

FACTORES ASOCIADOS A RECIDIVA EN TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA INVASIVO

Ghiraldo L, Elizalde RJ, Newman M, Schiavi C, Recaman N, Alexenicer C, Solucci C, Jaroslavsky MJ

RESUMEN

Introducción

El tratamiento de elección en los estadios iniciales del cáncer de mama invasivo es el conservador. La tasa de recidiva local/regional luego del mismo varía entre 3% y 18%.

Objetivo

Determinar la tasa y características de recidiva en tratamiento conservador de cáncer de mama invasivo y analizar los factores relacionados con el aumento de riesgo de las mismas.

Material y métodos

El presente es un estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles, en el cual se incluyen 413 pacientes operadas en el período 01/01/1990 al 31/12/2006. Con un seguimiento a 124 meses, se presentaron 37 mujeres con recidiva local/regional (8,96%).

Resultados

En la rama que presentó recurrencia de enfermedad, el 45,9% (n=17) eran pacientes en premenopausia y el 51,3% (n=19) tenían menos de 55 años. Por el contrario, en la rama contraria, el 15,9% (n=60) eran pacientes en premenopausia y el 28,9% (n=109) eran menores de 55 años. Con relación a los márgenes quirúrgicos pequeños, el 62,2% (n=23) de las pacientes con recaída tenía como antecedente margen quirúrgico menor a 5 mm, lo cual sólo ocurría en el 25,8% (n=97) del grupo restante.

Conclusión

Los factores de riesgo que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron la edad, 55 años ($p=0,0054$), el estado de premenopausia ($p=0,000056$) y los márgenes de resección quirúrgica menores a 5 mm ($p=0,000009$).

Palabras clave

Tratamiento conservador. Recidiva local/regional. Factores de riesgo.

SUMMARY

Introduction

Conservative management of early breast cancer has become standard. The incidence of its local recurrence varies between 3% and 18%.

Objective

To establish the incidence of locoregional recurrence and analyze factors determining outcome for breast conserving therapy.

Material and methods

Four hundred and thirteen patients have received conservative therapy for early breast cancer during the period 01/01/1990 to 12/31/2006. With a median follow up of 124 months, thirty seven have developed a locoregional recurrence. We analyzed the risk factor's impact on breast relapse.

Results

The incidence of recurrence was 8.96% (n=37). In the group of cases, 45.9% were premenopausal women and the 51.3% had less than 55 years. Contrarily, in the comparison group, 15.9% were premenopausal women and 28.9% had less than 55 years. Besides, 62.2% of the group of cases had surgical margins less than 5 mm, while just 25.8% of the reference group presented that margin status.

Conclusions

The factors that had a statistically significant impact on breast relapse were: Age younger than 55 (p=0.0054), premenopausal status (p=0.000056) and surgical margins less than 5 mm (p=0.000009).

Key words

Conservative therapy. Locoregional recurrence. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

La recidiva local/regional (RLR) del cáncer de mama es actualmente considerada un factor de pronóstico independiente con impacto en la sobrevida global.^{49,71} Sin embargo, esta premisa presenta algunos aspectos que son motivo de controversias. Distintas series reportan menos del 50% de sobrevida a los 5 años en pacientes en las que se documenta su presencia.^{6,7,29,35,56,59,60}

La diferencia observada en dicha variable probablemente se deba, entre otras, a diferentes subfactores vinculados al tiempo de aparición, al tamaño y a las características histopatológicas de la recaída.

Desde la década del setenta el tratamiento de elección en los estadios iniciales del cáncer de mama invasivo es el conservador, ya que éste exhibe resultados equivalentes al tratamiento radical en cuanto a la sobrevida global y tiempo libre de enfermedad, aportando beneficio estético.^{1-11,21-24,60}

Según las diferentes publicaciones,^{7,10,23,24,27,}

^{29,35,41,51-54,57} la tasa de recidiva local/regional luego del tratamiento conservador en estadios iniciales varía entre 3% y 18%. Los factores de riesgo de desarrollar las mismas han sido evaluados por diversos autores. Si bien los tratamientos adyuvantes ha demostrado disminuir su incidencia,^{3,7,9-12,58} la mayoría de las variables aún continúan siendo controversiales.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es documentar la tasa de recidiva y sus características en un determinado período, en pacientes con cáncer de mama invasivo que fueron sometidas a tratamiento conservador, y analizar los factores relacionados con el aumento de riesgo de la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Éste es un estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles. En él se incluyen 413 pacientes de un total de 519 mujeres registradas en el Servicio de Ginecología y Mastología del Hospi-

tal Pirovano, con diagnóstico de carcinoma invasivo de mama en estadios iniciales, en las cuales se efectuó tratamiento conservador durante el período comprendido desde 01/01/1990 al 31/12/2005. Los datos fueron recabados de las fichas de nuestra Sección de Mastología.

Se registraron un total de 1.548 pacientes con cáncer invasivo de mama, representando el tratamiento conservador el 33,52%. Se excluyeron todas aquellas pacientes cuyo diagnóstico y/o tratamiento inicial no fuera realizado en nuestra institución, quienes no completaban los datos requeridos para el estudio, quienes discontinuaron el seguimiento, quienes presentaron carcinoma invasivo de mama bilateral o multifocal y quienes no clasificaban dentro de los estadios I y II de cáncer de mama, en conformidad con la clasificación TNM de la AJCC/UICC. A los efectos de este estudio y con el fin de determinar el tiempo libre de enfermedad, la supervivencia y las causas de muerte, se convocó específicamente a todas las pacientes sometidas a tratamiento conservador. En aquellas pacientes que no se documentó fehacientemente la causa de muerte, ésta se obtuvo a través del interrogatorio a sus familiares.

En el total de los casos se realizó cirugía conservadora de mama y tratamiento radiante posterior (5.040 cGy sobre el volumen mamario y 2.000 cGy en *boost*). La media de inicio del tratamiento radiante fue de 3,9 meses posterior al tratamiento quirúrgico (2-6 meses).

El tratamiento de quimioterapia adyuvante se indicó ajustado a las características individuales y tumorales, en conjunto con el Servicio de Oncología de la Institución. Acorde a nuestros estándares terapéuticos, todas las pacientes con receptores hormonales positivos recibieron endocrinoterapia adyuvante.

La evaluación del estado axilar se realizó según la documentación histológica y categorizadas según el pN.

La media de seguimiento fue de 124 meses (60-247 meses). El mismo se realizó en for-

ma trimestral los dos primeros años y luego en forma semestral, con mamografía y ecografía anual.

En este estudio, se registraron las siguientes variables: edad, estado de menopausia, tipo histológico, grado histológico, nuclear y mitótico, compromiso axilar, invasión linfovascular, componente intraductal extenso, márgenes de resección quirúrgica y los receptores hormonales. Con el fin de justificar el riesgo estadístico que cada una de ellas tuvo en nuestra población, se compararon los mismos entre las que tuvieron RLR (denominando a éstas por grupo de casos) y las que no presentaron este evento (grupo control).

Los receptores hormonales para estrógeno y progesterona fueron identificados por IHQ, siendo consideradas positivas para los mismos, aquellas pacientes que expresaban uno o ambos receptores mayor o igual al 10%. No fue posible determinar la sobreexpresión del HER2/neu, ya que en la época en que se efectuaron los diagnósticos no se contaba con su detección en nuestra institución.

Se consideró que los tumores presentaban componente intraductal extenso, cuando más del 25% del tumor se encontraba compuesto por carcinoma ductal *in situ*.

Para el análisis de las variables se utilizaron tablas de contingencia, se calcularon porcentajes y se compararon, usando el test exacto de Fisher. También se calcularon los *Odds Ratio* y sus correspondientes intervalos de confianza. Todos los procedimientos estadísticos se efectuaron con el programa VCCSTAT 1.0 y se consideró un valor de $p < 0,05$ para indicar significación estadística.

RESULTADOS

Durante el período analizado, la incidencia media del cáncer de mama fue de 86 pacientes anuales, con un rango entre 73 y 107. En nuestra serie de 413 pacientes tratadas en estadios

iniciales de cáncer invasivo de mama, tuvimos una tasa de recidiva del 8,96% (n=37). El tiempo medio de aparición de las mismas fue de 55,80 meses. El 27% (n=10) presentaron recidiva antes de los 2 años, el 35,13% (n=13) entre los 2 y 5 años, y el 37,84% (n=14) posterior a los 5 años del tratamiento inicial.

Con relación a la sobrevida a 10 años, 298 pacientes (72,15%) permanecen vivas a la fecha del presente estudio, habiendo fallecido 31 pacientes (83,70%) en el grupo que presentó recidivas y 84 mujeres (22,34%) del grupo opuesto. En las pacientes fallecidas, la media de sobrevida fue de 34 meses para el primer grupo y de 47 meses en el grupo restante. Al documentar las causas de muerte, en el 90,3% (n=28/31) de las pacientes que presentaron recaída de la enfermedad y fallecieron y en el 58,3% (n=49/84) del grupo contrario, se atribuyó la mortalidad a la enfermedad. Las restantes fueron adjudicadas a otras causas.

Con respecto a las características tumorales, obtuvimos un rT (tamaño de recidiva) medio de 1,3 cm y un solo caso presentó más de un foco de recurrencia. El 83,70% (n=31) de las recidivas locales se presentaron en el mismo cuadrante que el tumor original. El 70,27% (n=26) correspondieron a recidivas glandulares, el 16,21% (n=6) fueron recidivas glándulo-cutáneas, y el restante 13,51% (n=5) se presentaron a nivel axilar. Las glandulares tuvieron un tiempo medio de aparición de 57,8 meses, con sólo cinco eventos antes de los 2 años de seguimiento. Las glándulo-cutáneas presentaron un tiempo medio de aparición de 36,7 meses, con tres eventos antes de los 2 años. Por lo contrario, las recaídas axilares fueron tardías, con un tiempo medio de aparición de 68,4 meses.

Al clasificar las pacientes por estadios, el 62% del grupo de pacientes que presentaron recaída y el 67% del grupo de mujeres sin recaída se incluyeron dentro del estadio I. Las restantes pacientes fueron clasificadas dentro del estadio II.

Del total de pacientes estudiadas, la edad media fue de 60,8 años (23-91 años). La edad promedio de las pacientes del grupo que tuvieron recidivas fue de 54,7 años (23-72 años), mientras que el grupo opuesto presentó una edad promedio de 61,3 años (29-91 años) (Tabla I).

Edad y estado de menopausia

Tomando la edad y el estado de menopausia como variables de análisis dentro de los posibles factores de riesgo de recidiva local/regional, ambos presentaron notables diferencias frente al grupo de pacientes que no recidivaron. En la rama que presentó recurrencia de enfermedad, el 45,9% (n=17) eran pacientes en premenopausia, y el 51,3% (n=19) tenían menos de 55 años. Por el contrario, en el otro grupo, el 15,9% (n=60) eran pacientes en premenopausia, y el 28,9% (n=109) eran menores de 55 años. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0,0054 y p=0,000056).

Márgenes quirúrgicos

Asimismo, existieron diferencias en cuanto a los márgenes quirúrgicos menores a 5 mm. El 62,2% (n=23) de las pacientes con recaída tenían como antecedente margen quirúrgico menor a 5 mm, lo cual sólo ocurría en el 25,8% (n=97) del grupo contrario. Dichos guarismos documentan un valor de p=0,000009. Sin embargo, el amplio rango de intervalo de confianza (IC 95% 2,38- 9,75) resta cierto grado de poder estadístico.

Otras variables

No se hallaron diferencias relevantes al comparar el resto de los factores analizados en el estudio.

Con respecto a las características tumorales, el 83% (n=343) del total de pacientes presen-

Factores de riesgo		Pacientes con RLR	Grupo control	OR	IC (95%)	Valor p
Edad	<55 años	19 (14,84%)	109 (85,15%)	2,58	(1,31-5,11)	0,0054
	55 años	18 (6,31%)	267 (93,68%)			
Estado	Premenopausia	17 (22,07%)	60 (77,92%)	4,47	(2,22-9,04)	0,000056
	Posmenopausia	20 (5,95%)	316 (94,04%)			
Receptores hormonales	Positivo	23 (7,52%)	283 (92,48%)	1,85	(0,92-3,74)	0,0653
	Negativo	14 (13,08%)	93 (86,92%)			
Tamaño tumoral	3 cm	33 (8,96%)	335 (91,03%)	0,99	(0,33-2,93)	0,623
	>3 cm	4 (8,88%)	41 (91,11%)			
Estado axilar	pN negativo	23 (8,36%)	252 (91,63%)	1,23	(0,61-2,48)	0,334
	pN positivo	14 (10,14%)	124 (89,85%)			
ILV	Presente	6 (13,95%)	37 (86,04%)	1,77	(0,69-4,52)	0,173
	Ausente	31 (8,37%)	339 (91,62%)			
CIE	Presente	4 (19,05%)	17 (80,95%)	2,56	(0,81-8,05)	0,107
	Ausente	33 (8,42%)	359 (91,58%)			
Márgenes quirúrgicos	1 mm	7 (77,77%)	2 (22,22%)	43,63	(8,67-219,36)	0,000001
	2-5 mm	16 (14,41%)	95 (85,59%)	4,82	(2,38-9,75)	0,000009
	5 mm	14 (4,78%)	279 (95,22%)			
Grado histológico	1	3 (4,28%)	67 (95,71%)	1,15	(0,42-3,10)	0,47
	2	29 (9,89%)	264 (90,10%)			
	3	5 (10,00%)	45 (90,00%)			
Grado nuclear	1	4 (5,00%)	76 (95,00%)	1,04	(0,38-2,80)	0,54
	2	28 (10,04%)	251 (89,96%)			
	3	5 (9,26%)	49 (90,74%)			
Índice mitótico	1	14 (5,69%)	232 (94,30%)	1,05	(0,30-3,64)	0,56
	2	20 (14,81%)	115 (85,19%)			
	3	3 (9,38%)	29 (90,62%)			

Tabla I

taron nódulo palpable. El tamaño tumoral fue mayor a 3 cm en el 10,8% (n=4) del grupo que presentó recurrencia de la enfermedad, y del 10,9% (n=41) del grupo restante. El compromiso axilar, confirmado por anatomía patológica, fue en el grupo con recaída del 37,8%, de las cuales el 71,4% tuvieron 1 a 3 ganglios positivos y 28,6% más de 4 ganglios positivos. El grupo opuesto presentó compromiso axilar en el 32,9% de las pacientes, siendo positivos para 1 a 3 ganglios el 68,0% y más de 4 ganglios el 32,0%. Sólo una de las cinco pacientes con recidiva de la enfermedad a nivel axilar, había presentado compromiso axilar al momento del diagnóstico.

En cuanto a las características histológicas no existieron diferencias relevantes. El subtipo predominante fue el ductal en ambos grupos (73% y 71%). El 13,5% (n=5) de las pacientes que presentaron recidiva y el 12,0% (n=45) del grupo restante, fueron clasificadas como alto grado histológico. Con relación al alto grado nuclear los resultados fueron 13,5% (n=5) para el grupo de mujeres con recaída y 13,0% (n=49) para el grupo contrario; el índice mitótico alto se presentó en el 8,10% (n=3) y 7,71% (n=29), respectivamente. Por otro lado, fueron positivos para receptores hormonales el 62,16% (n= 23) de las pacientes con RLR y el 75,26% (n=283) del otro grupo.

Tanto la invasión linfovascular (ILV) y el componente intraductal extenso (CIE) no presentaron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo que presentó recidiva local/regional, el 16,2% tuvieron ILV y el 10,8% tuvieron CIE presentes, mientras que en el grupo opuesto los presentaron el 9,8% y el 4,5%, respectivamente.

DISCUSIÓN

Desde fines de la década del setenta, el tratamiento estándar en los estadios iniciales es la cirugía conservadora con estadificación axilar más radioterapia, ya que el mismo ha demostrado obtener resultados equivalentes al tratamiento radical en cuanto a sobrevida global y tiempo libre de enfermedad, aportando beneficio estético.^{1-11,23,24} El concepto de tratamiento conservador en el cáncer de mama invasivo es de condición binomial, entendiendo por tal la instancia quirúrgica y la terapia radiante, lo cual ha sido evaluado a través de diferentes estudios. Uno de los ensayos más característicos que reafirmó esta condición fue el estudio MILAN III,¹⁹ al documentar un inaceptable aumento en la RLR en pacientes no irradiadas.

Acorde a publicaciones internacionales, la incidencia de recidivas locales/regionales posteriores al tratamiento conservador oscila entre 3% y 18%.^{7,10,23,24,27,29,35,41,51-54,57} La tasa de incidencia del presente estudio se encuentra incluida en dicho rango (8,96%).

Numerosos factores han sido vinculados al aumento de riesgo de recurrencia de la enfermedad, pero la mayoría de éstos continúan siendo controversiales. Sin embargo, varios estudios coinciden en que la juventud es un factor de riesgo independiente para el aumento de recidivas locales.^{14-17,33,61,62,70-74} En nuestro análisis hemos concordado con dicha hipótesis, ya que obtuvimos mayores tasas de recurrencia en pacientes menores de 55 años y en premenopausia.

En la mayoría de las series la presencia de márgenes de resección positivos o menores a 1 mm se asoció con un aumento de dos a tres veces el riesgo de recidiva tumoral en la mama homolateral.^{2,13,27,37-48,70,72} En nuestra serie de pacientes con recaída, obtuvimos una fuerte asociación entre los márgenes quirúrgicos menores a 5 mm y el desarrollo posterior de recidiva, la cual se acentuaba aún más cuando el tratamiento inicial obtenía márgenes iguales a 1 mm. Sin embargo, a pesar de este fuerte vínculo, es necesario remarcar que el escaso número de pacientes que presentaron recidiva no permite conclusiones desde nuestra experiencia. El ancho del margen que garantice la menor tasa posible de recidiva aún no se ha establecido.

Por el contrario, no hemos encontrado asociación alguna entre los restantes factores de riesgo analizados.

Dentro de estadios iniciales de cáncer de mama, si bien el tamaño tumoral se ha relacionado en forma directa con el riesgo de compromiso axilar, éste no ha demostrado tener asociación con un mayor riesgo de recurrencia local de la enfermedad.^{4,16,61,52-54,62,70} Por otro lado, el compromiso axilar al momento del diagnóstico tampoco ha sido relacionado al aumento de riesgo de recidiva, probablemente debido al uso de terapia sistémica adyuvante.^{2-4,6,16,33,73} La determinación de receptores hormonales adquiere gran utilidad como factor de predicción de respuesta al tratamiento.⁶³⁻⁶⁹ No obstante, la mayoría de las publicaciones concluyen que los mismos no deben ser considerados factores de mayor riesgo de recidivas de la enfermedad,^{52,56} hecho documentado en nuestro estudio.

Con relación al componente intraductal extenso, éste se ha asociado en numerosas publicaciones tanto con un riesgo elevado de enfermedad residual como con mayor riesgo de desarrollar recidiva de la enfermedad.^{2,19-20,27,33,37,40,61,62} Sin embargo, algunas series^{27,52} disienten con dicha afirmación, situación también observada por nosotros (Tabla II).

Autores	Año	Número de casos	Seguimiento (años)	Tamaño tumoral (cm)	RT	Recidiva en tratamiento conservador (%)	Recidiva en tratamiento radical (%)
Fisher B, et al. NSABP ⁷	2002	1.217	20,0	≤4	No	14,30	10,20
Veronesi U, et al. MILAN I ⁶	2002	701	20,0	≤2	Sí	8,80	2,30
Jacobson JA, et al. NCI	1995	247	10,0	≤5	Sí	18,00	10,00
Van Dongen JA, et al. EORTC 1080 ⁴	1992	874	8,0	<5	Sí	15,00	10,00
Bichert-Toft M, et al. Danish Trial ⁸	1992	859	6,0	Todos	Sí	3,00	4,00
Arriagada R, et al. I. Gustave Roussy ⁷⁵	1996	179	14,5	≤2	Sí	11,40	11,00
EBCTCG ⁶⁰	1995	3.100	10,0	Todos		5,90	6,20
Veronesi U, et al. MILAN III ¹⁹	2001	294	10,0		Sí	6,00	
Núñez De Pierro, et ál. ⁵⁶	2003	1.306	6,3	≤5	Sí	10,00	
McLean, et ál. ⁵³	1988	165	10,0	≤5	Sí	6,60	
Gori, et al. ⁵⁴	1988	78	10,0	≤5	Sí	7,50	
Bernardello, et ál. ⁵¹	1993	128	5,4	≤5	Sí	11,70	
Zimmermann, et ál. ⁵²	2010	717	8,8	≤5	Sí	10,20	
Hospital Pirovano	2011	413	10,3	≤5	Sí	8,96	

Tabla II

CONCLUSIÓN

En el presente estudio pudimos estimar que existe mayor riesgo de presentar recidiva local/regional en aquellas pacientes que al momento del diagnóstico son menores a 55 años, acentuándose aún más si se encuentran en estado de premenopausia y aquéllas en las cuales se han resecado márgenes pequeños en el tratamiento quirúrgico.

Resulta obvio que la evolución de la enfermedad expresada en una RLR involucra una diversa y múltiple cantidad de factores. Dentro de ellos se hace necesario resaltar aquellos que en un primer análisis parecieran tener un menor vínculo, refiriéndonos a las condiciones socio-culturales de la población analizada y al rol que juega la responsabilidad frente al seguimiento, tanto del punto de vista médico como de la paciente.

Es cierto que un seguimiento estricto no evita ni es vacuna para la RLR, pero asimismo es cierto que toda RLR diagnosticada tardíamente tendrá un impacto de mayor trascendencia no sólo en la sobrevida global, sino también en la

calidad de vida. También es necesario remarcar que, a pesar de la innumerable cantidad de estudios publicados y las tasas de recidiva reportadas en cada uno de ellos, éstas pierden valor cuando una mujer no es tratada correctamente.

Los múltiples factores asociados a la recurrencia, independientes a lo mencionado anteriormente (condición sociocultural, tratamiento correcto, seguimiento estricto), aún no han sido determinados en su valor de riesgo específico. Esto claramente puede ser observado en la diversidad de tasas publicadas para cada uno de los mismos. Así, la extensión, el margen, la edad y características histológicas, entre otros, han sido y son considerados factores con diverso grado de vinculación a la RLR. Es probable que hasta que no comprendamos los verdaderos mecanismos que motivan la recaída de la enfermedad, sólo guiarán nuestra conducta variables inespecíficas. Este concepto resignifica y revaloriza la obligada necesidad no sólo de encontrar el factor determinante, sino de entender que nuestra actitud y comprensión frente a la enfermedad no la previene, pero sí es capaz de modificar la sobrevida global.

Dada la falta de conocimiento concluyente, consideramos necesaria la realización de un mayor número de estudios prospectivos para definir las posibles asociaciones entre las variables mencionadas y las aún desconocidas, y el desarrollo de recidivas locales/regionales.

REFERENCIAS

1. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials, *World J Surg* 1994; 18: 70-75.
2. Veronesi U, Salvadori D, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomized trials on 1973 patients, *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1574-1578.
3. Fisher B, Anderson S, Redwick CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333 (22): 1456-1461.
4. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 951.
5. 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.
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.
7. 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.
8. Blichert-Toft M, Brincker H, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst* 1992; 11: 15.
9. Liljegren G, Holmberg L, Adami H, et al. Sector resection with and without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five year results of a randomized trial, *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 717.
10. 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: 1664-1695.
11. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 1996; 348: 708.
12. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 17.
13. Wazer DE, Schmidt-Ulrich RK, Ruthazer R, et al. Factors determining outcome for breast conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 851.
14. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, 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: 888-894.
15. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss JJ, et al. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 509.
16. Kim SH, Simkovich-Heerdt A, Tran KN, et al. Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 1.
17. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, et al. The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer, *Arch Surg* 1997; 132: 384.
18. Eberlein TJ, Connolly JL, Schnitt S, et al. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. *Arch Surg* 1990; 125: 771-777.
19. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-1591.
20. Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL, et al. The optimal extent of resection for patients with stages I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy. *Ann Surg* 1991; 214: 200-205.
21. National Institutes of Health. Consensus development conference statement: treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-394.
22. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 83-107.
23. 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.

24. 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.
25. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP. - Ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy: Is it time to take the bull by the horns? *J Clin Oncol* 2001; 19: 3798-3800.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Freedmann GM, Fawle B. Local recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery and irradiation. *Oncology* 2000; 14: 1561-1581.
31. 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.
32. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, Kusama M, et al. Ipsilateral Breast tumor Recurrence (IBTR) after breast conserving treatment for early breast cancer. *Cancer* 2006; 106: 35-41.
33. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Anreola 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.
34. 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. *Breast J* 2010; 16(2): 127-133.
35. 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 Protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2466-2473.
36. Borger J, Kemperman H, Hart A, Pertse H, Van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 279-287.
37. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer 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: 1005.
38. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. The relationship between pathologic margin status and outcome after breast-conserving therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 125.
39. Anscher MS, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 218: 222.
40. Smith P, Fentiman IS, Gregory WM, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259.
41. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, et al. 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.
42. Wazer DE, et al. Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 851.
43. Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, et al. Importance of margins status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 605.
44. Cowen D, et al. Positive margins after conservative treatments impacts local control and possibly survival in node-negative breast. *Cancer* 1998; 42: 126.
45. Morrow M. Los márgenes adecuados en la cuadrantectomía. *Rev Arg Mast* 2009; 28(100): 240-250.
46. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al. Breast conservation surgery achieving >2mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J* 2006; 12(1): 28-36.
47. Solin LJ, Fowble 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: 279-287.
48. Botteri E, Bagnard, Veronesi U, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010; 21: 723-728.
49. Fisher B, Anderson S, 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.
50. 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.
 51. Bernardello E, Margossian J, Muller Perrier G, et al. Recidivas locoregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Cirug* 1993; 64: 150.
 52. Zimmermann A, Uriburu JL, Vuoto H, et al. Factores de riesgo de recidiva local luego de tratamiento conservador en cáncer de mama. *Rev Arg Mast* 2010; 29(103): 101-114.
 53. Mc Lean L, Santillan F. Cirugía limitada en cancer de mama. *Rev Arg Cirug* 1988; 54: 167.
 54. Gori J, Castaño R, Dominguez J, Puga A, Medici R. Resultados a 10 años del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Mast* 1991; 10: 286-298.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, et al. Sequential methotrexate 5-fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor-negative tumors: eight year results from NSABP B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing MF with conventional CMF. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1982.
 59. Courdi A, Larguiller R, Fero J, et al. Early vs. late local recurrence after conservative treatment of breast carcinoma. *Oncology* 2006; 71: 361-368.
 60. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444.
 61. Touboul E, Buffar L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 25.
 62. Voogd AC, Peterse JL, Crommelin MA, et al. Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1828.
 63. Pagani O, Price K, Gelber R. Patterns of recurrence of early breast cancer according to estrogen receptor status: a therapeutic target for a quarter of century. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(2): 319-24.
 64. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1102.
 65. Clark GM, Mc Guire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 20.
 66. Steroid receptors in breast cancer: an NIH Consensus Development Conference, Bethesda, Maryland. *Cancer* 1980; 46: 2759.
 67. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451.
 68. ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2131.
 69. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371.
 70. Cowen D, Jacquemier J, Houvenaeghel G, et al. Local and distant recurrence after conservative management of "very low-risk" breast cancer are dependent events: a 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 801.
 71. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 101.
 72. Kini VR, Vicini FA, Frazier R, et al. Mammographic, pathologic, and treatment-related factors associated with local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 341.
 73. Elkhuizen PHM, et al. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 859.
 74. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719.
 75. Arriagada R, et al. Institute Gustave Roussy Breast Cancer Group: Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow up data. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558.

DEBATE

Dr. Billinghamurst: ¿Puede ser que en las recidivas dijera que el 83% tenían un tamaño tumoral de 3 cm?

Dra. Ghiraldo: La media del tamaño de la recidiva era de 1,3 cm.

Dr. Billinghamurst: Siendo que son pacientes en control, me llamó la atención los tamaños tumorales importantes, ¿qué es lo que falla en el seguimiento?, si porque es hospitalario o el tipo de población.

Dra. Ghiraldo: Todas las pacientes estaban dentro de los estadios I y II. Alrededor del 60% para ambos grupos estaban dentro del estadio I, eso en el tumor primario. El tamaño medio de recidiva fue de 1,3 cm; una sola recidiva con dos focos de recurrencia.

Dr. Billinghamurst: En la sobrevida, ¿hicieron la comparación, como un trabajo que había presentado hace unos años el Dr. Allemand, del comportamiento de las recidivas glandulares puras y glándulo-cutáneas con una curva de sobrevida tipo Kaplan-Meyer, para ver si realmente tenían un comportamiento distinto?

Dra. Ghiraldo: Debido a que las pacientes eran escasas, el total de recidivas era 37 y las pacientes que presentaron recidivas glándulo-cutáneas eran sólo 6, era un número muy escaso, no fue objetivo primario del estudio comparar la sobrevida. En cambio, pudimos observar que el tiempo libre de enfermedad era distinto para ambos grupos, pero eran muy pocas las pacientes con las glándulo-cutáneas.

Dr. Storino: Quería felicitarlos por el trabajo, una muy buena presentación, es un trabajo importante. Todos los trabajos de recidiva son bienvenidos, porque es una lucha permanente que tenemos los mastólogos en reducir ese número. Consideramos realmente a veces un fracaso en el tratamiento local/regional y creemos que apuntar a reducir esa recidiva es nuestro objetivo. Lo que quería preguntar en realidad, es si todos los diagnósticos de recidiva fueron clíni-

cos, porque no me pareció haber escuchado que haya dicho que en el diagnóstico de recidiva habían encontrado algo en imaginología, o sea imágenes de microcalcificaciones o alguna densificación sobre la región.

Dra. Ghiraldo: Es verdad, no lo mencionamos. La gran mayoría fueron clínicos, alrededor del 70%, pero hubo algunos que en el seguimiento con la mamografía y ecografía anual los detectamos.

Dr. Gugleiminetti: Me gustó una aclaración, la calidad de vida. Evidentemente que todos tenemos, los que tenemos unos cuantos años, pacientes operadas hace muchos años, yo le diría 20 o 25 años, donde después de un grave *shock* psicoemocional aparecen con recidivas. En este momento, no creo que esté el Dr. Mc Lean, pero una paciente operada por él, que yo atiendo desde el punto de vista ginecológico, y la operó hace 24 años, una paciente de Corrientes, anduvo muy bien. En este momento, después de un drama familiar muy grave, hizo una recidiva en cadera y está en tratamiento por el equipo del Dr. Mc Lean. Por eso pienso que una de las condiciones más importantes para las pacientes operadas de cáncer de mama, son las indicaciones que se les da a posteriori en cuanto a calidad de vida. Es un aporte, nada más.

Dra. Ghiraldo: Exactamente, nosotros concordamos.

Dr. Lebrón: Muy interesante el trabajo, yo creo que todos deberíamos hacer una revisión del material que tenemos de operadas los últimos 20 años para ver cuál es el porcentaje que realmente se tiene de recidivas locales. Creo que en la recidiva local hay varios factores que influyen. No sé si ustedes operan con los losange de piel. ¿Cuando hacen cirugía conservadora hacen los losanges de piel sobre el tumor? Eso en cierta forma previene las recidivas cutáneas locales. Después, qué tipo de radiación usaron. En 1990 no sé con qué tratamiento radiante contaban ustedes en la institución y si existía el acelerador lineal o si era bomba de cobalto, todo

eso influye en forma importante. Otra cosa que me parece interesante es el estudio de los márgenes. Lo ideal es tener el patólogo en la sala de operaciones, cuando uno hace una cirugía local, una cirugía conservadora, que estudie bien el tumor en el momento, para saber si tenemos que hacer alguna retoma, porque muchas veces ocurre, sobre todo en instituciones hospitalarias si está operando alguno de los que está iniciándose, que deja a veces una pequeña porción de tumor en la mama, no es raro eso. Entonces, eso más que recidivas son persistencias. O sea, que el tamaño de los márgenes, para mí, es muy importante. Nosotros usamos siempre cuadrantectomía, no tumorectomía; la presencia de patólogo para eso es fundamental. Aparte los felicitó, porque la presentación es muy buena.

Dr. Allemand: La pregunta creo que es, si utilizan o no losange de piel.

Dra. Ghiraldo: Dr. Elizalde, puede usted contestar.

Dr. Elizalde: Esta es una experiencia desde 1990 al 2005 que finaliza el 31 de diciembre, son 15 años. La realidad es que tal vez haya habido alguna paciente a la que se le hizo un losange de piel, pero no es una conducta estandarizada por nosotros. El losange de piel no entra dentro del estándar de la tumorectomía. La cuadrantectomía, que en ese entonces a lo mejor hacíamos, hoy la hemos reducido más aún. El losange de piel, salvo excepción que puede haber habido, no lo recuerdo, no es el estándar de indicación en una tumorectomía.

Dr. Allemand: La otra pregunta era si el

patólogo está en la sala de operaciones.

Dra. Ghiraldo: El patólogo en nuestra institución no se encuentra en la sala de operaciones. Hubo 3 casos en donde hubo que en diferido ampliar márgenes. Con respecto a la radioterapia tampoco contamos con equipos en nuestra institución, hay que derivar a las pacientes, por ser un hospital público, al Hospital Rivadavia. Eso continúa hasta la fecha así.

Dr. Corrao: Quería felicitarlos porque está muy bueno el trabajo y porque todos los tumores que presentaron tenían margen libre. Quería saber con respecto a la distancia al margen, si referido a la radioterapia ustedes hacen *boost* o hacen la radioterapia en volumen mamario; si el *boost* es de rutina o si tiene alguna relación con el margen y la indicación de un refuerzo en la cicatriz.

Dra. Ghiraldo: Está aclarado en el trabajo que se hizo sobre volumen mamario y *boost*.

Dr. Focaccia: Muy bueno el trabajo. Más que una pregunta, es un aporte con respecto al losange de piel. El losange de piel además de disminuir la recidiva local o cutánea, es un elemento más que le damos al patólogo, cuando le agregamos piel por un lado, aponeurosis por el otro; una simple marca superior o externo le permite al patólogo ubicarse en todas las dimensiones, como para decirnos qué reseca. En la época que no se hacía era frecuente que nos dijeran que es insuficiente el margen anterior, el margen anterior está pegado a la piel, es muy difícil de saberlo. Desde que se hace el losange el tema quedó superado.