

FACTORES DE PRONÓSTICO E IMPACTO CLÍNICO DE LA RECAÍDA LOCAL IPSILATERAL COMO PRIMER EVENTO LUEGO DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

Barchuk Sabrina,* Adelchanow Eduardo,** Barousse Víctor,* Fusari Darío,*
Marchetta María Florencia,* Rodríguez Pablo,* Yoshida Marcela,* Agejas Guillermo,***
Allemand Daniel,**** Núñez De Pierro Aníbal.*****

RESUMEN

Introducción

El tratamiento conservador es el abordaje quirúrgico estándar para la mayoría de las mujeres con estadios tempranos de cáncer de mama, con tasas de supervivencia similares a aquellas alcanzadas con mastectomía. La recurrencia local posterior al tratamiento completo es aún frecuente y ha sido asociada a un aumento del riesgo de metástasis a distancia y muerte.

Material y método

Entre 1980 y 2012, se sometieron a tratamiento conservador 1.904 pacientes con cáncer de mama operable, utilizando resección sectorial y radioterapia. Este estudio evaluó factores de pronóstico y resultados clínicos en pacientes con cáncer de mama que presentaron recurrencia local ipsilateral (IBTR: ipsilateral breast tumor recurrence) como primer evento.

Resultados

Con una mediana de seguimiento de 13,0 años, la tasa de IBTR fue de 9,1%. En el análisis multivariado, la edad ≤ 45 años (OR=1,97; $p=0,0269$) y la presencia de invasión linfovascular (OR=2,09; $p=0,0269$) fueron factores de pronóstico independientes de mayor riesgo de IBTR, mientras que el receptor de progesterona positivo (OR=0,28; $p=0,0045$) y el tratamiento posterior al año 2003 (OR=0,16; $p\leq 0,00001$) se establecieron como factores de buen pronóstico en cuanto a fallo local. Sólo en el análisis univariado, el tipo histológico ductal (OR=1,86; $p=0,0180$) se asoció con mayor riesgo de IBTR, mientras que el tamaño tumoral (≤ 1 cm; OR=0,69; $p=0,0319$), la distancia de los márgenes negativos (≥ 10 mm; OR=0,47; $p=0,0027$) y el receptor de estrógeno (ER +; OR=0,51; $p=0,0015$), se asociaron en forma significativa con menor riesgo de IBTR. El grado tumoral (OR=1,34; $p=0,1691$) y el estado de la axila (OR=1,24; $p=0,2174$), no fueron significativos. La presencia de IBTR aumentó el riesgo de metástasis a distancia (OR=4,65; $p\leq 0,00001$) y muerte (OR=2,91; $p\leq 0,00001$). Las recurrencias locales diagnosticadas dentro de los primeros 3 años y aquellas que comprometen la piel de la mama, se asociaron con peor supervivencia libre de enfermedad a distancia.

* Sección Patología Mamaria, Hospital J. A. Fernández.

** Sección Oncología, Hospital J. A. Fernández.

*** Jefe de Sección de Patología Mamaria, Hospital J. A. Fernández.

**** Jefe de Unidad del Servicio de Ginecología, Hospital J. A. Fernández.

***** Jefe de División del Servicio de Ginecología, Hospital J. A. Fernández.

Correo electrónico de la Dra. Sabrina Barchuk: sabrina.barchuk@gmail.com

Conclusión

Los resultados de nuestra serie fueron similares a otros de referencias nacionales e internacionales. La edad, la invasión linfovascular y el receptor de progesterona negativo son marcadores de agresividad tumoral e indicadores de riesgo aumentado de IBTR. El menor riesgo de fallo local de pacientes tratadas en la última década, refleja probablemente mejoras en el manejo multimodal del cáncer de mama. Este trabajo confirma que las pacientes que desarrollan IBTR tienen peor pronóstico, comparadas con aquellas que no experimentan dicho evento.

Palabras clave

Cáncer de mama. Recaída local ipsilateral. Factores de pronóstico. Supervivencia.

SUMMARY

Introduction

Breast conservative therapy is the standard of care for most women with early stage breast cancer, with survival rates similar to those with a mastectomy. Local recurrence after complete treatment is still common and has been reported associated with an increased risk of distant metastasis and death.

Methods

Between 1980 and 2012, underwent to a breast-conserving therapy 1,904 patients with operable breast cancer using lumpectomy and radiation therapy. This study assessed prognosis factors and the clinical outcome in patients with breast cancer who presented ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) as a first event.

Results

For a mean follow-up of 13.0 years, the IBTR rate was 9.1%. On multivariate analysis, age ≤ 45 years (OR=1.97; $p=0.0269$) and lymphovascular invasion presence (OR=2.09; $p=0.0269$) were significant independent worse prognostic variables for IBTR, while progesterone receptor positive (OR=0.28; $p=0.0045$) and treatment after 2003 (OR=0.16; $p\leq 0.00001$) were for better IBTR prognosis. Only on univariate analyses, the ductal histologic type (OR=1.86; $p=0.0180$) was associated with a higher risk of IBTR, whereas tumor size (≤ 1 cm; OR=0.69; $p=0.0319$), distance for negative margins (≥ 10 mm; OR=0.47; $p=0.0027$), and estrogen receptor (ER+; OR=0.51; $p=0.0015$) were associated with a significantly lower risk of IBTR. Grade tumor (OR=1.34; $p=0.1691$) and nodal status (OR=1.24; $p=0.2174$) were of no significance. The presence of IBTR increased the risk of metastatic disease (OR=4.65; $p\leq 0.00001$) and death (OR=2.91; $p\leq 0.00001$). The local recurrence diagnosed within the first 3 years and those involving the skin of the breast, had worse distant disease free survival.

Conclusion

The results of our series were similar to the national and international references. Age, lymphovascular invasion and negative progesterone receptor are markers of tumor aggressiveness and indicators of an increased likelihood of IBTR. The lower risk of local recurrence of patients treated on the last decade probably reflects improvement in the multimodality management of breast cancer. This work confirms that patients who developed IBTR had significantly poorer prognosis than those who did not experience this event.

Key words

Breast cancer. Ipsilateral breast tumor recurrence. Prognosis factors. Survival.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama estuvo basado hasta entrada la década de 1970 en la mastectomía de Halsted y sus variantes. Varios ensayos clínicos controlados y *randomizados* demostraron resultados equivalentes en términos de supervivencia entre el tratamiento conservador y la mastectomía radical,¹⁻³ por lo que en el año 1990 el National Institute of Health recomendó el tratamiento conservador como el electivo en pacientes con cáncer de mama inicial (estadio I y II).⁴ El seguimiento a 20 años de dos grandes ensayos clínicos (NSABP 06⁵ y Milán³) confirma estos resultados.

Durante los últimos 40 años han ocurrido cambios sustanciales en la detección y tratamiento del cáncer de mama, incluyendo nuevos conocimientos en lo que respecta a la biología tumoral y avances en la terapia adyuvante. No obstante, el control local/regional de la enfermedad continúa siendo un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama, con impacto en los resultados a corto y largo plazo. La recidiva local/regional asociada al tratamiento conservador es un riesgo inherente al mismo y su impacto en la supervivencia continúa siendo un tema vigente.

Son objetivos de este trabajo, luego de 33 años de experiencia en el tratamiento conservador del cáncer de mama:

- 1) Evaluar factores de pronóstico asociados a IBTR (Ipsilateral Breast Tumor Recurrence) como primer evento.
- 2) Evaluar el impacto de la IBTR en el riesgo de desarrollar metástasis a distancia y en la sobrevida global.
- 3) Evaluar el impacto del tiempo hasta la IBTR y del tipo de IBTR (glandular *versus* glándulo-cutánea) en la progresión a distancia.
- 4) Evaluar si los cambios estratégicos y tácticos en los tratamientos adyuvantes desarrollados

en la última década, han influido en el riesgo de IBTR.

MATERIAL Y MÉTODO

Sobre un total de 3.610 cánceres de mama tratados en el Hospital J. A. Fernández entre enero de 1980 y diciembre de 2012, se registraron 2.242 tratamientos conservadores. Se excluyeron 286 registros de carcinomas bilaterales, 12 pacientes con diagnóstico de tumores malignos no epiteliales y 16 pacientes sin datos de anatomía patológica. A los efectos del presente análisis se excluyeron también 24 pacientes con recaída regional pura (sin compromiso del parénquima y/o de la piel de la mama afectada por el tumor primario), siendo 13 en ganglios axilares y 11 en supraclaviculares. Se analizaron finalmente 1.904 casos con diagnóstico de carcinoma de mama unilateral, tratados con cirugía conservadora más radioterapia mamaria entre las fechas antes mencionadas.

Para la indicación de tratamiento conservador se consideraron tumores T1, T2 y por excepción T3, de la clasificación TNM AJCC (5ta, 6ta o 7ma, según el momento histórico), con una relación entre volumen mamario y volumen tumoral adecuada que permitiera una resección con márgenes suficientes y con un aceptable resultado estético. El procedimiento quirúrgico consistió en segmentectomía mamaria con ampliación de márgenes en el caso de que los mismos se encontraran comprometidos, más evaluación de la axila (vaciamiento axilar o ganglio centinela). Todas las pacientes de la serie recibieron radioterapia mamaria con una dosis de 45-50 Gy en el volumen mamario más un *boost* de 16-20 Gy en el lecho tumoral.

Se analizaron las siguientes variables: edad al diagnóstico, características del tumor (tamaño, grado tumoral, invasión vasculolinfática, expresión de receptores hormonales y HER2/neu,

compromiso axilar) y momento histórico del tratamiento, con relación a la aparición de IBTR, metástasis y muerte.

Definiciones

- IBTR (ipsilateral breast tumor recurrence) como primer evento: cualquier carcinoma que recurre después de una segmentectomía e irradiación mamaria en el parénquima y/o la piel de la mama ipsilateral, con o sin evidencia clínica o radiológica de recurrencia regional (axilar, infraclavicular, supraclavicular o mamaria interna ipsilaterales), con o sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad a distancia simultánea o dentro de los 3 meses del diagnóstico del evento de recurrencia local.
- Enfermedad a distancia: cualquier evidencia de enfermedad neoplásica que ocurre en sitios diferentes a la mama o ganglios regionales (axilar, infraclavicular, supraclavicular o mamaria interna) ipsilaterales al tumor primario.
- IBRT DF (ipsilateral breast tumor recurrence disease free) o supervivencia libre de recurrencia mamaria ipsilateral: tiempo transcurrido entre el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y la primera evidencia clínica de nueva enfermedad en la mama ipsilateral con o sin compromiso de áreas regionales, con o sin evidencia de enfermedad a distancia simultánea o dentro de los 3 meses del evento de recurrencia local.
- DDFS (distant disease free survival) o supervivencia libre de enfermedad a distancia: tiempo transcurrido entre el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y la primera evidencia clínica de enfermedad a distancia en sitios diferentes de la mama o ganglios regionales ipsilaterales al tumor primario.
- OS (overall survival) o supervivencia global: tiempo transcurrido entre el diagnóstico histológico del cáncer de mama y la muerte por cualquier causa.

Para el análisis se utilizó el programa Statistix® versión 7.0. La supervivencia global, libre de metástasis y libre de recaída fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier, siendo comparadas por el test de log-rank. El análisis univariado y multivariado fue realizado usando el método de regresión logística. Un valor de "p" menor a 0,05 se determinó como estadísticamente significativo para ambos tests.

Análisis de la serie

La mediana de edad de las pacientes de esta serie fue de 57,0 años, desvío estándar (DE) 12,9 años, siendo el 19,4% (n=370) menores de 45 años (Tabla I).

Al analizar los factores de pronóstico histológicos, encontramos que el 84,1% de la serie presentó carcinoma ductal (n=1.602), 5,8% carcinoma lobulillar (n=110) y el 10,1% restante, otros tipos histológicos (n=192).

Se contó con el dato de tamaño tumoral en 1.886 pacientes. El 72,9% de la serie (n=1.374) presentó un tumor menor o igual a 2 cm, siendo carcinomas in situ el 10,2% (n=193), carcinomas infiltrantes menores o iguales a 1 cm, 26,0% (n=490) y tumores entre 1 y 2 cm, 36,7% (n=691). De los casos restantes, 26,5% (n=500) presentaron tumores entre 2 y 5 cm y el 0,6% (n=12), carcinomas mayores a 5 cm.

En 1.566 casos se contó con el dato de grado tumoral según el score de Nottingham.⁶ Encontramos que el 82,2% de las pacientes (n=1.288) presentaron grado tumoral 1 o 2 (no alto), mientras que el 17,8% (n=278), grado tumoral 3 (alto).

La presencia de invasión vasculolinfática se determinó en 1.507 pacientes. En el 76,5% (n=1.553) resultó negativa, mientras que en el 23,5% (n=354) fue positiva.

En 1.640 pacientes de la serie se dispuso del dato del estado histológico de los ganglios axilares. En el 68,5% de los casos (n=1.123) la axila resultó negativa, en tanto que en el 31,5% (n=517) se halló compromiso de los ganglios

| FACTOR DE PRONÓSTICO | CATEGORÍA | n (%) |
|---|---------------|---------------------|
| Edad (años) (n=1.904) | ≤45 | 370 (19,4) |
| | >45 | 1.584 (80,6) |
| Tipo histológico (n=1.904) | Ductal | 1.602 (84,1) |
| | Lobulillar | 110 (5,8) |
| | Otros | 192 (10,1) |
| pT (n=1.886) | 0 | 193 (10,2) |
| | 1 a-b | 490 (26,0) |
| | 1 c | 691 (36,7) |
| | 2 | 500 (26,5) |
| | 3 | 12 (0,6) |
| Grado tumoral (n=1.566) | No alto (1-2) | 1.288 (67,7) (82,2) |
| | Alto (3) | 278 (14,6) (17,8) |
| ILV (n=1.507) | Negativa | 1.153 (76,5) |
| | Positiva | 354 (23,5) |
| Axila (pN) (n=1.640) | Negativa | 1.123 (68,5) |
| | Positiva | 517 (31,5) |
| pN (n=1.640) | 0 | 1.123 (68,5) |
| | 1 | 316 (19,3) |
| | 2 | 137 (8,3) |
| | 3 | 64 (3,9) |
| RE (n=1.489) | Positivo | 1.274 (85,6) |
| | Negativo | 215 (14,4) |
| RP (n=1.472) | Positivo | 1.121 (76,2) |
| | Negativo | 351 (23,8) |
| HER2/neu (n=539) | Negativo | 467 (86,6) |
| | Positivo | 72 (13,4) |
| Márgenes (mm) (n=1.313) | ≤2 | 100 (7,6) |
| | >2 y ≤10 | 596 (45,4) |
| | >10 | 617 (47,0) |
| Tratadas en la última década (n=1.904) | Sí | 792 (41,6) |
| | No | 1.112 (58,4) |
| pT: Tamaño tumoral histológico. ILV: Invasión linfovascular. pN: Compromiso axilar histológico (según AJCC TNM). RE: Receptor de estrógeno. RP: Receptor de progesterona. | | |

Tabla I. Características de la serie.

axilares. Dentro de la población axila positiva (n=517), 61,1% (n=316) presentó entre 1 y 3 ganglios afectados, 26,5% (n=137) entre 4 y 9 ganglios comprometidos y 12,4% (n=64), 10 ganglios positivos o más.

Estuvo disponible el margen tumoral libre medido en milímetros en 1.313 casos. Consideramos margen libre a la ausencia de carcinoma

infiltrante o in situ en contacto con el borde de la pieza quirúrgica entintada. El 7,6% (n=100) presentó un margen ≤2 mm, 45,4% (n=596) entre 2 y 10 mm y 47,0% de los casos (n=617) contaron con un margen >10 mm.

De acuerdo a las recomendaciones de las guías ASCO/CAP,⁷ se consideraron tumores negativos para la expresión de RE (receptor de es-

trógeno) y RP (receptor de progesterona) aquellos con <1% de núcleos celulares positivos. En 1.489 pacientes se contó con el dato del RE, siendo positivo en el 85,6% de los casos (n=1.274) y negativo en el 14,4% (n=215). El RP fue determinado en 1.472 casos, de los cuales 76,2% (n=1.121) resultaron positivos y 23,8% (n=351) negativos.

La evaluación de HER2/neu estuvo disponible en nuestra institución desde el año 2005, por lo que sólo 539 pacientes de la serie (28,3%) contaron con la determinación del mismo. El estudio de HER2/neu se realizó en primera instancia por inmunohistoquímica (IHQ), siendo los casos clasificados como negativos (0 y 1+), dudosos (2+) y positivos (3+). Se efectuó confirmación con técnica FISH (fluorescence in situ hybridization) frente a un resultado dudoso (2+). Sólo 12 casos de aquellos en los que se contó con la determinación de HER2/neu presentaron un resultado final dudoso por IHQ y FISH, siendo incluidos a los fines de este análisis en el grupo de tumores HER2/neu negativos. De los 539 casos, el 86,6% (n=467) resultaron negativos y 13,4% (n=72) positivos.

La determinación de ambos receptores hormonales y HER2/neu estuvo disponible en 535 pacientes. El 79,6% (n=426) resultaron RH positivos y HER2/neu negativo, 9,0% (n=48) RH positivos y HER2/neu positivo, 3,9% (n=21) RH negativos y HER2/neu positivo y 7,5% (n=40) RH negativos y HER2/neu negativo.

En cuanto al momento histórico de tratamiento, 41,6% de la serie (n=792) fue tratado en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2012 (última década) y el 58,4% restante (n= 1.112) fue asistido previamente, entre enero de 1980 y diciembre de 2002.

RESULTADOS

La mediana de seguimiento de la serie fue de 13,0 años DE 7,4 años (156,4 meses DE 88,4 meses). Del total de la serie, 9,1% (n=174/

1.904) de las pacientes presentaron IBTR como primer evento. Cabe aclarar nuevamente que se han excluido del análisis las pacientes con recaída axilar o supraclavicular pura, que representan el 0,7% (n=13/1.928) y 0,6% (n=11/1.928), respectivamente. La mediana de IBTR DF fue de 4,5 años DE 4,7 años (53,6 meses DE 56,4 meses).

Los factores de pronóstico que se han investigado en relación a IBTR son:

- Edad (≤ 45 vs. > 45 años).
- Tipo histológico (ductal *versus* otros).
- Tamaño tumoral (≤ 2 vs. > 2 cm y ≤ 1 vs. > 1 cm).
- Grado tumoral de Nottingham (alto 3 *versus* no alto 1 o 2).
- Invasión linfovascular (positiva *versus* negativa).
- Compromiso axilar histológico (axila positiva *versus* negativa).
- Márgenes de resección medidos en milímetros (≤ 2 mm, ente 2-10 mm, > 10 mm).
- Expresión de RE (positivo *versus* negativo).
- Expresión de RP (positivo *versus* negativo).
- Sobreexpresión de HER2/neu (positivo *versus* negativo).
- Momento histórico del tratamiento (hasta el 31 de diciembre de 2002 *versus* posterior a esa fecha).

ANÁLISIS UNIVARIADO DE FACTORES DE PRONÓSTICO DE IBTR COMO PRIMER EVENTO

Edad

Al analizar la edad como factor de pronóstico de IBTR como primer evento, se constató que las pacientes ≤ 45 años presentaron un riesgo de recaer 95,0% mayor con respecto a las mayores de 45 años, siendo esta magnitud estadísticamente significativa [OR= 1,95 (1,38-2,76); p= 0,0001].

A los 5 años de seguimiento el 94,1% y 84,5% de las pacientes mayores y menores de

| FACTOR DE PRONÓSTICO | OR | 95% IC | p |
|------------------------------------|------|-----------|--------|
| Edad (≤ 45 vs. >45 años) | 1,97 | 1,08-3,59 | 0,0269 |
| ILV (+ vs. -) | 2,09 | 1,09-3,99 | 0,0260 |
| RP (+ vs. -) | 0,28 | 0,11-0,67 | 0,0045 |
| Tipo histológico (ductal vs. otro) | 2,51 | 0,76-8,26 | 0,1300 |
| pT (≤ 1 vs. >1 cm) | 0,88 | 0,45-1,72 | 0,7022 |
| Márgenes (≤ 10 vs. >10 mm) | 0,76 | 0,42-1,37 | 0,3610 |
| RE (+ vs. -) | 1,09 | 0,42-2,87 | 0,8574 |

Tabla II. Análisis multivariado, factores de pronóstico relacionados con la biología tumoral y el tratamiento quirúrgico.

los 45 años, respectivamente, estaban libres de IBTR ($p=0,0007$).

Tipo histológico

El diagnóstico de carcinoma ductal aumentó el riesgo de IBTR en un 86,0%, cuando se lo compara con otros tipos histológicos [OR=1,86 (1,11-3,11); $p=0,0180$].

Tamaño tumoral

Cuando se comparó tumores pT1 versus pT2-pT3, no se encontró asociación estadís-

ticamente significativa con el riesgo de IBTR. Cuando se consideró el tamaño de 1 cm como umbral, se observó que las pacientes con tumores pT1a y pT1b tuvieron un riesgo 31,0% menor de recaer localmente con respecto a aquellas con tumores pT1c o mayores [OR 0,69 (0,49-0,97); $p=0,0319$].

Grado tumoral de Nottingham

No se halló diferencia estadísticamente significativa de IBTR entre la población con grado tumoral alto (3 de Nottingham) comparadas

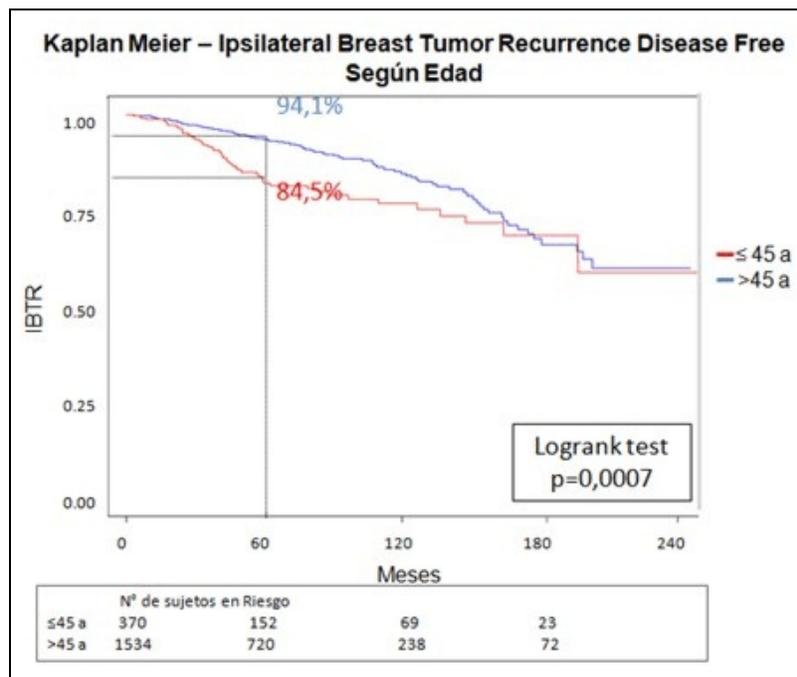


Figura 1.

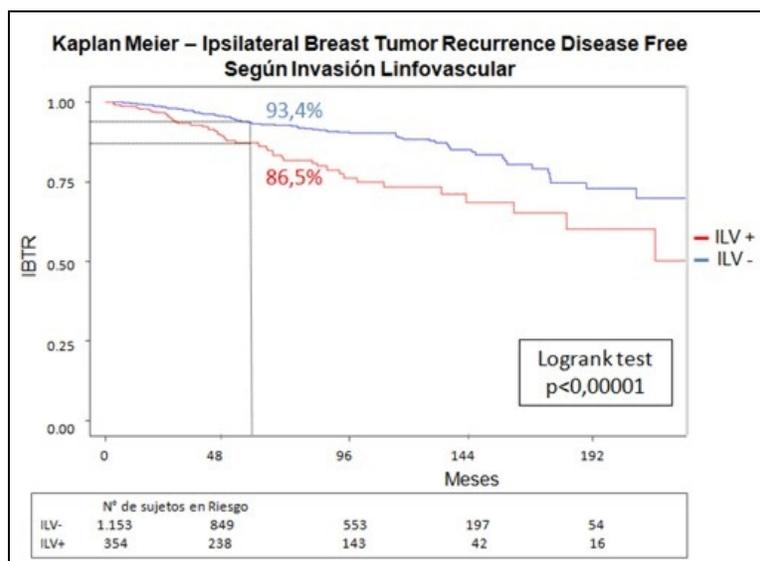


Figura 2.

con la población con grado tumoral no alto (1 y 2 de Nottingham) [OR=1,34 (0,88-2,05); $p=0,1691$].

Invasión linfovascular

En la población estudiada, la invasión linfovascular positiva duplicó el riesgo de IBTR, siendo esta magnitud estadísticamente significativa [OR=2,12 (1,46-3,08); $p=0,0001$].

Compromiso histológico de la axila

Cuando se analizó la serie según el pN, no surgió diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la IBTR entre la población axila positiva y la negativa [OR=1,24 (0,88-1,75); $p=0,2174$]. Analizando en particular la población con compromiso histológico de la axila, se observó que las pacientes axila pN2-3 (4 ganglios comprometidos o más) presentaron un incremento del riesgo del 85,0% de IBTR con respecto a la población pN1 (hasta 3 ganglios comprometidos) [OR 1,85 (1,06-3,23); $p=0,0302$].

Margen de resección en milímetros

Todos los casos analizados en la serie presentaban márgenes de resección negativos.

En aquellos casos en los que la segmentectomía mamaria tuvo márgenes comprometidos, se realizó ampliación de los mismos en forma sistemática. Cuando se comparó un margen libre mayor a 2 mm con respecto a uno menor o igual a 2 mm, no se observaron diferencias en la tasa de IBTR [OR=1,00 (0,42-2,34); $p=0,9909$]. Al tomar como punto de corte 10 mm, se observó que aquellas pacientes con un margen libre de lesión tumoral mayor a 10 mm, presentaron una reducción del riesgo de IBTR del 53,0% [OR=0,47 (0,29-0,77); $p=0,0027$].

Receptor de estrógeno

Al analizar el RE como factor aislado, se vio que el positivo redujo el riesgo de IBTR en 49,0% [OR=0,51 (0,33-0,77); $p=0,0015$].

Receptor de progesterona

El RP positivo en esta serie, redujo el riesgo de IBTR en 59,0% [OR=0,41 (0,28-0,58); $p=0,0000$].

Sobreexpresión de HER2/neu

Teniendo en cuenta que la determinación de

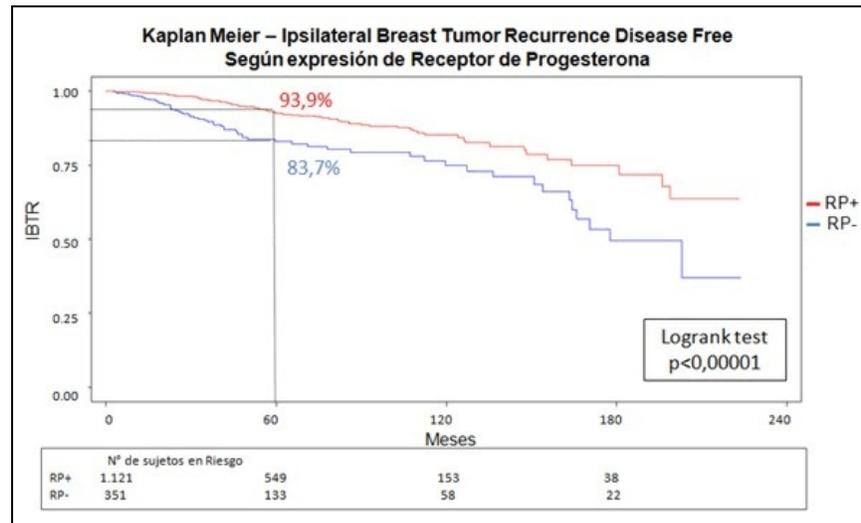


Figura 3.

HER2/neu estuvo disponible solamente en el 28,3% (n=539/1.904) de la serie, la expresión positiva o sobreexpresión del mismo triplicó el riesgo de IBTR [OR=3,17 (1,17-8,64); p=0,0236].

Momento histórico del tratamiento

Cuando se analizó el momento histórico del tratamiento, se observó que las pacientes tratadas en la última década (posterior a enero 2003) presentaron una reducción del riesgo de IBTR del 83,0% con respecto a las tratadas previamente [OR=0,17 (0,11-0,27); p<0,00001].

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES DE PRONÓSTICO DE IBTR COMO PRIMER EVENTO ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE IBTR

Al efectuar la regresión logística multivariable, considerando los factores de pronóstico que se refieren a la biología tumoral y tratamiento quirúrgico exclusivamente (edad, tipo histológico, tamaño tumoral, ILV, márgenes de resección, RE, RP) resultaron factores independientes de IBTR la edad, la ILV y el RP (Tabla II). Cabe

aclarar que si bien el HER2/neu resultó significativo en el análisis univariado, se excluyó de la regresión logística multivariada ya que sólo estuvo determinado en el 28,3% de la serie y además, confinado en la última década.

A 5 años de seguimiento medio, se encontraban libres de IBTR (Figuras 1 a 3):

- 94,1% de las mayores de 45 años y 84,5% de las menores (p<0,007);
- 93,4% de las pacientes con ILV negativa y 86,5% de aquellas con ILV positiva (p<0,00001);
- 93,9% de los casos con RP positivo y 83,7% de aquellos con RP negativo (p<00001).

Cuando en el análisis de multivariables se incluyó el momento histórico del tratamiento como indicador de cambios en el manejo global de la paciente con cáncer de mama, se observó que la edad ≤ 45 años, la ILV positiva, el RP negativo y el tratamiento previo a la última década, se consolidaron como factores de pronóstico independientes de IBTR como primer evento (Tabla III). Cabe mencionar que este último análisis es preliminar, ya que no ha transcurrido tiempo suficiente como para que se produzcan en el grupo más reciente el 50,0% de las recaí-

| FACTOR DE PRONÓSTICO | OR | 95% IC | p |
|--|------|------------|--------|
| Edad (≤ 45 vs. >45 años) | 1,94 | 1,05-3,60 | 0,0355 |
| ILV (+ vs. -) | 2,33 | 1,19-4,55 | 0,0132 |
| RP (+ vs. -) | 0,27 | 0,11-0,67 | 0,0050 |
| Momento del tratamiento (última década vs. anterior) | 0,16 | 0,08-0,31 | 0,0000 |
| Tipo histológico (ductal vs. otro) | 3,00 | 0,90-10,07 | 0,0749 |
| pT (≤ 1 vs. >1 cm) | 0,73 | 0,37-1,47 | 0,3855 |
| Márgenes (≤ 10 vs. >10 mm) | 1,34 | 0,71-2,53 | 0,3325 |
| RE (+ vs. -) | 1,21 | 0,45-3,26 | 0,7038 |

Tabla III. Análisis multivariado, factores de pronóstico relacionados con la biología tumoral, el tratamiento quirúrgico y el momento histórico del tratamiento.

das. Este probable sesgo en la magnitud del seguimiento se observa en el hecho que la mediana de tiempo a la recaída de toda la serie es de 4,5 años (53,6 meses) y la mediana de supervivencia global de las tratadas en la última década es de 3,1 años (36,8 meses).

Como muestra la Figura 4, el 96,0% de las pacientes tratadas en la última década y el 90,3% de las tratadas antes de este período, estaban libres de IBTR a los 5 años de seguimiento ($p=0,0015$). Vemos que esta tendencia se instaló antes de los 5 años y se sostuvo a lo largo del tiempo.

ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA IBTR COMO PRIMER EVENTO EN EL DESARROLLO DE METÁSTASIS A DISTANCIA Y EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL TIEMPO A LA IBTR Y DEL TIPO DE IBTR EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A DISTANCIA

Al analizar la frecuencia de diseminación a distancia, se observó que 26,4% ($n=46/174$) de las pacientes con IBTR como primer evento desarrollaron metástasis en el período de segui-

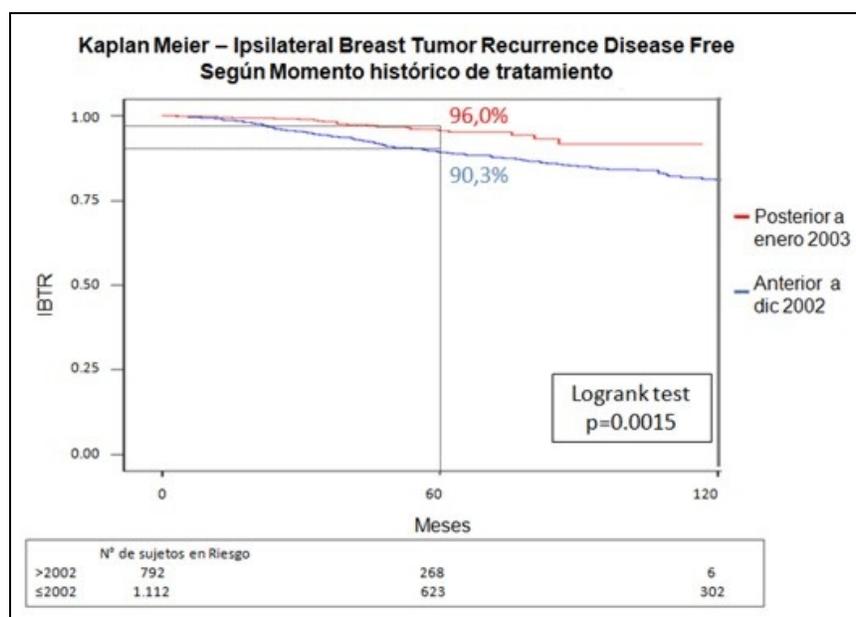


Figura 4.

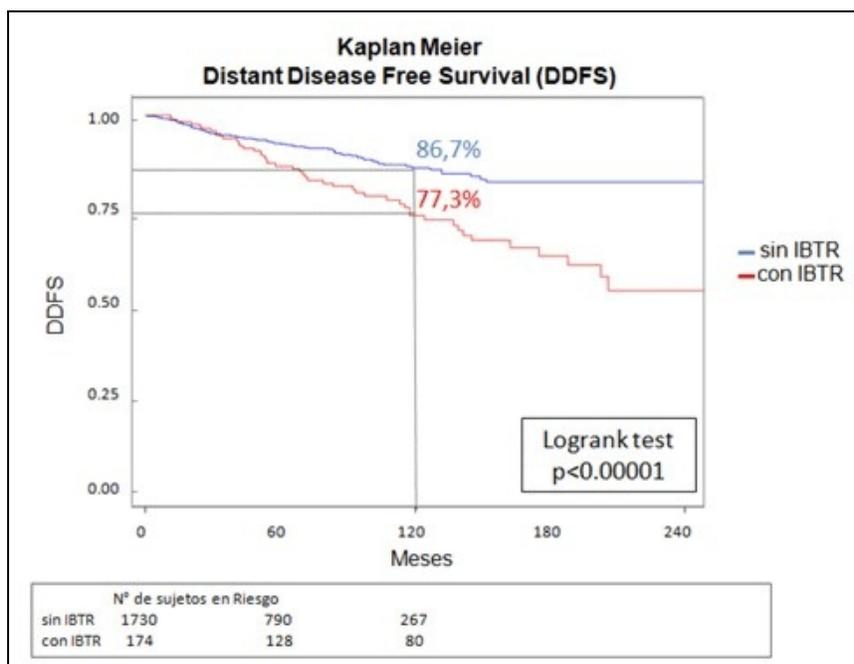


Figura 5.

miento, ocurriendo el 21,7% ($n=10/46$) de estos eventos dentro de los 3 meses del fenómeno local. Por su parte, las pacientes sin IBTR progresaron en forma sistémica en el 7,2% de los casos ($n=124/1.730$). Por lo tanto, en esta serie el evento local quintuplicó el riesgo de diseminación sistémica [OR=4,65 (3,17-6,83); $p<0,00001$]. Observamos que 93,2% de los casos sin IBTR y 87,8% de aquellos con IBTR estaban libres de enfermedad a distancia a los 5 años desde el diagnóstico, mientras que lo estaban 86,7% y 77,3%, respectivamente, a los 10 años de seguimiento (log-rank $p<0,00001$) (Figura 5).

La mediana de supervivencia global de toda la serie fue de 4,9 años DE 5,1 años (58,8 meses DE 60,9 meses). Del total de la serie, 16,1% ($n=28/174$) de los casos con IBTR y 6,2% ($n=107/1.730$) de aquellos sin el evento local primario, fallecieron durante el período de seguimiento. La IBTR como primer evento triplicó el riesgo de muerte [OR=2,91 (1,86-4,56); $p<0,00001$].

Se analizó el tiempo transcurrido entre el tratamiento inicial y la IBTR y su impacto en el desarrollo de metástasis a distancia. Se observó que las pacientes con IBTR temprana (dentro de los 3 años del tratamiento primario) triplicaron el riesgo de recaer a distancia con respecto a aquellas con IBTR tardía (posterior a los 3 años del tratamiento primario) (OR=2,78; $p=0,0016$). Por su parte, las pacientes con IBTR tardía tuvieron un 65,0% más de riesgo de progresar en forma sistémica cuando se las compara con aquellas sin el evento local (OR=1,65; $p=0,0141$). A los 10 años desde el diagnóstico se encontraban libres de enfermedad a distancia 86,7% de las no recaídas localmente, 82,0% de las pacientes con IBTR tardía y 56,8% de aquellas con IBTR temprana, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Figura 6).

Al estudiar el tipo de IBTR (glandular *versus* glándulo-cutánea) se observó que la presencia de compromiso cutáneo cuadruplica el riesgo de recaer a distancia cuando se lo compara con el compromiso exclusivamente glandular

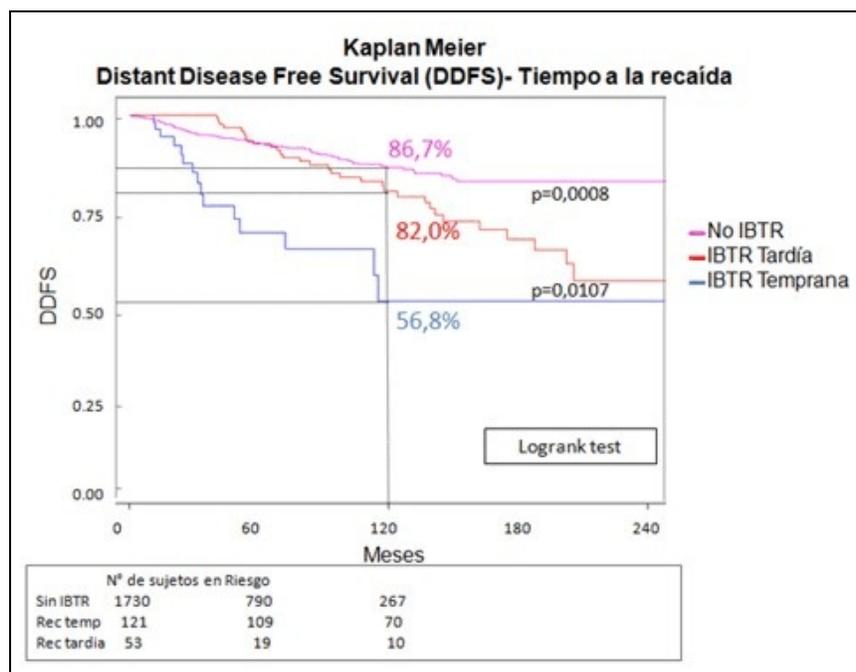


Figura 6.

(OR=4,1; $p=0,0001$). Si se analiza a las pacientes con IBTR glandular *versus* aquellas sin el evento local, observamos que existe una tendencia hacia un mayor riesgo de diseminación sistémica de las primeras, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos (OR=1,52; $p=0,0621$). A los 10 años desde el diagnóstico, se hallaban libres de enfermedad sistémica: 86,7% de las no recaídas localmente, 81,3% de las mujeres con IBTR glandular y 54,7% de aquellas con IBTR glándulo-cutánea, siendo estas diferencias de significación estadística (Figura 7).

DISCUSIÓN

Grandes ensayos clínicos con seguimiento a más de 20 años han demostrado la equivalencia en términos de supervivencia entre el tratamiento conservador y la mastectomía para los estadios iniciales de cáncer de mama.^{3,5} Sin embargo, una minoría de pacientes desarrollará una recaída local, lo cual continúa siendo una de las

grandes preocupaciones en lo que respecta al tratamiento conservador.

En nuestra serie, con una mediana de seguimiento de 13 años, la tasa de IBTR como primer evento fue de 9,1%. Cuando analizamos la frecuencia de este evento en otros trabajos de la literatura, tanto nacionales como internacionales, observamos que la tasa oscila entre 0,4%⁸ y 14,3%.⁵ Nuestro trabajo incluye pacientes asistidas durante un período mayor a 30 años, con un 41,6% de la serie tratada durante la última década. Si desglosamos los datos de la literatura, vemos que las series que incluyen casos tratados en períodos similares y con seguimientos de 10 años o mayores, la tasa de IBTR oscila entre el 7,0%⁹ y el 14,0%.⁵ Si reparamos en series más recientes, con casos tratados sólo en la última década y con periodos de seguimiento próximos a los 5 años, las tasas de IBTR son notablemente más bajas y no superan el 2,0% (Tablas IV y V).

La mediana de supervivencia libre de IBTR de nuestra serie fue de 4,5 años (53,5 meses).

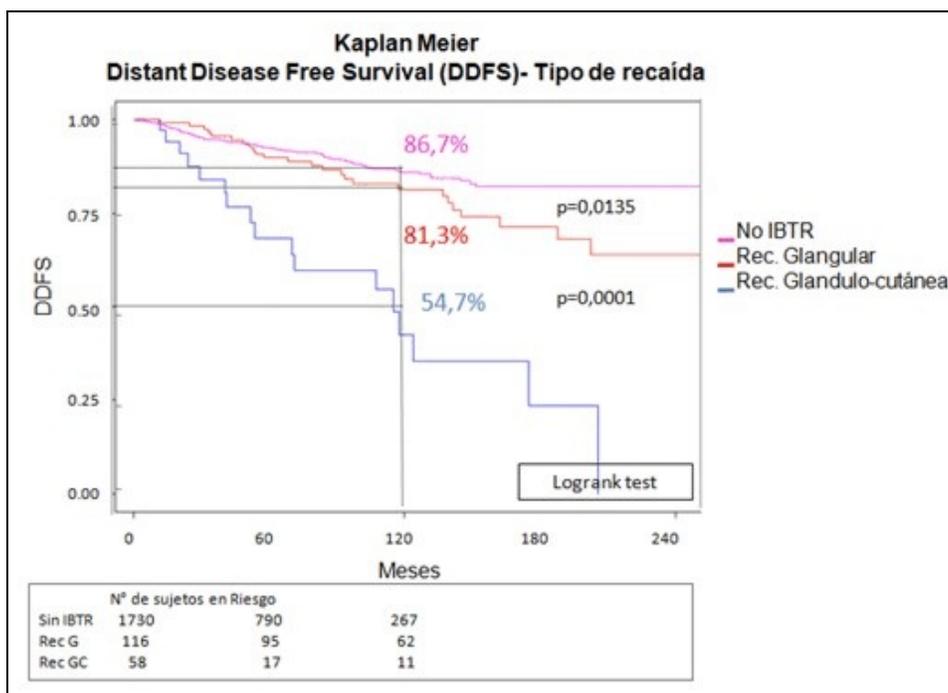


Figura 7.

En forma similar, Botteri y col. informaron una mediana de tiempo a la recaída local de 4 años,¹⁰ siendo algo menor la enunciada por Stotter y col.¹¹ (3,5 años). Wapnir y col. sostienen que en su población con axila histológicamente positiva, el 62,2% de las IBTR ocurren dentro de los primeros 5 años,¹² mientras que Anderson y col. afirman que en su serie con casos con axila negativa, el 37,1% de las IBTR suceden en ese mismo período.¹³

Distintos factores clínicos, biológicos e histológicos, vinculados a la recaída local poscirugía conservadora han sido estudiados en la literatura, con diferente impacto de pronóstico según las series. En nuestro trabajo hemos encontrado que la edad menor a 45 años, la presencia de invasión linfovascular, el receptor de progesterona negativo y el tratamiento anterior a 2002, se establecieron como factores de pronóstico independientes de IBTR como primer evento. El tipo histológico ductal, el tamaño tumoral mayor a 1 cm, el margen libre de tumor menor a 1 cm,

el RE negativo y la sobreexpresión de HER2/neu, se asociaron todos en el análisis univariado a mayor riesgo de IBTR, aunque no lo hicieron en el análisis multivariado. El grado tumoral y el estado de la axila no resultaron factores de pronóstico de IBTR en esta serie.

Edad como factor de pronóstico

En nuestra serie la edad menor a 45 años ajustada por los distintos confundidores, duplicó el riesgo de IBTR como primer evento. Distintos investigadores han mencionado la asociación entre edad joven, riesgo de recaída local/regional y pobre supervivencia,^{10,12-16} aunque dichos hallazgos no han sido universales. Estos resultados contradictorios en la literatura pueden explicarse por el hecho de que las series incluyen distinto número y criterios en la selección de las pacientes, diferentes valores de corte de edad y diversos períodos de seguimiento.¹⁷ Aunque varios autores han intentado dilucidar el mecanismo exacto de esta asociación, posiblemente re-

| Ensayo clínico | n | Período de tratamiento de la serie | Follow-up Mediana (años) | Población que domina el estudio | IBTR (%) |
|-----------------------------------|---------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------|
| Veronesi (1995) ⁹ | 2.223 | 1970-1987 | 8,5 | pT1: 84,8% pN0: 65,2% | 6,8 |
| Fisher B. (2002) ⁵ | 1.851 | 1976-1984 | 20,0 | pT1: 50,0% pN0: 62,0% | 14,3 |
| Wapnir (2006) ¹² | 2.669 | 1984-1994 | 13,3 | pT1: 54,4% pN1: 100,0% | 9,7 |
| Anderson (2009) ¹³ | 3.799 | 1981-2006 | 16,1 | pT1: 70,0% pN0: 100,0% | 9,0 |
| Botteri (2010) ¹⁰ | 2.784 | 2000-2003 | 6,0 | pT1: 74,3% pN0: 59,8% | 1,5 |
| EBCTCG (2011) ⁵¹ | 5.364 * | 1976-1999 | 9,5 | pT1: 80,4% pN0: 73,7% | 7,7 |
| van Hezewijk (2013) ⁵² | 4.994 | 2001-2006 | 5,2 | pT1: 72,0% pN0: 61,0% | 1,9 |
| Veronesi (2013) ⁸ | 654 ** | 2000-2007 | 5,8 | pT1: 84,0% pN0: 73,0% | 0,4 |
| Hospital Fernández (2013) | 1.904 | 1980-2012 | 13,0 | pT1: 72,9% pN0: 68,5% | 9,1 |

* Número de pacientes con cirugía conservadora más radioterapia.
** Número de pacientes con cirugía conservadora más radioterapia externa.

Tabla IV. IBTR en trabajos internacionales.

lacionada con estadio de presentación al momento del diagnóstico,¹⁷ diferentes características biológicas del tumor o estrategias de tratamiento,^{9,12,14,15} esta cuestión continúa siendo controvertida.

Invasión linfovascular como factor de pronóstico

La presencia de invasión linfovascular en nuestra serie duplicó el riesgo de IBTR como primer evento, estableciéndose como un factor de pronóstico independiente al ajustarlo por las distintas variables. La implicancia que tiene esta característica histológica en el pronóstico de las pacientes tratadas con un abordaje conservador, es un tema controvertido. Múltiples autores afirman esta asociación,^{9,18-21} aunque muchos otros no la sostienen.^{10,22-24}

Receptor de progesterona, receptor de estrógeno y HER2/neu como factores de pronóstico

En nuestra serie la expresión positiva del receptor de progesterona redujo el riesgo de IBTR en un 78% al ser ajustado por los distintos confundidores, estableciéndose como un factor de pronóstico independiente de fallo local. Por su parte, el receptor de estrógeno no se sostuvo como factor de pronóstico en el análisis de multivariados. En cuanto a HER2/neu, si bien su expresión positiva o sobreexpresión se vinculó negativamente al riesgo de fallo local en el análisis univariado, no pudo ser incluido en el estudio multivariado ya que se contó con su determinación sólo en el 28,3% de la serie. Por lo tanto, no pueden obtenerse conclusiones en cuanto a la implicancia de este último como fac-

| Ensayo clínico | n | Período de tratamiento de la serie | Follow-up Mediana (años) | Población que domina el estudio | IBTR (%) |
|--|-------|------------------------------------|--------------------------|--|----------|
| McLean (1998) ⁵³ | 165 | 1979-1986 | No informado | No informado | 6,6 |
| Arrighi (1991) ⁵⁴ | 385 | 1980-1989 | 3,0 | pT1 pN0: 62,1% | 8,5 |
| Gori (1991) ⁵⁵ | 78 | 1979-1981 | No informado | pT1: 78,1% pN0: 48,7% | 7,7 |
| Bernardello (1993) ⁵⁶ | 128 | 1981-1990 | 4,5 | pT0-T1 pN0: 60,9% | 10,9 |
| Zunino (1997) ⁵⁷ | 539 | 1982-1992 | 6,3 | pT1: 60,0% pN0: 70,0% | 13,0 |
| Núñez De Pierro (2004) ⁵⁸ | 1.306 | 1986-2001 | 6,3 | pT1: 70,8% pN0: 65,2% | 10,0 |
| Zimmerman (2010) ⁴⁴ (Hospital Británico) | 717 | 1988-2003 | 8,8 | pT1: 81,2% pN0: 70,4% | 10,2 |
| Ghiraldo (2012) ⁶⁰ | 413 | 1990-2006 | 10,3 | pT _{≤3} cm: 89,1% pN0: 66,6% | 8,9 |
| Hospital Fernández (2013) | 1.904 | 1980-2012 | 13,0 | pT1: 72,9% pN0: 68,5% | 9,1 |

Tabla V. IBTR en trabajos nacionales.

tor de pronóstico de fallo local en el tratamiento conservador.

La utilidad potencial del RP como factor de pronóstico ha sido apreciada ya desde 1975 por Horwitz y col., cuando sugirieron por primera vez que la expresión de RP podría predecir resultados y respuesta al tratamiento en cáncer de mama avanzado.²⁵ Esto fue más tarde confirmado en un estudio prospectivo de Ravdin y col.²⁶ Un trabajo retrospectivo reciente de Purdie y col. sobre 1.074 pacientes con cáncer de mama inicial operadas en una única institución, afirma que el receptor de progesterona fue una variable de pronóstico independiente para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica por cáncer de mama.²⁷

A la luz de los conocimientos actuales hablar del receptor de progesterona como factor de pronóstico sin vincularlo a los inmunofenotipos, tiene sus limitantes. El estudio por inmunofenotipos en esta serie no ha sido factible, ya que se dispone del dato de RE, RP y HER2/neu en tan sólo un poco más de una cuarta parte de la po-

blación y no se cuenta con el factor de proliferación Ki67, que es el actualmente utilizado para definir a los diferentes subtipos luminal. No obstante, un estudio reciente realizado por Filho y col., que estudia 1.951 pacientes con cáncer de mama inicial y axila negativa enrolados en los ensayos IBCSG VIII y IX, no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos de fallo local entre los diferentes fenotipos definidos por inmunohistoquímica, como subrogantes del subtipo molecular.²⁸

Otras características histológicas como factores de pronóstico

En nuestro trabajo el tipo histológico ductal aumentó el riesgo de IBTR al analizarlo como variable aislada, pero esto no se sostuvo al ajustarlo por los distintos confundidores. Los resultados de estudios que analizan el efecto del tipo histológico en el riesgo de recaída local, son inconsistentes, con algunos que revelan peores resultados del tipo ductal^{29,30} y otros que no encuentran diferencias.^{31,32} En coincidencia con

nuestro trabajo, la serie de Kwast y col. que reúne 12.879 pacientes del NCR (Netherlands Cancer Registry) con tratamiento conservador, con 4,9 años de seguimiento y una tasa de recaída local/regional del 3,5%, no encontró diferencias significativas de recurrencia entre tipos histológicos en el análisis de multivariantes.³³

En nuestra serie el tamaño tumoral no se estableció como factor de pronóstico independiente de IBTR. Cuando consideramos el valor de corte de 1 cm, observamos mayor riesgo de fallo local, pero esto no fue estadísticamente significativo en el análisis multivariado. Esto coincide con la serie de Botteri y col.¹⁰ Por el contrario, en series recientes como las del grupo del NSABP, se ha vinculado al tamaño tumoral mayor a 2 cm como asociado a mayor riesgo de recaída local, tanto en el estudio que incluye casos con axila positiva, como en aquel que incluye pacientes con axila no comprometida.^{12,13}

En cuanto a los márgenes quirúrgicos, existe consenso que el riesgo de recaída local aumenta cuando los mismos son positivos, aunque la estimación de este efecto varía entre estudios.³⁴⁻³⁷ La presencia de tinta sobre células tumorales constituye una definición universalmente aceptada de margen positivo, aunque continúa siendo controvertido qué cantidad de tejido mamario normal constituye el margen negativo óptimo.³⁸ En nuestro estudio todas las pacientes tuvieron márgenes de resección negativos, por lo que la distancia medida en milímetros del mismo fue el motivo de análisis. Si bien llamativamente un margen mayor a 10 mm se asoció con menor riesgo de recaída local, esto no se mantuvo con significación estadística al ajustarlo por los distintos confundidores. En un reciente metaanálisis de Housammi y col., que incluyó 33 estudios (32.363 pacientes, mediana de seguimiento 79,2 meses, más del 96% estadios I y II), no encontraron asociación entre el riesgo de fallo local y distancia de los márgenes, cuando el mismo es negativo. Siguiendo este metaanálisis,

tampoco hubo evidencia de que el riesgo de fallo local se reduzca en forma significativa a medida que aumenta el umbral para definir un margen como negativo.³⁸ Como afirma Housammi, un margen quirúrgico negativo no garantiza la ausencia de tumor residual dentro de la mama, pero sí predice que la carga tumoral residual es mínima y que puede ser probablemente controlada con los tratamientos adyuvantes.³⁸

La presencia de axila histológicamente positiva no aumentó en nuestra serie el riesgo de fallo local. Cuando analizamos específicamente a la población axila positiva, observamos que aquella con 4 ganglios o más comprometidos tuvo un riesgo 85,0% mayor de IBTR con respecto a las restantes, con hasta 3 ganglios patológicos. Esto difiere de los resultados publicados por Wapnir y col.,¹² quienes afirman que la incidencia de IBTR no se asoció significativamente al número de ganglios positivos, aunque la incidencia acumulativa a 10 años de fallo regional aumentó de acuerdo al número de ganglios comprometidos (4,4% para mujeres con 1 a 3 ganglios positivos, 7,2% para aquellas con 4 a 9 ganglios y 14,6 % para pacientes con 10 ganglios patológicos o más). Cabe recordar que en nuestra serie consideramos como IBTR a aquellas pacientes con fallo local independientemente de la recaída regional, por lo que las diferencias de resultados con el citado estudio podrían radicar en este punto. No obstante, de acuerdo a nuestros resultados, parecería que las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos se comportan de forma más parecida en términos de fallo local, a aquellas con axila negativa que a su contraparte con 4 ganglios patológicos o más. Esto concuerda con los hallazgos de varios estudios que sostienen que las pacientes con hasta 3 ganglios positivos, que reciben tratamiento adyuvante adecuado, son comparables en términos de pronóstico a aquellas con ausencia de compromiso axilar.^{39,40}

IBTR y su relación con el momento histórico de tratamiento

De acuerdo a nuestros resultados, el tratamiento en la última década (2003-2012) redujo el riesgo de IBTR en un 84,0%, siendo esto estadísticamente significativo, aun al ajustarlo por los distintos confundidores, estableciéndose de este modo como un factor de pronóstico independiente de IBTR como primer evento. El concepto de momento histórico probablemente abarque cambios ocurridos en el manejo global de la paciente con cáncer de mama, que impactan en los resultados, independientemente de los factores biológicos de la enfermedad. Sin lugar a dudas estos cambios a los que nos referimos son de carácter multimodal y engloban mejoras en el diagnóstico precoz, tratamientos adyuvantes sistémicos y radioterapia. Múltiples estudios han mostrado que la tasa de recaída local/regional luego del tratamiento conservador está declinando.⁴¹⁻⁴³ En un estudio canadiense de Canavan y col., que incluye 5.974 pacientes, todas mayores de 50 años, pT1N0, con 8,6 años de seguimiento, observaron una declinación de la tasa de recurrencia local/regional asociada al tratamiento conservador, a lo largo de cuatro períodos, siendo dicha tasa acumulativa a 5 años de 2,8%, 1,7%, 0,9% y 0,8% en los periodos 1989-1993, 1994-1998, 1999-2002, 2003-2006, respectivamente.⁴⁴ Houssami y col. en su reciente trabajo sobre márgenes quirúrgicos,³⁸ afirman que la tasa de recurrencia local/regional estuvo fuertemente asociada con la mediana de año de reclutamiento de los estudios incluidos en su metaanálisis, tanto en el análisis univariado como en el modelo ajustado. Este autor sostiene que dicha declinación temporal puede ser atribuida a un aumento del uso de terapias adyuvantes y que es evidente que los tratamientos que mejoran la supervivencia libre de enfermedad a distancia resultan en un paralelo descenso en la recurrencia local/regional, concepto más claramente ilustrado en la disminución de la tasa de recaída local/regional en las

pacientes con sobreexpresión de HER2 con el uso de trastuzumab.³⁸ Van Laar y col. afirman que explicaciones para este fenómeno incluirían una evaluación más cuidadosa de los márgenes quirúrgicos, el uso más extensivo del refuerzo del lecho tumoral con radioterapia y el mayor número de pacientes recibiendo terapia sistémica adyuvante.⁴³ Siguiendo este concepto, Anderson y col. afirman que el uso de tratamiento adyuvante tiene gran influencia en la incidencia de IBTR, siendo la tasa a 12 años de 12,3% en pacientes sin terapia adyuvante, contra 6,7%, 6,4% y 6,8% en pacientes asignadas a recibir tamoxifeno solo, quimioterapia sola, o tamoxifeno más quimioterapia, respectivamente.¹³ Este mismo autor sostiene que la reducción mayor al 50,0% en la incidencia de IBTR en pacientes que reciben tratamiento sistémico, comparadas con aquellas tratadas únicamente con cirugía y radioterapia, es indicativo de la efectividad de la quimioterapia y hormonoterapia adyuvante en el control local/regional de la enfermedad.¹³

En nuestra serie, el desarrollo de IBTR como primer evento se asoció a un riesgo incrementado de desarrollo de metástasis a distancia (HR=4,65). Esto coincide con lo publicado por Veronesi y col. (HR=4,62 para metástasis a distancia),⁹ y es algo mayor que lo expuesto por Fisher y col. (HR=3,41 para metástasis a distancia),⁶ y por la serie más reciente de Botteri y col. (HR=2,50 para metástasis a distancia).¹⁰ Las pacientes que desarrollaron IBTR también tuvieron mayor riesgo de morir, comparadas con las libres de fallo local como primer evento (HR=2,91). Esto último coincide con lo publicado por el grupo del NSABP, quienes afirman que la presencia del evento local triplica el riesgo de muerte.^{12,13} Como afirman Botteri y col., la recurrencia local no debe ser considerada como una falla del enfoque conservador o responsable en sí misma de la progresión sistémica, ya que grandes ensayos *randomizados*^{3,5} han mostrado que los grupos de pacientes con una alta incidencia de fallo local tienen la misma sobrevida

global que las pacientes con una baja tasa de recurrencia local.¹⁰ Una interpretación plausible es que el evento local es un marcador de agresividad tumoral y aumenta la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia.

El tiempo transcurrido entre el tratamiento inicial y la recaída ha sido descrito en diferentes trabajos como predicción de metástasis a distancia y muerte.^{10,12,13,45-48} En coincidencia con lo reportado en la literatura, en nuestra serie, las pacientes con recaída temprana tuvieron tres veces más riesgo de desarrollar metástasis a distancia que aquellas con recaída tardía. Las posibles razones para esta diferencia radican en que las recurrencias próximas al tratamiento inicial podrían indicar la persistencia de enfermedad resistente al tratamiento de quimioterapia o radioterapia, y que las recurrencias tardías podrían implicar un nuevo tumor primario en la mama ipsilateral.^{13,49,50}

Si bien el tipo de IBTR (glandular *versus* glándulo-cutánea) no ha sido ampliamente estudiado en la literatura, nosotros observamos que las pacientes cuya recaída local compromete la piel de la mama presentan cuatro veces más riesgo de desarrollar metástasis a distancia, que aquellas con compromiso exclusivamente glandular, aunque estas últimas no tienen un riesgo significativamente mayor de progresar en forma sistémica con respecto a las pacientes sin fallo local. En un trabajo publicado por este mismo grupo hace 10 años, se observó un fenómeno similar, aunque en ese estudio el riesgo de enfermedad a distancia, sí fue mayor en las pacientes con recaída glandular *versus* las no recaídas. Evidentemente, esta última década trajo aparejados cambios en el manejo de estas pacientes, que hacen que aquellas mujeres que recaen a nivel exclusivamente glandular, se comporten de forma más parecida en términos de progresión a distancia a aquellas sin fallo local.

CONCLUSIÓN

La tasa de IBTR como primer evento en nuestro trabajo coincide con la de otras series contemporáneas. La edad, la invasión linfovascular y el receptor de progesterona se establecieron como factores de pronóstico independientes de IBTR como primer evento. Aquellas pacientes tratadas en la última década tuvieron menor riesgo de fallo local que las tratadas después del 2002, hecho probablemente relacionado a un cambio multimodal en el manejo de la paciente con cáncer de mama.

La IBTR como primer evento resultó un marcador de agresividad tumoral que aumentó la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia y de morir por la enfermedad. La recaída precoz (en los primeros 3 años desde el tratamiento) y el compromiso cutáneo (recaída glándulo-cutánea) se asociaron con mayor riesgo de progresión sistémica.

La recurrencia local, evento íntimamente ligado al tratamiento conservador del cáncer de mama, se constituye así como factor de pronóstico, que no debe ser interpretado como un fallo en el abordaje conservador, sino como un hecho inherente a la biología de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R, et al. Conservative treatment of breast cancer. *Cancer* 1977; 39(6 Suppl): 2822-26.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305(1): 6-11.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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(16): 1227-32.

4. NIH Consensus Development Conference statement on the treatment of early-stage breast cancer. *Oncology* 1991; 5(2): 120-124.
5. 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; 347(16): 1233-1241.
6. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer I: The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5): 403-10.
7. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(6): 907-922.
8. Veronesi U, Orecchia R, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1269-77.
9. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: Partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(1) 19-27.
10. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010; 21(4): 723-8.
11. Stotter A, Atkinson EN, Fairston BA, McNeese M, Oswald MJ, Balch CM. Survival following locoregional recurrence after breast conservation therapy for cancer. *Ann Surg* 1990; 212(2): 166-72.
12. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2028-37.
13. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam J, 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(15): 2466-73.
14. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1): 23-33.
15. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breastconserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1688-97.
16. Bantema-Joppe EJ, van den Heuvel ER, de Munck L, et al. Impact of primary local treatment on the development of distant metastases or death through locoregional recurrence in young breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(3): 577-85.
17. Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101(6): 1264-74.
18. 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(4): 719-25.
19. 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(4): 801-07.
20. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12(4): 653-60.
21. Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: Results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39(3): 223-27.
22. Touboul E, Buffat L, Belkacémi 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(1): 25-38.
23. Kim SH, Simkovich-Heerdt A, Tran KN, Maclean B, Borgen PI. Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 1998; 187(1): 1-8.
24. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V-J, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(2): 305-12.
25. Horwitz KB, McGuire WL. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. *Science* 1975; 189(4204): 726-27.
26. Ravdin P, Green S, Dorr T, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10(8): 1284-91.
27. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2014; 110(3): 565-72.

28. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, et al. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013; 31(25): 3083-90.
29. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer* 2008; 44(1): 73-83.
30. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(7): 1862-69.
31. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996; 77(1): 113-20.
32. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004; 6(3): R149-R156.
33. Kwast AB, Groothuis-Oudshoorn KC, Grandjean I, et al. Histological type is not an independent prognostic factor for the risk pattern of breast cancer recurrences. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(1): 271-80.
34. Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(5): 277-300.
35. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002; 184(5): 383-93.
36. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus conference on breast conservation. *J Am Coll Surg* 2006; 203(2): 198-207.
37. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46(18): 3219-32.
38. Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(3): 717-30.
39. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1829-34.
40. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al., Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 55-65.
41. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer* 2005; 104(1): 20-9.
42. Poortmans P, Aznar M, Bartelink H. Quality indicators for breast cancer: revisiting historical evidence in the context of technology changes. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(1): 29-39.
43. Van Laar C, van der Sangen MJ, et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(15): 3093-101.
44. Canavan J, Truong PT, Smith SL, Lu L, Lesperance M, Olivetto IA. Local recurrence in women with stage I breast cancer: declining rates over time in a large, population-based cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(1): 80-6.
45. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338(8763): 327-31.
46. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: Results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1): 11-16.
47. Haffty BG, Reiss M, Beinfield M, Fischer D, Ward B, McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: Implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 52-57.
48. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63(10): 1912-17.
49. 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(1): 1281-89.
50. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: New primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95(10): 2059-67.

51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378 (9804): 1707-16.
52. Van Hezewijk MI, Bastiaannet E, Putter H, et al. Effect of local therapy on locoregional recurrence in postmenopausal women with breast cancer in the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial. *Radiother Oncol* 2013; 108(2): 190-6.
53. Mc Lean L, Santillán F. Cirugía limitada en cáncer de mama. *Rev Argent Cirug* 1988; 54: 167.
54. 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(29): 75-83.
55. Gori J, Castaño R, Domínguez J, Puga A, Medici R. Resultados a 10 años del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 1991; 10(31): 286-99.
56. Bernardello E, Margossian J, Muller Perrier G, et al. Recidivas locoregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Argent Cirug* 1993; 64: 150-154.
57. Zunino S, Del Castillo R, Garello N, et al. Experiencia en el tratamiento conservador del cáncer de mama estadios I y II. Análisis retrospectivo de una serie de 539 pacientes. *Rev Latin Mast* 1997; 1(2): 117-24.
58. 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): 69-92.
59. Zimmermann A, Uriburu JL, Vuoto H, et al. Factores de riesgo de recidiva local luego de tratamiento conservador. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(103): 101-114.
60. Ghirardo L, Elizalde RJ, Newman M, et al. Factores asociados a recidiva en tratamiento conservador del cáncer de mama invasivo. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (111): 147-58.

DEBATE

Dr. Etkin: Me alegra y me satisface ver un aspecto, al margen de todos los factores de pronóstico que mencionó la Doctora; el receptor de progesterona como factor de predicción de la posible hormono-respuesta. Nosotros hace tiempo publicamos un trabajo bajo las enseñanzas

del desgraciadamente fallecido maestro Carlos Enriori, en la cual hablamos de los receptores alterados y medicamos a las pacientes, previo a la cirugía, con tamoxifeno durante una semana, luego hacíamos la determinación de los receptores; sin despreciar la expresión positiva del receptor estradiol, hacíamos más hincapié y dábamos más énfasis a la expresión positiva o no del receptor de progesterona como factor de predicción realmente a la verdadera hormono-respuesta, que se iba a hacer después con un anti-estrógeno, el tamoxifeno.

Dr. Núñez De Pierro: Es un comentario a propósito de lo que se acaba de decir. El meta-análisis del EBCTCG y el protocolo TEAM, originalmente diseñado para comparar tamoxifeno y exemestano y luego la secuencia, el tamoxifeno-exemestano contra el exemestano, ha mostrado con claridad que el receptor de progesterona es un factor de pronóstico sin valor de predicción sobre el beneficio de la endocrinoterapia.

Dr. Dávalos Michel: Quiero felicitarlos por el trabajo, es un trabajo muy prolijo, como siempre hace la gente del Hospital Fernández. Se dice que la mejora en la sobrevida se debe fundamentalmente al diagnóstico precoz y a los mejores tratamientos. Cuando decían en la última década: "a mejores resultados, menores recidivas", yo pensaba que podía ser en parte por el diagnóstico precoz, mejor mamografía, mejor ecografía, pero parece ser que el tamaño no tiene nada que ver, porque influyen la edad, los receptores de progesterona y la invasión linfocelular. Entonces, me deja un poco sorprendido que si nosotros nos preocupamos tanto para detectar el cáncer lo más chico posible, parece ser que el tamaño y cuanto más temprano lo detectemos, influyan en la recidiva local; y si esa recidiva local empeora la sobrevida, me desconcierta todos los esfuerzos que estamos haciendo para detectar el cáncer tan temprano. Es un comentario, no sé si los autores me pueden responder. Es una inquietud y que me deja pre-

ocupado.

Dra. Barchuk: Son variables independientes. La edad, algunas relacionadas con la biología de la enfermedad y el momento histórico del tratamiento, probablemente estemos englobando una serie de cosas, como dice el Doctor, el diagnóstico precoz, tratamiento adyuvante, quizás también mejoras en la modalidad de la radioterapia, pero son independientes; justamente son las que tuvieron peso en el análisis de multivariantes ajustadas por los confundidores. Me parece que son cosas diferentes.

Dr. Allemand: A propósito de lo que comentaba el Dr. Dávalos Michel. Esta cuestión de la preocupación del *screening* creo que es motivo de publicaciones cotidianas en todas las revistas de la especialidad. Nosotros no tenemos la respuesta, pero creo que es un motivo de preocupación, más allá que se dice que los datos que se utilizan en la publicación del *screening* son antiguas, como que hacen referencia a trabajos de hace más de 20 años; esta duda la tenemos también. Cuando uno lee la disminución de las tasas de mortalidad por cáncer de mama, sobre todo en las publicaciones del Reino Unido, ellos siempre hablan del diagnóstico precoz y del uso del tamoxifeno, puntualmente. Esto es lo que uno lee, de cuál es la causa de la reducción de la muerte. Creo que en este caso, la Dra. Barchuk lo comentó o sale de nuestra publicación. Pienso que lo que ha mejorado seguramente los últimos 10 años es la eficacia de los tratamientos sistémicos. Creo que cada vez definimos mejor los inmunofenotipos de las pacientes y los tratamientos son mucho más selectivos. Antes tal vez hacíamos tratamientos con quimioterapia, hormonoterapia, pero hoy manejamos los inmunofenotipos de manera mucho más estricta que hace 15 años, creo yo.

Dr. Novelli: Vuelvo al receptor de progesterona. Estamos de acuerdo que, hoy por hoy se considera un factor de pronóstico a la hormonodependencia muy importante. Ahora, en una serie que realmente es importante en el número

y en cuanto a las décadas de estudio, en el año 1980 hacíamos receptores por carbón dextrano y por ahí los expresábamos en fmol/mg de la fracción citosólica. Hoy lo hacemos por inmunohistoquímica, lo sacamos en porcentajes. Por lo tanto, la pregunta puntual sería: cuántos de carbón dextrano, cuántos de inmunohistoquímica y porcentaje de inmunohistoquímica, para considerar positivo el receptor.

Dra. Barchuk: Nosotros en realidad los registramos como positivos y negativos. Consideramos 1% como positivo. En cuanto a la forma previa a la que se hacía con carbón dextrano, en realidad nosotros lo tenemos registrado como positivo o negativo. No sé si responde la pregunta, consideramos el 1%. No lo aclaré por una cuestión de tiempo.

Dr. Leher: La pregunta es si compararon los distintos grupos. Cómo los consideraron históricamente, para evaluar si son homogéneos esos grupos; es decir, qué estamos comparando, si tenían igual tamaño tumoral, qué tipos de tumores eran.

Dra. Barchuk: No evaluamos eso.

Dr. Núñez De Pierro: Una aclaración. Eso hubiera sido motivo de discriminación, si alguno de los elementos clínicos se hubiera transformado en variable independiente. Al no hacerlo y siendo las pacientes seleccionadas aleatoriamente por sí mismas, ya carecía de sentido. Lo hubiéramos hecho si por ejemplo el tamaño tumoral hubiera resultado una variable independiente.

Dr. Elizalde: Creo que los autores son muy experimentados, porque acá no es factor de riesgo el tiempo, está clarísimo. Lo que pasa es que el momento histórico no puede ser una variable de riesgo, en eso están involucrando algunas cosas que no usaron como univariantes. Por eso, lo que estoy diciendo es que hay muchos factores que están puestos ahí: el tamaño tumoral, probablemente el tratamiento, etc.

Dr. Bernardello: La verdad que uno no tiene capacidad para razonar todos los números,

pero hay dos o tres cosas que quiero señalar, al menos en lo personal. Primero, que como esto viene de un lugar serio, hay que tomarlo en serio. Lo segundo que quiero decir es que me pone muy contento ver gente joven que lo presenta, porque van a ser los que en el futuro van a enseñar a todos nosotros y a los que vienen detrás; pero después de escucharlo, llego a la conclusión que el papel de la recurrencia ipsilateral prácticamente no ha sido posible modificarlo en cuanto a la presencia de futura metástasis y a la sobrevida global. Si recién ahora se está alcanzando reducir el número de recurrencias ipsilaterales en la última década. No importa cuál ha sido el motivo por el cual se han reducido, lo que marcan a futuro sigue siendo lo mismo que se presentó en esta misma sala, más de una vez, en la década de 1980 hacia ahora.

Dr. Allemand: Coincido desde ya con el Dr. Elizalde en que el tiempo que se operó el paciente no es un factor de pronóstico, es una cuestión de la evaluación lineal del efecto a través del tiempo, que es distinto. Con respecto a lo que comentaba el Dr. Bernardello, a nosotros nos llamaba la atención y con el Dr. Núñez De Pierro ha sido motivo de discusión durante muchos años, el tema de que no había ningún protocolo sobre tratamiento sistémico luego de la recaída local/regional. Es decir, todos improvi-

saban una decisión terapéutica sin casi ningún fundamento. Lo decía el Dr. Coló recién, a propósito del ensayo que se presentó en San Antonio en diciembre del 2012, digamos fue una respuesta a esto. Porque en realidad creo que nosotros, como grupo de trabajo, veníamos insistiendo en la necesidad de hacer un tratamiento sistémico adecuado al tipo de recaída. Hoy, con la posibilidad de reevaluar el inmunofenotipo para ofrecer a la paciente no solamente el tratamiento local/regional quirúrgico, sino el tratamiento sistémico, teniendo en cuenta que era un factor biológico de mal pronóstico.

Dr. Elizalde: Un último comentario. Cuando uno hace análisis univariados sabe que tiene un sesgo, tiene una falacia. Supongamos aquella que tiene una invasión linfovascular mayor, que fueron hechas en períodos determinados, que tiene receptor de progesterona negativo, si las sumáramos a todas serían las que peor pronóstico tendrían, y no sé si es tan así.

Dr. Allemand: Es un análisis univariado.

Dr. Elizalde: Claro, creo que eso es lo que vale. Porque el Dr. Bernardello comentaba esto y es cierto, se ha mostrado varias veces, pero hay que ser muy cuidadoso cuando uno piensa en invasión linfovascular y vincularla directamente sin considerar los otros factores; digo invasión linfovascular o cualquier otro.