

# Márgenes en cirugía conservadora y riesgo de recurrencia local

Carina L. Castro,\* Antonella  
Tersigni,\* Jorge Schiaffi,\*  
Alejandra Maciel,\*\*  
Noemí Buosi,\*\* Carolina  
Ponce,\*\*\* Jorgelina  
Cavallero\*\*\*\*

## RESUMEN

### Introducción

La cirugía conservadora es el tratamiento *standard* para el cáncer de mama en estadios iniciales. Margen negativo se establece como aquel que no toca la tinta china. Un margen positivo duplica el riesgo de recidivas.

La incidencia de recurrencia local a 10 años es del 8% o menos.

### Objetivo

Evaluar el valor del margen negativo a considerar y su relación con el riesgo de recidiva local.

### Material y método

Se estudiaron retrospectivamente 200 pacientes operadas en el Hospital Rivadavia entre 2002 y 2008.

### Resultados

De las pacientes estudiadas recidivaron 10 (5%), con un tiempo a la recurrencia de 3,34 años y un seguimiento con una mediana de 7,5 años.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia local si el margen era negativo, sin importar la distancia del mismo.

### Discusión

La evaluación del margen es una técnica difícil y es importante que sea realizada por patólogos entrenados para minimizar cirugías innecesarias.

\* Sección de Patología Mamaria del Hospital B. Rivadavia.

\*\*Servicio de Anatomía Patológica del Hospital B. Rivadavia.

\*\*\* Servicio de Patología Mamaria del Instituto A. Fleming.

\*\*\*\* Mastología, GCBA, Hospital Pirovano.

Correo electrónico de contacto:  
doctoralcastro@gmail.com

## Conclusiones

No hay diferencias estadísticamente significativas que determinen la necesidad de un margen mayor al negativo para obtener menores recurrencias locales. Esto es de importancia ya que aquellas pacientes que recidivan presentan mayor riesgo de metástasis a distancia.

## Palabras clave

Margen negativo. Recidiva local. Tratamiento conservador. Factores de riesgo.

## SUMMARY

### Introduction

Breast conservative approach is the standard treatment among early breast carcinoma.

Negative margin is the one that do not touch the ink. When you have positive margin it duplicate relapse risk.

Local recurrence incidence is 8% or less in 10 years.

### Objective

To consider negative margin value and the relationship with local relapse.

### Materials and method

Retrospective study conducted in Rivadavia Hospital between 2002 and 2008. We study 200 patients.

### Results

We have a follow up of 7,5 years with a recurrence time of 3,34 years.

Ten patients have recurrence with no significance difference if we reach negative margin.

### Discussion

To evaluate margin is a difficult technique that must be done by an expertise pathologist as long as to avoid no necessary mayor surgeries.

## Conclusions

There is no need to get more than negative margin as long as to get lower local relapse.

This has a very importance because those patients that have local relapse tend to have distance recurrence as well.

## Key words

Negative margin. Local recurrence. Conservative treatment. Risk factors.

## INTRODUCCIÓN

La cirugía conservadora de la mama, entendida como cuadrantectomía con ganglio centinela y/o vaciamiento axilar seguido de radioterapia, para el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales es una técnica bien establecida,<sup>12, 11</sup> con tasas de recurrencia local que han disminuido a lo largo del tiempo, siendo actualmente de aproximadamente 8% o menos a 10 años.<sup>14, 32, 5, 2</sup>

Parámetros como edad, estatus menopáusico, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico y nuclear, estado ganglionar, receptores hormonales han sido evaluados para establecer la necesidad de obtener un margen más amplio de resección, debido a su posible asociación con un aumento de las recidivas.<sup>7, 31, 25</sup>

Aunque existe una extensa experiencia en este tipo de cirugías, persisten ciertas dudas con respecto a determinar cuál es el margen libre óptimo de resección para maximizar tanto el control local como un buen resultado cosmético.<sup>17, 3, 10, 25, 20</sup> De todos los trabajos hasta la fecha, solo el NSABP Bo6 habla de margen negativo microscópico definido como el tumor que no toca la tinta.<sup>11, 12</sup>

Un margen positivo, definido como presencia de tumor que toque la tinta, ya sea carcinoma invasor o carcinoma ductal *in situ*, implica un aumento en el riesgo de recurrencia, y existe consenso sobre la necesidad de ampliar dicho margen.<sup>34, 16, 8</sup>

El riesgo de recurrencia local con un margen positivo se duplica respecto de tener un margen negativo. La presencia de márgenes positivos es un factor de riesgo independiente, tanto para pacientes con tumores con receptores hormonales positivos como para los tumores Triple Negativos.<sup>25, 7, 27, 26, 33</sup>

El uso de terapias sistémicas adyuvantes para los estadios iniciales del cáncer de mama ha cambiado drásticamente la evolución de estas pacientes en los últimos treinta años.<sup>30</sup> Sin embargo, los efectos de un margen positivo no se negativizan con ninguna terapia adyuvante.

## OBJETIVO

Determinar si existe un valor de margen negativo a considerar en estudio diferido de piezas operatorias de cirugía conservadora de mama en pacientes operadas con diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante que podría estar en relación con un aumento en el riesgo de recidiva local.

Determinar si existen otros factores asociados que pudiesen establecer la necesidad de obtener un margen de resección mayor.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Población y muestra

#### *Criterios de inclusión*

- Historias clínicas de mujeres operadas con diagnóstico de cáncer de mama e
- Hospital Rivadavia entre enero de 2002 y diciembre de 2008.
- Tumores T1 y T2.
- Cuadrantectomía con evaluación del ganglio centinela y/o vaciamiento axilar.
- Evaluación intraoperatoria del margen de dicha cuadrantectomía.
- Radioterapia post operatoria sobre el volumen mamario y *boost*.
- Análisis anatomopatológico diferido de la pieza cuyo informe incluya:
  - Informe de los márgenes en mm
  - Tamaño tumoral
  - Compromiso axilar
  - Componente intraductal extensivo asociado
  - Tipo histológico
  - Grado histológico
  - Grado nuclear
  - Expresión de receptores hormonales
  - Expresión de HER2 neu

#### *Criterios de exclusión*

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*.
- Pacientes con diagnóstico de multicentricidad que requirieron mastectomía.
- Pacientes que no pudieron completar el tratamiento radiante.

### *Coordenadas temporo-espaciales*

Estudio realizado en el Servicio de Ginecología del Hospital B Rivadavia desde abril de 2015 a abril 2016.

### *Reparos éticos*

Por tratarse de un estudio observacional y retrospectivo, los investigadores se comprometen a mantener la confidencialidad de los datos de las historias clínicas de las pacientes.

### **Análisis descriptivo**

*Diseño:* estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo

### *Variables en estudio*

*Tamaño tumoral.* Según la clasificación de TNM, el tamaño tumoral histopatológico (Pt) se define como la medida en mm del componente invasivo del tumor en una pieza quirúrgica. Se determinó el tamaño del tumor, expresado en milímetros, mediante su estudio histopatológico.

*Estado axilar.* Presencia de positividad de ganglios axilares, ya sea ganglio centinela u otros.

*Margen negativo.* Según el NCCN 2016, es aquel respecto del cual el tumor no toca la tinta, de acuerdo con las guías de Consenso de la Sociedad Americana de Cirugía Oncológica de 2014.<sup>1</sup>

Los márgenes de resección fueron evaluados en milímetros y se los dividió en tres grupos para su análisis: menores o iguales a 2 mm, mayores a 2 mm pero menores a 10 mm y mayores a 10 mm.

*Recidiva local.* De acuerdo con la definición del Dr. Bernardello,<sup>6</sup> cualquier forma de nueva manifestación de la enfermedad en la mama homolateral sea cual fuere el intervalo libre o el lugar propiamente dicho.

*Sobrevida libre de recurrencia.* Se define como el riesgo de recaer que tienen los pacientes evaluados de acuerdo con el margen expresado en milímetros

*Tipo Histológico.* Se establece según la Clasificación de Gradación Histológica para los cánceres de mama invasores de Eiston y Ellis.

*Expresión de receptores hormonales.* Estudio de la expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) mediante técnica de inmunohistoquímica. Se considera expresión positiva cuando el porcentaje de células marcadas es mayor o igual al 1%.

*Expresión del HER.* Estudio de la expresión del HER2 mediante técnica de inmunohistoquímica (IHQ) o FISH según la recomendación de la Asociación Americana de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos. Por IHQ se considera resultado negativo: 0 y 1+; intermedio: 2+ y positivo 3+. En caso de resultado intermedio, debe completarse el estudio con FISH.

*Componente de carcinoma intraductal asociado.* Presencia de carcinoma ductal *in situ* extensivo asociado a un carcinoma de mama infiltrante.

*Variables de caracterización. Edad:* edad de la mujer según documento de identidad (DNI, pasaporte o cédula).

### Procesamiento estadístico

Las variables categóricas se describen como números absolutos y porcentajes. Las variables continuas como medianas y rangos intercuartiles (RIQ).

Las comparaciones de las variables categóricas entre los grupos se realizaron utilizando el test Exacto de Fisher o el test de Chi, según correspondiera. y para variables continuas se utilizó el test U de Mann-Whitney.

Las comparaciones entre grupos para confeccionar las curvas se construyeron usando el método de Kaplan Meier, y dichas curvas fueron comparadas usando el log-rang-test.

Todos los test son a dos colas y un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Los análisis fueron realizados utilizando el programa R: versión 3.3.0 para MacOSX (Viena, Austria).

## RESULTADOS

Desde enero de 2002 hasta diciembre de 2008, se realizaron en el Hospital Rivadavia 210 cuadrantectomias con ganglio centinela/vaciamiento axilar, en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadios iniciales.

Se excluyeron 10 pacientes del ensayo: 3 por presentar diagnóstico de multicentricidad y no poder de esta manera hacer un tratamiento conservador; 4 porque no pudieron completar el tratamiento radiante estipulado; 3 porque, hecho el diagnóstico, no completaron el tratamiento indicado en nuestro hospital.

El seguimiento promedio fue una mediana de 7,5 años (RIQ 5,54 a 9,26).

Para el análisis se dividió a las pacientes en dos grupos, con y sin recidiva local. En la Tabla I se describen las características de cada una de ellas en ambos grupos.

**Tabla I. Características de las pacientes con y sin recidiva local**

Variables §	Total (n=200)	No RL (n=190)	RL (n=10)	Valor de p
Edad, mediana (RIQ)	56,0 (47,0 - 64,0)	56,0 (48,0 - 64,8)	54,0 (42,3 - 59,0)	0,187*
Pre menopáusica, n (%)	53 (26,5)	49 (25,8)	4 (40,0)	0,461**
T, mediana (RIQ)	19,0 (15,0 - 23,0)	19,0 (14,0 - 23,0)	21,0 (20,0 - 25,0)	0,046*
N, n (%) (n=197)				0,384**
0	128 (65,0)	123 (65,8)	5 (50,0)	
1	67 (34,0)	62 (33,2)	5 (50,0)	
2	2 (1,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	
Tipo histológico, n (%)				0,811**
CDI	170 (85,0)	161 (84,7)	9 (90,0)	
CLI	14 (7,0)	13 (6,8)	1 (10,0)	
CDL	10 (5,0)	10 (5,3)	0 (0,0)	
CP	4 (2,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	
CT	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	
CM	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	
GH, n (%) (n=195)				0,147**
1	9 (4,6)	9 (4,9)	0 (0,0)	
2	51 (26,2)	51 (27,6)	0 (0,0)	
3	135 (69,2)	125 (67,6)	10 (100)	
GN, n (%) (n=192)				0,409**
1	17 (8,9)	17 (9,3)	0 (0,0)	
2	132 (68,8)	126 (69,2)	6 (60,0)	
3	43 (22,4)	39 (21,4)	4 (40,0)	
GM, n (%) (n=184)				0,034**
1	137 (74,5)	132 (75,9)	5 (50,0)	
2	26 (14,1)	25 (14,4)	1 (10,0)	
3	21 (11,4)	17 (9,8)	4 (40,0)	
CDIs asociada, n (%) (n=197)	62 (31,5)	58 (31,0)	4 (40,0)	0,728**
RE, mediana (RIQ) (n=199)	80,0 (42,5 - 90,0)	80,0 (50,0 - 90,0)	35,0 (5,0 - 90,0)	0,237*
RP, mediana (RIQ) (n=199)	50,0 (10,0 - 80,0)	50,0 (10,0 - 80,0)	10,0 (1,3 - 55,0)	0,080
HER positivo, n (%) (n=181)	16 (8,8)	14 (8,2)	2 (20,0)	0,217**
QMT, n (%) (n=193)	117 (60,6)	110 (60,1)	7 (70,0)	0,743**
RT, n (%) (n=199)	197 (99,0)	188 (99,5)	9 (90,0)	0,098**
HT, n (%) (n=192)	180 (93,8)	172 (94,5)	8 (80,0)	0,122**
Margen, mediana (RIQ)	3,0 (1,0 - 5,0)	3,0 (1,0 - 5,0)	1,0 (1,0 - 4,5)	0,213*
Margen >5 mm, n (%)	45 (22,5)	43 (22,6)	2 (20,0)	1,00**
Márgenes, n (%)				0,722**
≤ 2mm	97 (48,5)	91 (47,9)	6 (60,0)	
>2 - <10 mm	83 (41,5)	80 (42,1)	3 (30,0)	
≥10 mm	20 (10,0)	19 (10,0)	1 (10,0)	

**Referencias:** RL, recidiva local; RIQ, rango intercuartilo; CDI, carcinoma ductal infiltrante; CLI, carcinoma lobulillar infiltrante; CDL, carcinoma ductolobulillar; CP, carcinoma papilar; CT, carcinoma tubular; CM, carcinoma medular; GH, grado histológico; GN, grado nuclear; GM, grado mitótico; RE, receptores de estrógenos; RP, receptores de progesterona; QMT, quimioterapia; RT, radioterapia; HT, hormonoterapia. \*Test U de Mann-Whitney. \*\*Test exacto de Fisher.

§ Los números entre paréntesis indican el número de pacientes con datos completos para esa variable.

De las 200 pacientes estudiadas a las cuales se les realizó un tratamiento conservador, recidivó el 5% (10), con un tiempo a la recurrencia de 3,34 años (intervalo intercuartilo de 2,45 a 7,15 años).

De esta muestra en estudio, la mediana de edad es de 56 años (rango intercuartilo de 47 a 64 años). Para las pacientes con recidiva fue de 54 años. El 26,5% (53) eran pre menopáusicas menores de 50 años.

Analizando la edad como factor de riesgo, entre las pacientes menores de 50 años recidivó el 40% (4) de los 10 casos presentados, sin tener valor estadísticamente significativo. (Figura 1)

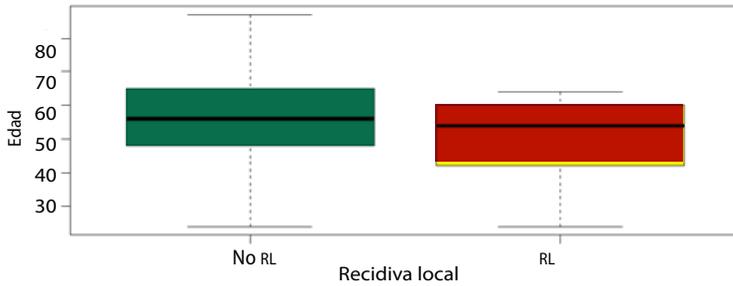
Evaluando el tamaño tumoral, la mediana del tumor de la muestra obtenida fue de 19 mm (con un rango intercuartilo de 15 a 23 mm). Para las pacientes que recidivaron, la mediana fue de 21 mm (rango intercuartilo de 20 a 25 mm), con una p de 0,046, estadísticamente significativa.

El 62,5% de las pacientes presentaba un T1, mientras que el 37,5% presentaba un T2. En cuanto al grupo T1, recidivó el 40%, y en el grupo T2 el 60% eran T2, aunque no alcanzó significación estadística. (Figuras 2 y 3)

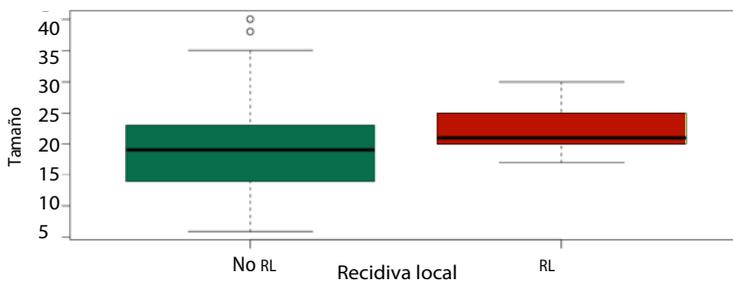
En cuanto a la axila, el 65% (128) fue axila negativa y el 35% (69) axila positiva.

Dentro de los tipos histológicos estudiados, el carcinoma ductal infiltrante tipo NOS fue el más frecuente con un 85% de los casos

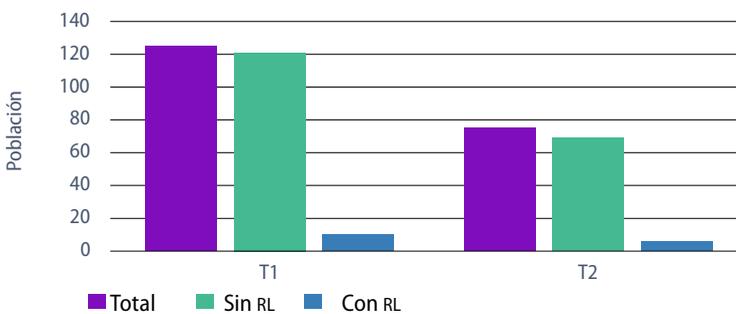
**Figura 1. Distribución de edades de acuerdo con la presencia o no de recidiva**



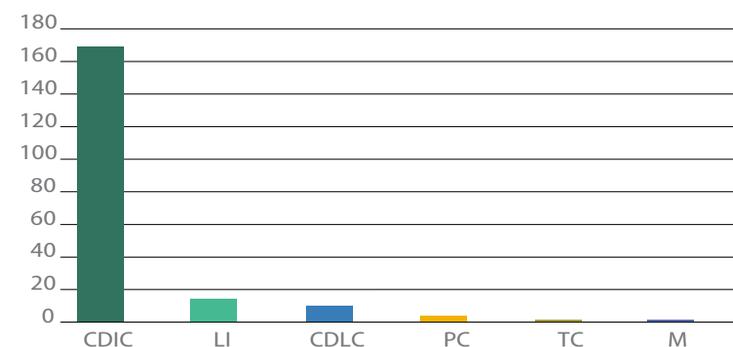
**Figura 2. Distribución del tamaño tumoral de acuerdo con la presencia o no de recidiva**



**Figura 3. Distribución de acuerdo con T1 o T2 según presencia o no de recidiva**



**Figura 4. Tipos histológicos observados**



(170 pacientes). El 7% (14 pacientes) de los casos fue carcinoma lobulillar, el 10% carcinoma ductolobulillar (5 pacientes), 4% carcinoma papilar (2 pacientes), 1% carcinoma tubular, 1% carcinoma medular. En el grupo que recidivó, el 90% fue carcinoma ductal infiltrante tipo NOS, y el 10% restante carcinoma lobulillar infiltrante. La presencia de carcinoma *in situ* asociado se encontró en el 31,5% (62) de los casos, y en las pacientes que recidivaron estaba diagnosticado en el 40% (4) de los casos sin tener un valor estadísticamente significativo. (Figura 4)

El grado histológico (GH) 1 se observó en el 4,6% (9) de los casos, el GH 2 en el 26,2% (51), y el GH3 en el 69,2% (135).

Para el grado histológico, el 100% de aquellas con recidiva local presentaron GH3 con una p NS (p 0,147), el 60% presentó GN 2 y el 40% GN 3.

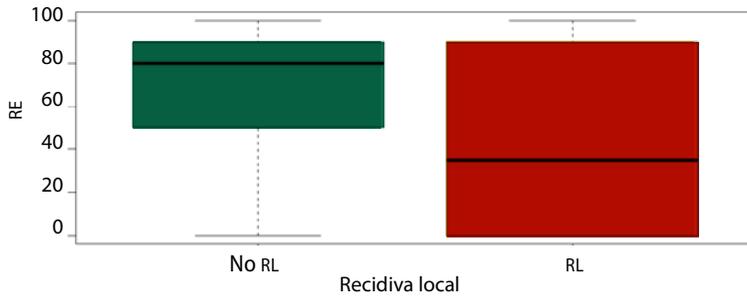
En relación con los receptores hormonales, el 89,5% tenía receptores estrogénicos positivos, el 83,5% receptores de progesterona positivos; en cuanto al HER2 neu, el 8,8% era positivo.

En el grupo que presentó recidiva local, observamos que el 70% presentaba receptores estrogénicos positivos con una p NS (p 0,247), el 70% receptores de progesterona positivos con una p NS (p 0,44). Para el HER2 neu, el 20% (2) de los casos de las recidivas era positivo siendo no estadísticamente significativo. (Figuras 5 y 6)

De los tratamientos adyuvantes efectuados, como anteriormente expresamos, la realización de radioterapia fue un requisito para estar incluido en el ensayo. En cuanto a la quimioterapia, la realizó el 60,6% (117) de los casos y hormonoterapia el 93,8% (180) de los casos.

El 3,5% de las pacientes presentó metástasis. De las pacientes que recidivaron, el 25% (6) presentaron metástasis a distancia con una p significativa (p<0,001). (Figura 7)

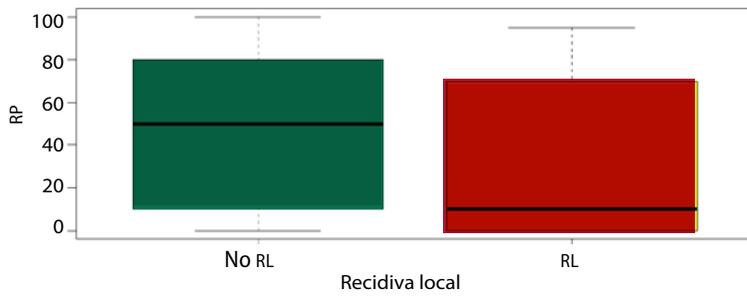
**Figura 5. Distribución de RE de acuerdo con la presencia o no de recidiva**



En cuanto a los márgenes negativos evaluados, del total el 48,5% (97) fue  $\leq 2$  mm, el 41,5% (83)  $> 2$  o  $< 10$  mm y un 20% (10)  $\geq 10$  mm.

Si consideramos la evaluación de los márgenes, obtuvimos una mediana de 3 mm en el total de la muestra estudiada, siendo de 1mm el valor de la mediana para el grupo que recidivó, lo que arroja una p de 0,213 sin valor estadísticamente significativo.

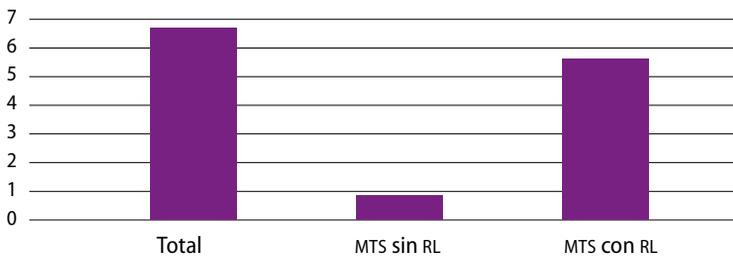
**Figura 6. Distribución de RP de acuerdo con la presencia o no de recidiva**



Entre las pacientes con márgenes  $\leq 2$  mm, recidivaron 6 (60%); en el grupo de  $> 2$  a  $< 10$  mm recidivaron 3 (30%); y en el último grupo –márgenes  $\geq 10$  mm– recidivó una paciente (10%). Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. (Figura 8)

Evaluando las formas de recidiva, el 70% (7) lo hizo como nódulos, el 30% (3) como imágenes radiológicas no palpables. (Figura 9)

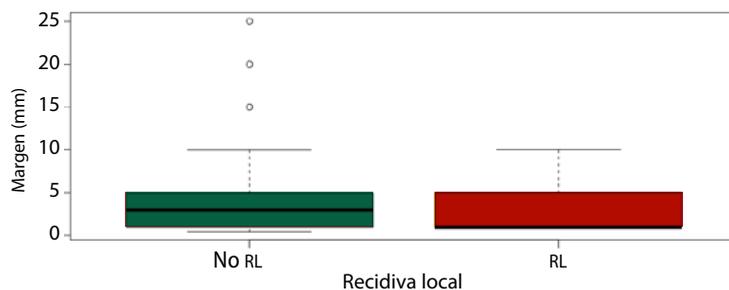
**Figura 7. Presencia de metástasis (MTS) con y sin recidiva local**



Se efectuó un análisis preliminar considerando el margen mayor o menor a 5 mm. De acuerdo con esta subdivisión encontramos que no observábamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recurrencia local –como se observa en las curvas de la Figura 10.

Evaluando el tamaño del margen de acuerdo con tres subgrupos, como antes lo mencionamos, tampoco encontramos valores estadísticamente significativos en cuanto a recidiva locorregional. Estableciendo que la supervivencia libre de recurrencia local no se modifica de acuerdo con que el margen sea  $> 10$  mm o  $< 2$  mm, como podemos observar en las curvas de la Figura 11.

**Figura 8. Distribución de los márgenes de acuerdo con la presencia o no de recidiva**



## DISCUSIÓN

La evaluación del margen es una técnica difícil. Una vez que se obtiene la pieza quirúrgica, existe un aplastamiento del tejido a causa de la falta de sostén del tejido circun-

Figura 9. Formas de recidiva

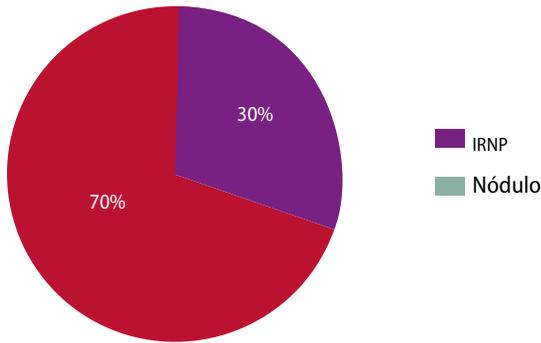


Figura 10. Sobrevida libre de recurrencia de acuerdo con el margen

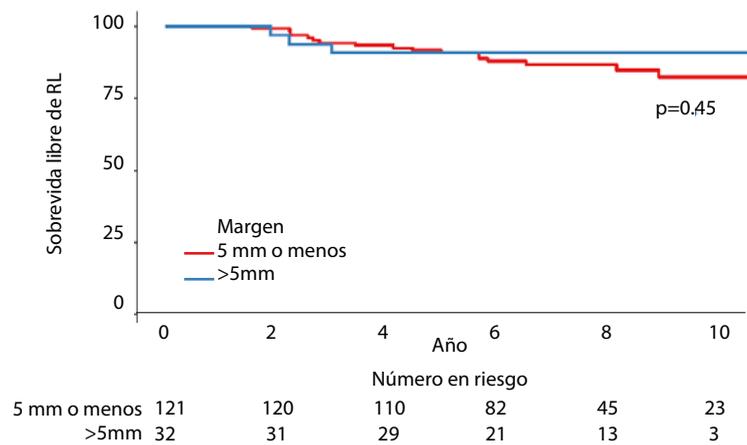
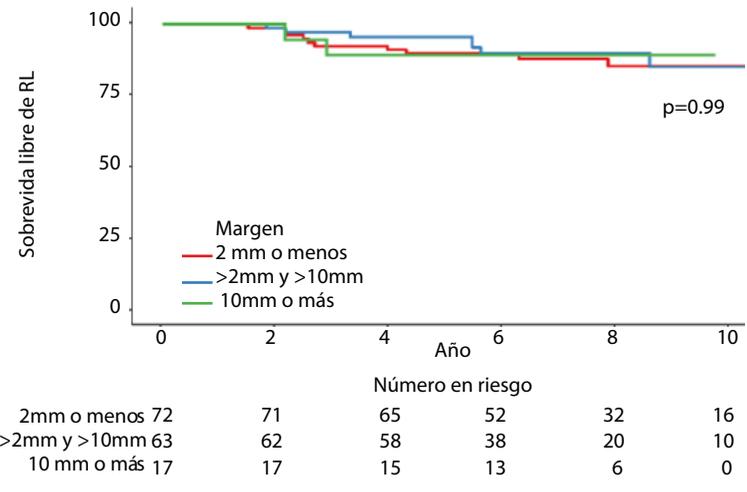


Figura 11. Sobrevida libre de recurrencia de acuerdo con subgrupo de márgenes



dante.<sup>28, 18, 25</sup> Esto es aún mayor si esa pieza quirúrgica es expuesta a la compresión de una mamografía. Por estos factores, podemos observar que los márgenes resulten más cercanos al límite de la resección que lo que se encuentran *in vivo*.<sup>31, 25</sup>

Agregado a esto, la tinta aplicada a la superficie del tumor puede introducirse en grietas que presente la pieza quirúrgica que dificulten aún más la evaluación del anatomopatólogo.

El número de secciones a examinar del margen no está estandarizado, así como tampoco la técnica a utilizar, y esto puede ser variable en cada patólogo, teniendo sus implicaciones en la definición del margen y pudiendo influir en la probabilidad de que un margen resulte positivo.<sup>28, 3</sup> Las dos principales opciones para la evaluación de los márgenes son: realizar secciones perpendiculares al margen entintado y determinar la distancia precisa, o efectuar un *shaving* del margen de la pieza quirúrgica examinándolo en sus caras –en cuyo caso, cualquier tumor residual obtenido es considerado margen positivo.

Aunque esta última técnica permite la evaluación de superficies más grandes de la pieza quirúrgica, la presencia de células atípicas ya determina un margen positivo independiente de la distancia a la tinta china, determinando márgenes positivos que tal vez no lo son y resultando en cirugías innecesarias.<sup>9, 22, 20, 25</sup>

Encontramos descripto que, en hospitales de Estados Unidos, un cambio en la técnica de evaluación del margen incrementó la tasa de margen positivo de un 16 a un 49%.<sup>28</sup>

Para estas series, es importante aclarar que una evaluación y definición de qué considerar un margen negativo adecuado es crucial, ya que carecen de evaluación intraoperatoria de los márgenes.

En este aspecto, en nuestro medio, debemos valorar el hecho de contar con la posibilidad de una evaluación intraoperatoria de los mismos, lo cual permite ampliar la sección inadecuadamente reseca, evitando reintervenciones y obteniendo márgenes de resección confiables.

En el año 2013, la Sociedad de Cirugía Oncológica (sso) y la Sociedad Americana de Radiología Oncológica (ASTRO) convocaron a un panel multidisciplinario de expertos con el propósito de examinar la relación entre el margen y la recurrencia.<sup>31, 25</sup> El interrogante principal fue plantear cuál sería el margen mínimo que minimice el riesgo de recurrencia, así como otras circunstancias clínicas que podrían impactar –como la biología tumoral, la edad de la paciente, las terapias sistémicas.

De la reunión de este panel, surge una guía publicada en el año 2014 para toma de decisiones en este tema.<sup>31, 25</sup> Se tenían en cuenta tumores en estadios tempranos cuyo tratamiento consistía en cirugía conservadora seguida de radioterapia, con márgenes microscópicos definidos en milímetros y con un tiempo mínimo de seguimiento de 4 años. Para la definición de la guía, se consideró un metaanálisis que incluía 33 estudios con un total de 28.162 pacientes de las cuales 1.506 habían presentado recurrencias.

Este panel determinó que incrementar los márgenes más allá de presencia de la tinta china no disminuye el riesgo de recurrencia local, así como tampoco lo hace en el caso de aquellas mujeres que por alguna razón no pueden recibir cualquier forma de terapia adyuvante.<sup>23, 31, 25</sup>

En nuestra serie, observamos que no hubo diferencias significativas en los tres grupos estudiados de acuerdo con el valor del margen expresado en milímetros (mm). Sin embargo, existe una tendencia, que no es estadísticamente significativa, que nos permitiría pensar que en pacientes que obtienen márgenes menores de 2 mm la tasa de recidiva podría ser mayor.

En cuanto a los diferentes tipos biológicos, existen evidencias de que el riesgo de recurrencia local varía, pero, sin embargo, aquellas pacientes con tumores agresivos tendrían el mismo riesgo de recurrencia local con mastectomía que con cirugías conservadoras por lo que no tendría sentido obtener márgenes más amplios de acuerdo con el subtipo tumoral.<sup>31, 25</sup>

Lo mismo sucede con la presencia del componente intraductal extensivo. En aquellas pacientes en las cuales se lo identifique, se sabe que existiría mayor presencia de carcinoma ductal *in situ* residual, no existiendo evidencia en cuanto a aumento del riesgo de recurrencia local cuando el margen es negativo, aunque exista la presencia de dicho componente. Si la presencia es de un carcinoma lobulillar *in situ* no está indicada la am-

pliación de los márgenes. Una mención especial tendríamos que hacer respecto de la presencia del carcinoma lobulillar de tipo pleomórfico en el margen ya que su significado es aún incierto.<sup>31, 25, 19, 13</sup>

En cuanto a otros factores de riesgo asociados –como edad, compromiso axilar–, si bien se analizan en diferentes trabajos como posibles causas de aumento de las recidivas locales y de la necesidad de obtener márgenes mayores en función de ellos, no existe evidencia firme que así lo sostenga.<sup>31, 25, 7</sup>

Todos estos hallazgos descriptos en la bibliografía coinciden con nuestros hallazgos: no pudimos observar valores estadísticamente significativos de aumento de recidivas locales en ninguno de los factores de riesgo evaluados.

Luego de la cirugía conservadora, que la paciente presente una recurrencia local es considerado un factor predictor de la presencia de metástasis a distancia por diferentes autores,<sup>21, 22</sup> tal como pudimos observarlo en nuestra serie estudiada, en la que encontramos que, de las 10 pacientes que recidivaron, 6 presentaron metástasis a lo largo de su evolución, y de estas 6 pacientes, 4 fallecieron a causa de la enfermedad.

Sin embargo, el impacto en la supervivencia se encuentra aún en discusión. Para nuestro trabajo no fue posible establecer la supervivencia global, dado que no contamos con un tamaño muestral suficiente que determine resultados estadísticos adecuados.

Con el tiempo, las tasas de recurrencia local han ido disminuyendo y, actualmente, son menores al 8% con 10 años de seguimiento. De acuerdo con una revisión efectuada, la incidencia de recidiva local oscila entre un 4 y un 12%.<sup>17</sup> En la población de nuestro estudio, la incidencia de recurrencia fue del 5%.

## CONCLUSIONES

La cuadrantectomía con evaluación del ganglio centinela/vaciamiento axilar seguido de radioterapia está establecido como el tratamiento estándar en la actualidad para el carcinoma infiltrante en estadios iniciales.

En cuanto a los factores de riesgo presentes asociados son motivo de discusión y si bien se analizan en diferentes trabajos como posibles causas de aumento de las recidivas locales y de la necesidad de obtener márgenes mayores en función de ellos no existe evidencia firme que así lo sostenga.

Sin embargo, el tema más importante a considerar cuando se evalúa un margen adecuado de resección es saber que un margen adecuado no ga-

rantiza que no haya tumor residual en la mama. Holland demostró que solo el 39% de los tumores clínicamente únicos tienen un tumor confinado a ese sitio.<sup>28, 15</sup>

Creemos, no obstante que es necesario una confiable y correcta evaluación de los márgenes para lo cual es fundamental poder contar con anatomopatólogos entrenados y con conocimiento en el tema para poder evitar re intervenciones innecesarias que no solo no modifican la sobrevida de dicha paciente, sino que limitan la posibilidad de ofrecer un buen resultado estético.

*Agradecimientos:*

Dr. Federico Coló, Dra. Mora Amat, Dr. Javier Mariani.

## REFERENCIAS

1. 2015 NCCN Guidelines. Version 2.2015 Invasive Breast Cancer. Margin Status Infiltrating Carcinoma. Available at <<http://www.nccn.com>>.
2. Anderson S, Wapnir I *et al.* Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Conserving Therapy in Five National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project Protocols of Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2466-2473.
3. Azu M, Abrahamse P, Katz S, Jagsi R and Morrow M. What is an Adequate Margin for Breast-Conserving Surgery? Surgeon Attitudes and Correlates. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (2): 558-563.
4. Barbuscia M, Cingari E, Torchia U, Querci A, Lemma A *et al.* Indications for and limits of conservative surgery in breast cancer. *G Chir* 2013; vol. 34 n3: 90-94.
5. Bernardello E, Margossian J, Muller Perrier G *et al.* Recidivas locorregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Argent Cirug* 1993; 64: 150-154.
6. Bernardello E. Núñez de Pierro A. Cáncer de mama 2011. *Rev Argent Cirug* 2011; 100 (1-2) 6-18.
7. Bhatti A., Khan A, Muzaffar N, Siddiqui N, Syed A. Safe Negative Margin Width in Breast Conservative Therapy: Results from a Population with a High Percentage of Negative Prognostic Factors. *World J Surg* 2014; 38: 2863-2870.
8. Botteri E, Bagnard V, Veronesi U *et al.* Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010; 21: 723-728.
9. Chagpar A, Killelea B, Tsangaris T, Butler M, Stavris K *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 503-510.
10. Chiappa C, Rovera F, Corben A, Fachinetti A, Berardinis V, Marchionini V *et al.* Surgical Margins in breast conservation. *Int J Surg* 2013; 11 (S1): 569-572.
11. Fischer 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: 1233-1241.
12. Fischer ER, Anderson S, Tan Chiu E *et al.* Fifteen year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National

- Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol -06. *Cancer* 2001; 91 (suppl):1679-1687.
13. Galimberti V, Maisonneuve P, Rotmensz N *et al.* Influence of margin status on outcomes in lobular carcinoma: experience of the European Institute of Oncology. *Ann Surg* 2011; 253: 584-584.
  14. Groot G, Rees H, Pahwa P, Kanagaratnam S and Kinloch M. Predicting Local Recurrence Following Breast-Conserving Therapy for Early Stage Breast Cancer: The Significance of a Narrow (< 2mm) Surgical Resection Margin. *J Surg Oncol* 2011; 103: 212-216.
  15. Holland R, Veling SH, Mravunac M, *et al.* Histologic multifocality of T1m T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-990.
  16. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwing L, Brennan ME *et al.* Meta-analysis of the impact of surgical margins on local relapse in women with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 3219-3232.
  17. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML *et al.* The association of surgical margins and local recurrence in women with early stage invasive breast cancer treated with breast conserving therapy: a metaanalysis. *Ann Surg Oncol*. [In press].
  18. Houssami N and Morrow M. Margins in Breast Conservation: A Clinicians Perspective and What the literature tells us. *J Surg Oncol* 2014; 110: 2-7.
  19. Houssami N, Macaskill P, Marinovich L and 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: 717-730.
  20. Hunt K, Sahin A. Too Much, Too Little, or Just Right? Tumor Margins in Women Undergoing Breast Conserving Surgery. *J Clin Oncol* 2014; 32 (14): 1401-1406.
  21. Jaffre I, Campion L, Dejode M, Bordes V, Sagan C *et al.* Margin Width Should Not Still Enforce a Systematic Surgical Re-excision in the Conservative Treatment of Early Breast Infiltrative Ductal Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3831-3838.
  22. Kobbermann A, Unzeitig A, Xie XJ *et al.* Impact of routine cavity shave margins on breast cancer re/excision rates. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1349-1355.
  23. Kunos C, Latson L, Overmoyer B *et al.* Breast conservation surgery achieving > or = 2mm tumor /free margins results in decreased local-regional recurrence rates. 2006; 12:28-36.
  24. Moran M, Schitt S, Giuliano A, Harris J, Khan S *et al.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 704-716.
  25. Moran M, Schitt S, Giuliano A, Harris J, Khan S *et al.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *J Surg Oncol* 2014; 32(14): 1507-1516.
  26. Morrow M, Harris JR, Schinitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer-bigger is not better. *N Engl J Med* 2012; 367: 79-82.
  27. Morrow M, Harris JR, Schitt S. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer-bigger are not better. *N Engl J Med* 2012; 367: 79-82.
  28. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *The Breast* 2009; 18 (53): 584-586.
  29. Park CC, Mitsumori M, Nixon A *et al.* Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1668-1675.
  30. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R *et al.* Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local relapse. *J Clin Oncol* 2000; 18:1668-1675.
  31. Schinitt S, Moran M, Houssami N, Morrow M. The Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery Eith Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 575-577.
  32. Vuoto H, Candas G, Uriburu J, Isetta J, Cogorno L *et al.* Riesgo de recidiva local en cirugía conservadora mamaria: el problema de los márgenes. *Rev Argent Cirug* 2012; 103 (4-5-6): 53-61.
  33. Ward ST, Jones BG, Jewkes AJ. A two millimetre free margin from invasive tumour minimises residual disease in breast-conserving surgery. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1675-1680.
  34. Wood W. Close/positive margins after breast-conserving therapy: Additional resection or no resection? *The Breast* 2013; 22 S113 S117.

## DEBATE

**Dr. Terrier:** Queda a consideración el trabajo de la doctora Castro. Yo creo que el trabajo ratifica las tendencias actuales y el último Consenso de reducir, siempre hablando de márgenes negativos, la tendencia a márgenes libres pero no de mayor tamaño que eso. Una pregunta: ¿cómo evalúan ustedes los márgenes en forma intraoperatoria?

**Dra. Castro:** Tenemos la posibilidad de contar con la Dra. Maciel como anatomopatóloga, y eso para nosotros claramente es una seguridad en el diagnóstico del margen. Hablando con ella y rotando por el Servicio de Patología, vemos que lo que hacen es la sección perpendicular, el entintado de la pieza y la sección de la pieza quirúrgica, la medición en la macroscopía de la distancia al mismo; luego, posteriormente, de esa región donde la distancia es más estrecha es donde se evalúa macroscópicamente *a posteriori*.

**Dr. Urrutia:** Primero una felicitación. Un trabajo muy interesante de un tema que siempre se nos presenta como conflictivo, porque nos demuestra una especie de fracaso del tratamiento locorregional que hemos hecho. La presencia de una recurrencia, una recidiva, una persistencia de tumor, siempre nos hace pensar que en algo nos equivocamos, algo hicimos mal, y para la

paciente es realmente un drama el volver a vivir otra vez toda la película. Afortunadamente, por la estadística que presenta la doctora, un 5% es un porcentaje bajo, y espero que puedan seguir disminuyendo las estadísticas.

**Dra. Castro:** Creo que fue muy importante, porque ellos no cuentan en muchos lugares con la posibilidad de tener el patólogo y la evaluación intraoperatoria de los márgenes. Eso vale aclararlo. Porque, a veces, la comparación con las distintas series no es lo mismo. Muchas veces el estudio del margen es diferido, con lo cual, para ellos, considerar un margen negativo seguro es fundamental.

**Dr. Urrutia:** Acá hay dos momentos fundamentales: la evaluación intraoperatoria y, después, la consideración post operatoria de lo extenso que deben ser o no los márgenes libres. Eso es lo que ha cambiado. Un comentario no relacionado con el trabajo, pero sí con el tema. La Sociedad de Mastología realiza periódicamente Consensos junto con el grupo de la Academia Nacional de Medicina. Actualmente está en tratamiento el Consenso sobre Márgenes de Cirugía Conservadora, que seguramente se publicará a lo largo del año próximo 2017.

**Dr. Terrier:** Muchas gracias a todos.