual de recidiva local fue de 1,29%.
- Los factores de riesgo para RL, estadísticamente significativos, fueron: edad menor a 55 años al momento del diagnóstico del tumor primario, así como los márgenes de resección 5mm.
- Las pacientes con RL presentaron menor sobrevida y mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia, especialmente en aquellas diagnosticadas antes de los 2 años.

Agradecimiento

A la Dra. Marina Khoury por la realización del análisis estadístico del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. National Institutes of Health (NIH). Consensus development conference statement: treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-394.
2. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 258-276.
3. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 83-107.

4. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
5. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1085-1089.
6. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211: 250-259.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, et al. Twenty-years follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
8. Bernardello E, Margossian J, Müller Perrier G, et al. Recidivas locoregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Cirug* 1993; 64: 150-154.
9. Mamounas E. Ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy: Is it time to take the bull by the horns? *J Clin Oncol* 2001; 19: 3798-3800.
10. Solin L, Fowble B, Martz K, et al. Definitive irradiation for early stage breast cancer. The University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 235-242.
11. Amalric R, Santamaria F, Robert F, et al. Conservation therapy of operable breast cancer. Results at 5, 10, and 15 years in 2216 consecutive cases. In: Harris JR, Hellmans S, Silen W, eds. *Conservative management of breast cancer*. J B Lippincott y Co. Philadelphia 1983; pp.15-21.
12. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1668-1675.
13. Touboul E, Buffat K, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after a breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 25-38.
14. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, et al. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumor recurrence and its impact on disease specific survival of women with node-negative breast cancer a prospective cohort study. *Breast Cancer Research* 2006; 8(4): R44.
15. Freedmann GM, Fawle B. Local recurrence after mastectomy or breast -conserving surgery and radiation. *Oncology* 2000; 14: 1561-1581.
16. Salvadori B, Marubini E, Miceri R, Andreola S, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999; 86: 84-87.
17. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu, et al. Fifteen-year prognostic discriminates for invasive breast carcinoma. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001; 91: 1979-1987.
18. Komoike Yoshifumi, Futoshi Akiyama, Yuichi Iino, Tadashi Ikeda, Sadako Akashi- Tanaka, Shozo Ohsumi, Mikihiro Kusama, Muneaki Sano, et al. Ipsilateral Breast tumor Recurrence (IBTR) after breast conserving treatment for early breast cancer. *Cancer* 2006; 106: 35-41.
19. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F, Salvadori B. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: Partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19-27.
20. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97: 926-933.
21. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1029-35.
22. Yoshida T, Takei H, Korosumi M, et al. True recurrences and new primary tumors have different clinical features in invasive breast cancer patients with ipsilateral breast tumor relapse after breast-conserving treatment. *The Breast Journal* 2010; 16(2): 127-133.
23. Kurtz J, Jacquemier J, et al. Conservation therapy for breast cancers other than Infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 1630-1635.
24. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, Feig BW, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology. *Cancer* 2002; 95: 2059-67.
25. Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten-year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 269-277.
26. Sarria JA, Irico G, Franco GF. Propuesta terapéutica conservadora de la recidiva local por carcinoma mamario. *Rev Arg Mastol* 2007; 26(91): 130-142.
27. Vicini FA, Sestini L, Huang R, et al. Does local recurrence affect the rate of distant metastasis and survival in patients with early-stage breast conserving therapy? *Cancer* 2003; 97: 910-19.

28. Mc Lean L, Santillán F. Cirugía limitada en cáncer de mama. *Rev Arg Cirug* 1988; 54: 167.
29. Gori J, Castaño R, Domínguez J, Puga A, Medici R. Resultados a 10 años del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Argent Mast* 1991; 10: 286-298.
30. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 87-93.
31. Arrighi A, Lamattina JC, Guixa HG, Lorusso C, Orti R. Tratamiento conservador en cáncer de mama estadio I y II. Experiencia de 10 años de trabajo. *Rev Arg Mast* 1991; 10: 75-80.
32. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.
33. Freedmann G, et al. Patients with early stage invasive can with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5): 1005-1015.
34. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2326-33.
35. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1281-89.
36. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast -conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
37. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 12: 997-1003.
38. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Evaluación de los resultados en 1306 casos. Experiencia del grupo de trabajo del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78): 69-93.
39. Anderson S, Wapnir I, Dignam J, Mamounas E, Jeong J, Geyer C, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2466-2473.
40. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al. Breast conservation surgery achieving >2 mm tumor- free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J* 2006; 12(1): 28-36.
41. Solin LJ, Foubler BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 279-87.
42. Borger J, Kemperman H, Hart A, Pertense H, Van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 653-60.
43. Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 113-8.
44. Botteri E, Bagnard V, Veronesi U, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010 21: 723-728.
45. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-1150.
46. Nixon AJ, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(5): 888-894.
47. Eberlein TJ, Connolly JL, Schnitt S, et al. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. The influence of tumor size. *Arch Surg* 1990; 125: 771-777.
48. Holland R, Veling S, Mravunac M, et al: Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-990.
49. Kurtz J, et al. Extensive intraductal component (EIC) as a predictor of local recurrence in the breast. Presented at European Organization for the Research and Treatment of Cancer meeting, Amsterdam, The Netherlands, November 1988.
50. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1668-1675.
51. Fisher B, Anderson, Fisher ER, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327-331.

52. Smitt M, Nowels K, Carlson R, Jeffrey S. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(4): 979-985.
53. Morrow M. Los márgenes adecuados en la cuadrantectomía. *Rev Arg Mastol* 2009; 28(100): 240-250.
54. Dune C, Barke J, Morrow M, Kell M. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1615-1620.
55. Haffty GC, Fischer D, Beinfield M, Mc khann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 293-298.
56. Courdi A, Larguiller R, Fero J, Lallemente M, Raoust I, et al. Early vs. late local recurrence after conservative treatment of breast carcinoma. *Oncology* 2006, 71: 361-8.