

RECURRENCIA LUEGO DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR EN CÁNCER DE MAMA: SU RELACIÓN CON LA EDAD Y FACTORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

San Martín C, Bustos J, Durand V, Yaniuk M, Duarte O, Retamozo J,
Sanchotena V, Améstica G, Longarela V, Weintraub K.

RESUMEN

La estrategia terapéutica para los tumores de mama en estadios tempranos ha sido establecida desde fines del siglo XX; es entonces que al tratamiento quirúrgico conservador y la radioterapia se sumó el ganglio centinela y el tratamiento adyuvante, de acuerdo a parámetros pre- y posoperatorios.

Sin embargo, existe en todas las series una tasa de recurrencia local, y se ha podido determinar en parte cuáles son los factores de la paciente, anatómicos e histológicos, que predisponen a tal evento, a partir de hallazgos posoperatorios.

También existe una tasa de enfermedad regional y a distancia, derivando en la necesidad de identificar factores de predicción que puedan sugerir la necesidad de una terapéutica más agresiva en pacientes susceptibles.

Por otra parte, la clasificación molecular de los tumores de mama descripta por Perou y cols. pone en evidencia características inherentes a cada tumor, permitiendo establecer subtipos con implicancia clínica.

A partir del análisis de nuestra estadística, en la que presentamos pacientes con cáncer de mama inicial que han recibido un tratamiento conservador, los objetivos planteados son:

Presentar las tasas de eventos locales, regionales, a distancia y sobrevida luego de 15 años de experiencia en tratamiento conservador, y determinar si existe en nuestra serie una relación entre estos eventos, la edad de las pacientes y la clasificación molecular de los tumores.

Establecer a partir de los resultados su implicancia a nivel asistencial.

Palabras clave

Cáncer de mama. Recurrencia. Edad. Parámetros inmunohistoquímicos.

SUMMARY

The approach for early breast cancer has been established since the end of the last century, with the benefits of conservative surgery and sentinel lymph node biopsy plus adjuvant radiotherapy.

However, all series report a number of cases of local and regional recurrence, and of distant metastases following the preceding events or as an isolated fact.

On one hand, this shows the need to identify reliable predictive factors in order to select those patients who will get a benefit from more aggressive therapies.

On the other hand, Perou's description of the molecular classification for breast tumours gives us a new vision for breast cancer, in which each subtype has different clinical implication.

In relation to our 15- year series of patients that have received conservative surgery as part of a treatment for early breast cancer, we intend to:

Present our rates for local and regional recurrence, distant metastases and death.

Determine the existence of a relation between these events, traditional risk factors and the molecular classification for breast tumours.

Key words

Breast cancer. Recurrence. Age. Immunohistochemical factors.

INTRODUCCIÓN

La teoría que propone que el cáncer de mama es una enfermedad potencialmente sistémica, con un estadio inicial en el cual prolifera a nivel local, nos permite explicar los resultados beneficiosos de un diagnóstico temprano y control local de la lesión, sumado a un tratamiento adyuvante adecuado en este grupo de pacientes.

Sin embargo, en un porcentaje de éstos, se presentará una recurrencia de la enfermedad en el mismo sitio o vecino al lugar de aparición primario (recurrencia local):² en los ganglios regionales o en órganos a distancia, lo que implica empeoramiento del estadio y del pronóstico para la paciente.

Estos eventos se relacionarían a la luz de la clasificación molecular⁵ con factores propios de cada tumor y su interacción con el huésped, aspectos que exceden en parte el control local/regional. Este enfoque, sumado a los factores de riesgo de recurrencia clásicos, permitirían encarar cada caso de la forma más personalizada posible.

Nos proponemos investigar algunas de estas variables en forma retrospectiva en las pacientes de nuestra serie y definir, si es posible, una relación entre las mismas y las recurrencias locales luego del tratamiento primario.

OBJETIVOS

- Definir tratamiento conservador del cáncer de mama y su aplicación.
- Establecer factores de riesgo de recurrencia de la paciente y anatomopatológicos.
- Definir la clasificación molecular de los tumores de mama y sus subtipos.
- Analizar la distribución de dichos subtipos en la población estudiada.
- Establecer las tasas de eventos locales, a distancia y mortalidad, en 15 años de experiencia en tratamiento conservador, y analizar la relación de los mismos con la clasificación molecular y la edad de las pacientes.
- De acuerdo a las herramientas diagnósticas, consensos y terapéuticas actuales, establecer pautas de tratamiento y seguimiento a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de trabajo: retrospectivo observacional.

Lugar y fecha: entre el 17 de junio de 1996 y el 15 de agosto de 2011, el equipo de Patología Mamaria de OSPLAD intervino a 559 pacientes con cáncer de mama; de las cuales 378 casos, todas de sexo femenino, recibieron un tratamiento conservador.

Las mismas presentaban un rango etario entre 30-87 años (media de 61,65 años). De ellas, 99 pacientes eran premenopáusicas (26,2%) y 279 pacientes posmenopáusicas (73,8%).

Al ingreso presentaban tumores de mama clínicos o lesiones no palpables definidas como Tis, T1, T2 y T3; N0 o N1, según la clasificación TNM de la OMS.

Los criterios de exclusión para este tratamiento fueron:¹⁶

- Patología extensa o mala relación entre volumen tumoral y volumen mamario.
- Márgenes positivos en ampliación.
- Microcalcificaciones extensas y sospechosas de malignidad.
- Enfermedad multicéntrica.
- Imposibilidad de efectuar radioterapia o RT previa.
- Embarazo de primer o segundo trimestre.
- Mal resultado cosmético predecible.
- Enfermedad del colágeno (esclerodermia, LES).
- Preferencia de la paciente, factores psicológicos.

El diagnóstico de la patología se llevó a cabo mediante una anamnesis y examen clínico realizados por los integrantes del equipo, mamografía analógica o digital y ecografía mamaria en los casos en que se consideró necesario. Se realizó también la biopsia histológica por punción de LNP (lesiones no palpables) en 20 pacientes, ya que recién a partir del año 2010 la misma fue indicada en forma rutinaria.

El diagnóstico histológico de lesiones palpables o de alta sospecha se realizó en general hasta esa fecha, mediante biopsia por congelación, en algunos casos con una PAAF previa. Luego se indicó biopsia histológica preoperatoria en la mayoría de los casos.

Las microcalcificaciones fueron estudiadas mediante biopsia radioquirúrgica (BRQ), punción histológica o ambas. La elección del méto-

do se relacionó con la sospecha de malignidad y la disponibilidad o no de intervencionismo.

El tratamiento quirúrgico consistió en cuadrantectomía o tumorectomía y linfadenectomía axilar hasta el año 2002, en que fue incorporada la técnica del ganglio centinela con colorante vital, con resultados satisfactorios, los cuales fueron comunicados ante la Asociación Argentina de Cirugía en los años 2006 y 2009.^{9,13}

Los resultados de anatomía patológica fueron informados utilizando el pTNM, dando entonces cuenta del número, localización y diámetro máximo de los tumores resecados, número de ganglios obtenidos y ganglios positivos, tipo de compromiso ganglionar (CTA, micrómetros), componente intraductal asociado y márgenes. Es necesario aclarar que lo extenso del período estudiado implica una variación a lo largo del tiempo en la descripción de algunos hallazgos, como es el caso de los márgenes y por lo tanto no han sido incluidos como variable en el presente trabajo. Sin embargo, la descripción actual de margen aceptable fue obtenida en todos los casos, ya sea con la cirugía inicial o luego de ampliaciones.

Se determinaron los RH (receptores hormonales para estrógeno y progesterona) por inmunohistoquímica (IHQ) y el HER2, en carcinomas invasivos, este último en forma sistemática desde el año 2000, recurriendo al método de FISH como confirmatorio en resultados dudosos. Los marcadores de proliferación como el Ki67 y el p53 (en 16 casos) fueron solicitados por primera vez en el año 2008; sin embargo, en ocasiones no pudieron determinarse por falta de reactivos. Recién en el año 2010 se realizó la determinación del Ki67 solamente en forma sistemática.

De acuerdo a la expresión de RH, HER2 y Ki67, se extrapolaron los resultados hacia la clasificación molecular por fenotipo de los tumores de mama descrita por Perou y col., definiendo las siguientes subclases:⁵

- Luminal A: tumores que expresan RE, RP,

	n	Libre enf.	Bilat suced.	RL	RR	Metástasis a distancia		Óbito relac.
Edad >55 años	280 74,00%	258 68,20%	4 1,05%	7 1,85%	1 0,26%	Ósea 6 Hep. 2 Pleu. 3 Cereb. 1	11 2,91%	5 1,32%
Edad ≤55 años	98 25,90%	85 22,40%	1 0,26%	5 1,32%	1 0,26%	Ósea 3 Hep. 3 Pleu. 3 Ovar. 1	6 1,58%	4 1,05%
Posmenopáusica	279 73,80%	258 68,20%	4 1,05%	8 2,11%	1 0,26%	Ósea 4 Hep. 2 Pleu. 3 Cereb. 1	9 2,38%	4 1,05%
Premenopáusica	99 26,10%	86 22,70%	1 0,26%	4 1,05%	1 0,26%	Ósea 6 Hep. 3 Pleu. 4 Ovar. 1	9 2,38%	5 1,32%
Tis	42 11,10%	41 10,80%	–	1 0,26%	–	–	–	–
T1	261 69,00%	241 63,70%	3 0,79%	8 2,11%	1 0,26%	Ósea 4 Hep. 2 Pleu. 4 Cereb. 1	8 2,11%	4 1,05%
T2	70 18,51%	59 15,60%	–	3 0,79%	–	Ósea 3 Hep. 2 Pleu. 2 Ovar. 1	6 1,58%	3 0,79%
T3	5 1,32%	2 0,59%	1 0,26%	1 0,26%	–	Ósea 1 Hep. 1 Pleu. 1	1 0,26%	1 0,26%
N0	302 79,89%	285 75,30%	3 0,79%	9 2,38%	2 0,52%	Ósea 6 Hep. 1 Pleu. 3 Cereb. 1	8 2,11%	4 1,05%
N+	76 20,01%	63 16,60%	2 0,52%	2 0,52%	–	Ósea 5 Hep. 2 Pleu. 2	9 2,38%	6 1,58%
Luminal A	214 56,60%	195 51,50%	3 0,79%	4 1,05%	–	Ósea 5 Hep. 3 Pleu. 3 Ovar. 1	10 2,65%	5 1,32%
Luminal B	9 2,38%	7 1,85%	–	–	–	Ósea 1 Hep. 1 Pleu. 1	1 0,26%	1 0,26%
Luminal indet.	70 26,45%	66 17,40%	1 0,26%	2 0,52%	–	Ósea 1	1 0,26%	1 0,26%
HER2+	13 3,43%	10 2,64%	1 0,26%	1 0,26%	–	Cer. 1	1 0,26%	–
Basal	29 7,67%	24 6,34%	–	2 0,52%	1 0,26%	Pleu. 2	2 0,52%	1 0,26%
Indet. no luminal	43 11,30%	38 10,05%	2 0,52%	1 0,26%	1 0,26%	Ósea 2 Hep. 1 Pleu. 1	2 0,52%	1 0,26%

Tabla I. Resultados (n=378).

HER2- (Ki67 bajo).

- Luminal B: tumores que expresan RE, RP, HER2+ o - (Ki67 >30%).
- HER2: no expresan RH, HER2+.
- Basaloide: no expresan RH ni HER2. Incluimos en este grupo a todos los triple negativos.

La imposibilidad de realizar la determinación de HER2/neu previo al año 2000 y de realizar la investigación de factores de proliferación hasta el año 2010, nos llevó a definir otros dos grupos para nuestra serie:

- Luminal indeterminado (RH positivos, no se dispone de HER2) incluiría luminales A y B.
- No luminal indeterminado (RH negativos, no se dispone de HER2), incluiría tumores HER2 y basaloideos.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Posteriormente se indicó radioterapia del volumen mamario y *boost* en cicatriz en los tumores invasores, salvo en 2 pacientes añosas en las que se consensuó no realizarla.

Las pacientes hormono-respondedoras recibieron tratamiento adyuvante con tamoxifeno o inhibidores de aromataasa, y el tratamiento con quimioterapia fue instaurado en los casos en que existía la indicación formal y el riesgo se consideraba aumentado (edad, grado histológico, axila positiva).

El seguimiento promedio de las pacientes fue de 96 meses, y durante el mismo fueron pesquisados los siguientes eventos y variables:

- Recurrencia local.
- Recurrencia regional.
- Metástasis a distancia.
- Tiempo a la recurrencia.
- Enfermedad contralateral.
- Mortalidad asociada.

Las recurrencias locales fueron tratadas con mastectomía o retumorectomía, teniendo en

Subtipo molecular	Sobrevida media (meses)
Luminal A	156
Luminal indeterminado	190
Luminal B	55
HER2	-
Indeterminado no luminal	100
Basaloide	87

Tabla II. Sobrevida por subtipo.

cuenta la relación volumen tumor y volumen mamario.

Las pacientes fueron registradas en una base de datos teniendo en cuenta datos personales y otros relacionados con el diagnóstico, tratamiento, la anatomía patológica y el seguimiento.

Se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS para Windows (Tabla I).

Se presentaron 44 eventos de recurrencia en 31 pacientes (8,20%) correspondiendo 12 casos (2,91%) a recidivas locales (RL), 2 casos (0,52%) a recurrencia regional (RR) y 28 casos de enfermedad a distancia en 15 pacientes (3,96%). En 5 casos (1,3%) se diagnosticó enfermedad contralateral.

Asimismo, fallecieron 9 pacientes (2,3%) por causas relacionadas con la enfermedad. El tipo de recurrencia local (glandular o glandulocutánea) se distribuyó en forma similar en los distintos grupos.

El análisis estadístico no mostró una diferencia significativa entre las subclases moleculares y los eventos de recurrencia. No obstante, se observa una mayor tasa de recidivas y mortalidad en los luminal B, HER2 e indeterminado no luminal (Tabla II).

Por otra parte el tiempo a la recurrencia fue menor en los basaloideos e indeterminado no luminal, siendo más tardío en los tumores de tipo luminal A (Tabla III).

En cuanto al estudio de los demás factores de riesgo para recurrencia, se mostró como significativa la asociación entre edad y recurrencia, presentando las pacientes que recurrieron en

Subtipo molecular	Tiempo promedio a la recurrencia (meses)
Luminal A	32,0
Luminal B	21,0
Luminal indeterminado	46,5
HER2	28,3
Basaloide	13,4
Indeterminado no luminal	20,5

Tabla III. Tiempo a la recurrencia (cualquier evento).

forma local una edad media de 57,24 años, regional de 42,50 años y las que no lo hicieron una media de 61,96 años. (IC 95%) (Figura 1).

Lo mismo ocurrió con la relación entre edad y mortalidad, siendo la edad media de las pacientes fallecidas de 52,44 años *versus* una media de 61,87 años para quienes sobrevivieron. (IC 95%) (Figura 2).

Sumado a estos resultados en forma individual, se observó una tendencia lineal y un valor de "p" significativo entre recurrencia y muerte para todas las edades y subtipos (p 0,000) (Tablas IV, V, VI y VII).

Los demás factores de riesgo no se mostraron significativos para recurrencia, habiendo aclarado previamente que no fueron sometidos a análisis estadístico otros factores tales como márgenes, componente intraductal extenso o invasión linfovascular.

DISCUSIÓN

Se define como tratamiento conservador del cáncer de mama a aquel que permite conservar la glándula mamaria no afectada, luego de una resección oncológica del tumor y tratamiento de la axila, asociado a radioterapia local.³

El mismo, que incluye la biopsia del ganglio centinela en pacientes con axila clínicamente negativa, y se complementa con el tratamiento adyuvante hormonal en pacientes hormono-respondedoras, es actualmente aceptado como el patrón de oro en el tratamiento del cáncer de

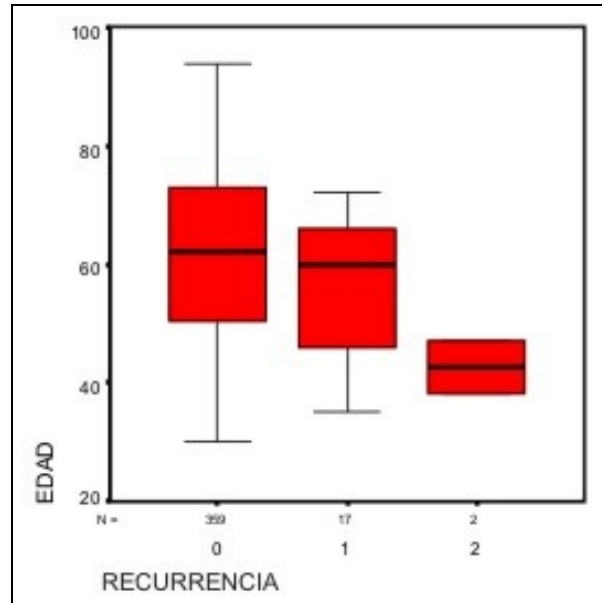


Figura 1. Recurrencia local y regional. Distribución por edad (0: No recurren. 1: Recurrencia local. 2: Recurrencia regional).

mama, debido a presentar tasas equivalentes de supervivencia, comparado con otras cirugías más radicales y de peor resultado cosmiológico.

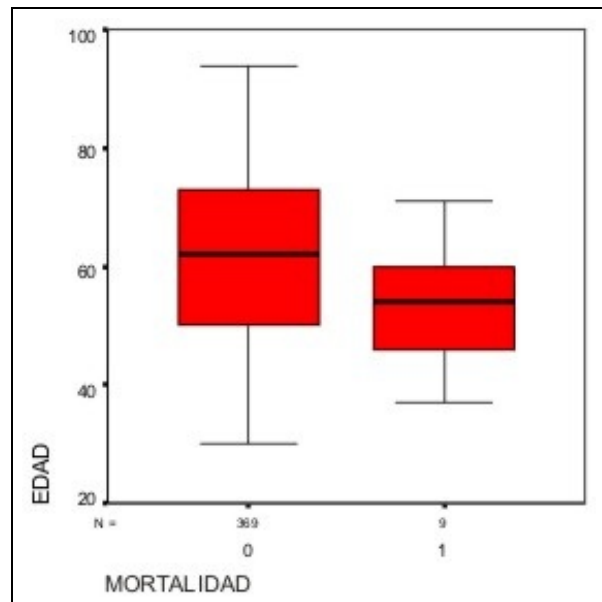


Figura 2. Mortalidad. Distribución por edad (0: Vivas. 1: Óbito).

	No R	RL	RR	Total
Óbito	6	2	1	9
Vivas	353	15	1	369
TOTAL	359	17	2	378
Tipo de estudio: Transversal. Niveles de exposición: 3. Nivel de confianza: 95,0%				

Tabla IV. Tabla de contingencia. Recurrencia local y regional. Óbito.

Sin embargo, en un porcentaje de éstas se presentará una recurrencia de la enfermedad en el mismo sitio o vecino al lugar de aparición primario (recurrencia local),² en los ganglios regionales o en órganos a distancia, lo que implica empeoramiento del estadio y del pronóstico para la paciente.

En base a estos hechos, se ha observado que la mejora en el control local se asocia con una mejora en la sobrevida.¹⁶ Una reducción absoluta de la recurrencia local a los 5 años se relaciona en una razón de 4:1, con una ventaja absoluta en la sobrevida a 15 años.⁸

Esta relación, en la que aún resta definir si la RL precede o es un marcador de enfermedad a distancia, obliga a buscar información que pueda predecir los grupos más susceptibles a presentar este evento.¹⁸

Se han definido factores de la paciente como la edad, estatus hormonal; del tumor como el tamaño tumoral y el grado nuclear, la invasión linfovascular, los ganglios positivos, el mar-

gen de resección y otros, que en determinadas series resultan asociados a un aumento en la tasa de recidiva local y peor sobrevida.

En nuestro medio, de los trabajos más recientes recordamos la revisión publicada en el 2003 por el grupo del Hospital Fernández, en la que fue relevante la edad menor o igual a 45 años como factor de riesgo de recidiva, y también factores histológicos como la invasión vascular peritumoral y el grado nuclear. Fue significativo para RL el margen de resección, la axila positiva, y se observó una relación directa entre RL y riesgo de enfermedad a distancia, influyendo todos estos factores en la sobrevida global.⁶ Asimismo, en la serie publicada en 2010 por el equipo del Hospital Británico resultaron significativos para RL la edad ≤ 55 años y el margen de resección ≤ 5 mm.

En nuestra experiencia, de las variables estudiadas resultó estadísticamente significativa la edad joven, con una media de 57,24 años para recurrencia local y 42,50 años para eventos re-

Recurrencia		Óbito		Total
		No	Sí	
Normal	Recuento	353	6	359
	% recurrencia	98,3%	1,7%	100,0%
Local	Recuento	15	2	17
	% recurrencia	88,2%	11,8%	100,0%
Regional	Recuento	1	1	2
	% recurrencia	50,0%	50,0%	100,0%
TOTAL	Recuento	369	9	378
	% recurrencia	97,6%	2,4%	100,0%

Tabla V. Tabla de contingencia. Recurrencia local y regional. Óbito.(0: No R. 1: A distancia.. 2: RR.

Prueba de homogeneidad entre niveles		
Chi-cuadrado	gl	Valor p
26,6598	2	0,0000
Prueba de tendencia lineal		
Chi-cuadrado	gl	Valor p
22,0554	1	0,0000

Tabla VI. Relación entre recurrencia y mortalidad.

gionales. Las pacientes que no recurrieron presentaron una edad media de 61,96 años. Este factor se presenta asociado en varias series, al igual que en nuestro caso, como un riesgo mayor para RL y a su vez para enfermedad a distancia y muerte.^{4,18}

Por otro lado, Perou y cols. demostraron que la clasificación molecular por ellos definida revestía implicancia clínica, definiendo la relación entre tumores luminales, basaloides y HER2 y el riesgo de recidiva local, metástasis a distancia y muerte.⁵

Según observamos, y confirmado por otros grupos, los tumores luminales, en particular los del tipo A, se asocian con un riesgo menor de recurrencia local o regional,¹⁴ mientras que los basaloides se asocian generalmente con un fenotipo de triple negativo,^{11,12} con grado histológico alto y comportamiento agresivo. Estos últimos se presentan en mujeres jóvenes y no responden a terapias blanco, por lo que representan un desafío en la práctica clínica, siendo la quimioterapia el recurso terapéutico ineludible en estos casos. Presentan un patrón de diseminación preferentemente hematógeno, con metástasis más frecuentes que otras subclases en

SNC y pulmones, y menos en ganglios y esqueleto.¹²

Asimismo, encontramos los tumores HER2 que en experiencias como la de Voduc y cols.,¹⁴ demostraron un riesgo mayor de recurrencias regionales en pacientes con tratamiento conservador, evidenciando un pico para la aparición de las mismas entre el primer y tercer año. Se observó también para este subtipo una notoria discordancia entre tamaño tumoral y metástasis ganglionar, particularidad presente también en tumores con la mutación para BRCA1.¹¹ Este fenotipo se presentó en uno de los dos casos de recurrencia regional en nuestra serie, restando definir el restante (Indeterminado no luminal).

Finalmente, sabemos que portadoras de este subtipo se benefician de inmunoterapia específica, por lo que determinar la sobreexpresión de HER2 define pautas terapéuticas desde el diagnóstico, prefiriéndose para ello la biopsia preoperatoria.

Por otra parte, estudios en EE.UU. reflejan que el 20% de los tumores cerebrales provienen de pacientes con cáncer de mama. Esto ocurre a pesar de existir un control sistémico y local excelentes, es entonces que se interpreta al SNC como un sitio de privilegio para estas metástasis, al que la terapia sistémica no accede. De no poder tratarse en forma efectiva, significa un riesgo absoluto para la sobrevida.¹⁰ En nuestra serie este evento se presentó como metástasis única en una paciente HER2 y fue resecada gracias a una detección temprana, con buena evolución.

La complejidad del tratamiento de las diferentes clases de tumores obliga al médico a trabajar en forma multidisciplinaria, ya que en par-

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	26,730 (a)	2	0,000
Razón de verisimilitud	8,976	2	0,011
Asociación lineal por lineal	22,055	1	0,000
Número de casos válidos	378		

Tabla VII. Prueba de chi-cuadrado (recurrencia - mortalidad).

ticular en los tumores HER2 y basaloides aunque aplicable a todos los casos, la terapéutica adyuvante se presenta como una de las herramientas ineludibles para tratar lesiones que pueden clasificarse como estadio I según el TNM, pero que manifiestan gran agresividad y por ende alto riesgo de recurrencia y muerte, según su estirpe molecular.

Surge entonces la necesidad de un diagnóstico temprano, mediante una biopsia histológica de los tumores que se tratarán con cirugía conservadora o que pudieran recibirla luego de un tratamiento neoadyuvante, así como también de la axila, aspecto puesto en relevancia por quienes consideran que esta información debe conocerse previo al tratamiento quirúrgico.

La diversidad de los tumores de mama es actualmente uno de los temas que preocupa a quienes elegimos la especialidad y así lo demuestran los ejes temáticos de los simposios internacionales.

Si bien la clasificación molecular se ha definido originalmente a partir de estudios de ADN con técnica de *microarrays*,⁵ se acepta en la práctica diaria la interpretación de los subtipos a partir de estudios inmunohistoquímicos, y existe consenso¹⁷ acerca de que con un kit de cuatro marcadores (RE, RP, HER2/neu, Ki67) a los que pueden sumarse CK, FC, p53 se obtiene un inmunofenotipo que refleja en forma representativa la información de las células tumorales.

No obstante, aclaramos que esta interpretación del mapeo genómico no implica una coincidencia del 100%, ya que la definición de basaloides, como bien ha reiterado Reis-Filho, se refiere a la expresión de genes similares a los hallados en las células mioepiteliales, como las citoqueratinas, pero no necesariamente implica la ausencia de expresión de receptores y HER2 (se ha observado la expresión de al menos uno de estos marcadores en un 15-54% de estos tumores), si bien el fenotipo que presentan suele ser triple negativo.¹²

A pesar de estas limitaciones, la utilización de la clasificación resulta indispensable para definir tratamientos sistémicos, y algunos hasta han sugerido la necesidad de un tratamiento quirúrgico más radical para los tumores más agresivos, aunque hasta el momento no hay estudios que avalen esta postura.

En nuestra revisión, no pudimos obtener un valor significativo para la relación entre clasificación molecular, recurrencia y muerte. Probablemente pueda atribuirse a que en ocasiones carecimos de los reactivos para confeccionar una caracterización completa por subtipos, lo que nos llevó a definir dos grupos indeterminados. Sin embargo, la bibliografía avala el abordaje de cada caso a partir de la clasificación molecular, y el entrecruzamiento de estos datos con otros factores de riesgo nos permite establecer tratamientos específicos con resultados aceptables.

Esto implica a nivel costo beneficio, no administrar terapias a quienes no se beneficiarán de ellas, y no subtratar a pacientes que sí requieren de las mismas para reducir sus riesgos de recurrencia y sobrevida.

Afortunadamente, los progresos mundiales a nivel de investigación básica son numerosos. Resta obtener los mismos avances en el desarrollo de terapéuticas específicas, que en cáncer de mama han demostrado alta efectividad, tornándose indispensables.

Nuestro equipo focaliza los esfuerzos a optimizar los resultados del tratamiento conservador, en primer lugar con un abordaje quirúrgico efectivo, teniendo en cuenta que hasta el momento ninguna de las terapias adyuvantes ha demostrado efectividad en suplir el rol de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad macroscópica.

Por otra parte, el trabajo junto a un equipo oncológico en el que cada tratamiento es analizado previo a su implementación, con un monitoreo periódico de resultados y pesquisa de

eventos posteriores, nos permite actualmente brindar herramientas adecuadas a cada caso en particular. En este aspecto destacamos que los trabajos que avalan la incorporación de las distintas modalidades de tratamiento adyuvante sistémico sumado a la radioterapia, como optimizadores de una cirugía primaria efectiva, obligan al cirujano a conocer características e indicaciones de cada una. Esto se debe principalmente a la capacidad de estas terapias de tratar la enfermedad microscópica, la que posee el potencial de recurrir y por tanto de empeorar el pronóstico de quienes la padecen.

Consideramos que no derivar las pacientes al especialista que las implemente en tiempo y forma, agrega un riesgo para la evolución de quien recibe esta terapia subóptima.

Estimulamos el trabajo en equipo, la especialización de sus integrantes y la incorporación de la paciente en este sistema de trabajo en el cual el objetivo es brindar el mejor tratamiento posible, detectar eventos desfavorables y responder a estos con herramientas basadas en la evidencia clínica.

CONCLUSIONES

- El tratamiento quirúrgico conservador, incluyendo biopsia del ganglio centinela en pacientes clínicamente negativas, continúa siendo el abordaje estándar para la mayoría de los cánceres de mama tempranos.
- La determinación preferentemente prequirúrgica de marcadores que permitan aplicar la clasificación molecular, sumado a otros factores de riesgo, permite definir un perfil tumoral y establecer el riesgo de recurrencia en cada caso.
- El tratamiento adyuvante debe definirse de acuerdo a estos parámetros.
- La edad es un factor de riesgo estadísticamente significativo para la recurrencia y la muerte.

- Las pacientes que presentan eventos de recurrencia local y regional ven aumentado el riesgo de presentar enfermedad a distancia y fallecer por la enfermedad.

En memoria y agradecimiento al Dr. Mario Rípoli, ex Jefe del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Don. F. Santojanni, por su desinteresado aporte y confección del análisis estadístico del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Arrighi A, Lamattina JC, Guixá HG, Lorusso C, Orti R. Tratamiento conservador en cáncer de mama estadio I y II. Experiencia de 10 años de trabajo. *Rev Arg Mastol* 1991; 10: 75-80.
2. Bernardello E, Margossian J, Müller Perrier G y col. Recidivas locorregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Cirug* 1993; 64: 150-154.
3. Veronesi U, Zurrida S. Optimal Surgical Treatment of Breast Cancer *Oncologist* 1996; 1(6): 340-346.
4. Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJ, Leer JW. 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(4): 859-67.
5. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10869-74.
6. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G. Tratamiento conservador del cáncer de mama . Evaluación de los resultados en 1.306 casos. Experiencia del grupo de trabajo del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78): 69-93.
7. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, Lee JH, Kang SS, Lee JE, Kang MK, Park YJ, Nam HR. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(3): 126-33.

8. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
9. Bustos J, San Martín C, Retamozo J, Durand V, Mutuverría E, Faraoni E. Biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama Temas libres, Jornadas de Otoño, Asociación Argentina de Cirugía 2006.
10. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1648-55.
11. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2568-81.
12. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008; 52(1): 108-18.
13. Bustos J, San Martín C, Retamozo J, Durand V, Faraoni E. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama: Experiencia de 7 años. Temas libres, Jornadas de Otoño, Asociación Argentina de Cirugía 2009.
14. Voduc KD, Cheang Maggie CU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *JCO* 2010; 28(10): 1684-1691.
15. Aebil S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl 5): 9-14.
16. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2006; 8(4): R44.
17. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 2399-2405.
18. González Zimmermann A, Uriburu JL, Vuoto H, García A, Candás G, Isetta J, Cogorno L, Bernabó O. Factores de riesgo de recidiva local luego de tratamiento conservador en cancer de mama. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(103): 101-114.
19. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* (Basel). 2011; 6(2): 136-141.
20. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569-75.
21. Wapnir IL, Dignam J, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, Land SR, Margolese RG, Swain SM, Costantino JP, Wolmark N. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(6): 478-488.

DEBATE

Dr. Dávalos Michel: El trabajo es muy interesante, pero creo que es medio aventurado presentar en nuestro medio resultados según la clasificación molecular. Usted misma se lo autocrítica en la discusión. En una experiencia tan amplia, hacer una clasificación molecular en nuestro medio es hacer una aproximación por inmunohistoquímica, y evidentemente usted no puede sacar ninguna consecuencia en la clasificación molecular, porque no le va a dar nunca. Hacer un luminal B, que puede o ser HER+ o por un Ki67, no le va a salir nunca, porque el Ki67 va a variar y no está uniforme en todo el mundo; ahora es 15 y dentro de 2 meses va a ser 20. Usted incluye solamente los triple negativos en los basales y eso es un error, primero porque los triple negativos no son todos basales. Entonces creo que usted ha puesto un resultado en base a la clasificación molecular; yo no me animaría a presentar un resultado en base a la clasificación molecular, porque no le dio el resultado y a nadie de los acá presentes en cualquier medio le va a dar. Entonces creo que eso puede tentar a cualquiera que está aquí presente a empezar a dar resultados en base a una clasificación molecular que va a ser totalmente aproximada y que ningún medio acá en la Argentina es capaz de presentar.

Dra. San Martín: ¿Usted se refiere a una conclusión?

Dr. Dávalos Michel: Sí, sí.

Dra. San Martín: No, lo que yo puse en conclusiones fue en parte debido a la bibliografía.

fía, porque yo misma aclaré que nuestros resultados no fueron significativos. Por otra parte, la duda y quizás lo que llevó a plantear el trabajo, era que nosotros disponemos sólo de esto para hacer clasificación molecular. Muchas veces en nuestro medio no vamos a poder pedir nunca otra determinación; entonces, ver si podía extrapolarse algún resultado, si no cómo plantear para que me sirva todo lo que estoy pidiendo si no puedo sacar ninguna conclusión. Igual, tampoco pude establecer en muchas pacientes la clasificación molecular por inmunofenotipo, así que por supuesto es incompleto y lo aclaré. Pero era más que nada investigar, ya que estábamos pidiendo y estábamos haciendo como en forma rutinaria el pedido de ciertas determinaciones para ver qué resultados nos daba.

Dr. Cortese: El trabajo es bueno; es un buen intento, pero hay dos variables que nos pueden llegar a confundir en la estadística en un trabajo retrospectivo de clasificación molecular. Uno es que ustedes arrancaron en 1996; hubo dos variaciones en el punto de corte del HER2/neu, por ejemplo, con lo cual se tendría que re-

visar si se hace el trabajo ahora, muchos HER2 negativos previos, quizás ahora serían positivos. Por otro lado, que hace algún tiempo ustedes se van a encontrar con algunas pacientes que hicieron trastuzumab adyuvante y otras que no hicieron trastuzumab adyuvante. Creo que son dos variables que se tendrían que considerar. Pero el trabajo es bueno; buen intento.

Dr. Ábalo: El trabajo es bueno, realmente me pareció interesante, el número que tienen. Quería hacer una pregunta. ¿Esto está referido a estadios iniciales del cáncer de mama con tratamiento conservador?

Dra. San Martín: Sí.

Dr. Ábalo: Me pareció ver que el T3 estaba incluido dentro de esos estadios iniciales.

Dra. San Martín: Uno que lo incluimos.

Dr. Ábalo: Y la colaboración al trabajo, es que nosotros en el CEMIC tenemos resultados bastante parecidos, sobre todo a un bajo índice de recurrencias, recurrencias locales y regionales, que no creo que lleguen alrededor del 3% en toda la serie. Tenemos números bastantes parecidos en los estadios iniciales.