

SESIONES CIENTÍFICAS

Tratamiento conservador del cáncer de mama y factores pronósticos de recidiva local

M. Celeste Locatelli, Carla
Guscelli,* Ana Nicastro,*
M. Magdalena Feijoó,*
Guadalupe Poberaj,* Lucila
Salazar Moltrasio**

RESUMEN

Introducción

Actualmente, la cirugía conservadora seguida de radioterapia es el tratamiento de elección para los estadios tempranos de cáncer de mama ya que ha demostrado ser equivalente a la mastectomía en cuanto a la supervivencia. Sin embargo, la posibilidad de recidiva local luego del tratamiento conservador existe, y se han descrito diferentes factores pronósticos vinculados a ella.

Objetivos

Estimar la tasa de recidiva local en las pacientes con tratamiento quirúrgico conservador e identificar los parámetros relacionados con mayor riesgo de recidiva local de cáncer de mama.

Material y método

Se analizaron en forma retrospectiva y comparativa 450 pacientes operadas con cirugía conservadora con diagnóstico de cáncer de mama invasor, intervenidas entre enero de 2006 y diciembre de 2012. Se evaluaron las siguientes variables para recidiva local: edad, estado menopáusico, tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, compromiso axilar, invasión linfovascular, componente intraductal extenso, receptores hormonales, HER2, márgenes y multifocalidad.

* Servicio de Patología Mamaria del Instituto Quirúrgico del Callao, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correo electrónico de contacto:
celestelocatelli@yahoo.com

Resultados

Con un seguimiento medio de 71,2 meses, la tasa de recidiva fue del 6,2% (28 de 450). El tiempo medio hasta la recidiva fue de 53 meses.

En el análisis univariado, la edad menor a 35 años ($p=0,0008$), el estado premenopáusico ($p=0,036$), el tamaño tumoral mayor a 1 cm ($p=0,04$), el compromiso axilar ($p=0,008$), la invasión linfovascular ($p=0,033$) y el componente intraductal extenso ($p=0,007$) mostraron estar asociados a un mayor riesgo de recidiva local. En cambio, el tipo y grado histológico, los receptores hormonales, el HER2, los márgenes y la multifocalidad no tuvieron relevancia en el desarrollo de la misma.

Conclusiones

Mediante este estudio, pudimos observar que la edad joven, la premenopausia, el tamaño tumoral, la enfermedad axilar y la presencia de invasión linfovascular y componente intraductal extenso en el tumor representan factores pronósticos de recidiva de cáncer de mama luego del tratamiento quirúrgico conservador.

Palabras clave

Tratamiento conservador. Cáncer invasor de mama. Recaída local. Factores de riesgo.

SUMMARY

Introduction

Nowadays, breast conserving surgery followed by radiation therapy is the treatment of choice for early stage breast cancer, since it has proven to be equivalent to mastectomy in terms of survival. However, there is a possibility of recurrence after conservative treatment and there are different prognostic factor associated with it.

Objectives

To estimate the rate of local recurrence in patients with conservative treatment and identify the parameters related to the higher risk of breast cancer local recurrence.

Materials and method

Four hundred and fifty (450) patients operated on conservative surgery, between January 2006 and December 2012, with diagnose of invasive

breast cancer, have been analyzed in a retrospective a comparative way. The following risk variables have been evaluated for local recurrence: age, menopausal status, tumor size, histologic type, histologic grade, nodal status, lymphovascular invasion, extensive intraductal component, hormone receptors, HER2, margins status and multifocal tumors.

Results

For an average follow up of 72.2 months, the average rate of recurrence was 6.2% (28/450). The average relapse time was 53 months.

On the univariate analysis, age lower than 35 years ($p=0.0008$), premenopausal status ($p=0.036$), tumor size larger than 1 cm ($p=0.04$), nodal status ($p=0.008$), lymphovascular invasion presence ($p=0.033$) and the extensive intraductal component presence ($p=0.007$) have shown to be associated with higher risk for local recurrence. On the other hand, histological type and grade, hormone receptors, HER2, margin status and multifocal tumors had no relevance for development of local recurrence.

Conclusions

Through this study we were able to observe that young age, premenopausal, tumor size, nodal status, lymphovascular invasion presence, extensive intraductal component presence are indicators of an increased risk of local recurrence after conservative treatment.

Key words

Conservative treatment. Invasive breast cancer. Local recurrence. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

En la República Argentina, se diagnostican anualmente 19.000 nuevos casos de cáncer de mama, y se estima que mueren aproximadamente 5.400 pacientes por año.¹

La cirugía conservadora seguida de radioterapia ha demostrado ser equivalente a la mastectomía con respecto a la sobrevida y resulta, en la actualidad, el tratamiento de elección para los estadios tempranos de cáncer de mama.²⁻⁵

Aun así, el riesgo de recidiva local luego del tratamiento conservador existe: la tasa de recidiva local después de la cirugía conservadora oscila

entre 4 y 18%,^{6,7} y este evento resulta, para la paciente, una situación devastadora y difícil de sobrellevar.

Uno de los mayores desafíos en el manejo del cáncer de mama es detectar aquellas pacientes con riesgo aumentado de recidiva local. Numerosos trabajos han tratado de predecir algún tipo de patrón para la misma. La edad, el estatus menopáusico, el tamaño tumoral, las características histológicas, la expresión de receptores hormonales y de HER2, los márgenes quirúrgicos y el grado de afectación ganglionar han sido asociados al riesgo de reaparición de la enfermedad.^{2, 3, 9, 17, 18, 24, 32}

Para un tratamiento y seguimiento adecuados, no solo resulta necesario conocer los factores de riesgos asociados a la recidiva, sino también el momento en la cual ella puede ocurrir. El tiempo que media desde la cirugía primaria hasta la recidiva ha sido propuesto como factor pronóstico de supervivencia. La mayoría de las recidivas ocurren dentro de los primeros 5 años luego de la cirugía primaria, con un pico entre los 12 y 24 meses.¹⁰

La recidiva local es un fuerte predictor en la disminución en la supervivencia, pero parece actuar más como un marcador de un tumor biológicamente agresivo que como una fuente para el desarrollo de metástasis a distancia.⁴

OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son estimar la tasa de recidiva local en las pacientes con tratamiento quirúrgico conservador e identificar los parámetros relacionados con mayor riesgo de recidiva local de cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODO

Características poblacionales

En un período de 7 años, comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2012, fueron operadas en el Instituto Quirúrgico del Callao 862 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Para la selección de las pacientes del presente análisis, se establecieron los siguientes *criterios de exclusión*: 1. pacientes con mastectomía; 2. tumores mayores a 5 cm; 3. cirugía primaria en otro centro; 4. pacientes con falta de seguimiento; 5. incumplimiento del tratamiento instaurado. El número final de pacientes incluidas en el análisis fue de 510 mujeres: 450 con diagnóstico de carcinoma invasor y 60 con diagnóstico de carcinoma no invasor.

Las cirugías siempre fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico. Las mismas consistieron en cuadrantectomía mamaria y biopsia del ganglio centinela seguida de vaciamiento axilar solo en aquellas pacientes con metástasis de carcinoma en dicho ganglio. Todas las pacientes fueron irradiadas en el volumen mamario total (5040 cGy) y *boost* (1620 cGy) y cumplieron con el tratamiento adyuvante indicado.

El seguimiento se realizó, a partir de la fecha quirúrgica, cada 3 meses los primeros 2 años y luego con control clínico cada 6 meses con mamografía y ecografía anual.

Características tumorales

El tamaño tumoral y el compromiso axilar fueron clasificados según TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union for International Cancer Control (UICC).¹¹

La determinación de la expresión de los receptores hormonales se realizó mediante la técnica de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales, considerándose positivos, hasta el año 2010, a aquellos con un valor mayor a 10% de núcleos celulares marcados; luego se consideraron positivos aquellos con una marcación nuclear mayor al 1%.¹²

La determinación del HER2 se realizó también con la técnica de inmunohistoquímica. Los *score* 0 y 1+ son considerados como negativos, el *score* 3+ como positivo y aquellos con *score* 2+ fueron sometidos a la técnica FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) para confirmar su negatividad o positividad.

Los márgenes se evaluaron en milímetros y se los dividió en menores de 5 mm y mayores o iguales a 5 mm. Todos los casos tenían márgenes negativos; y en aquellos con márgenes comprometidos se realizó la ampliación correspondiente.

Se definió multifocalidad como la presencia de 2 o más focos tumorales en un mismo cuadrante y con una distancia entre sí no mayor a 5 cm.¹³

A los fines del análisis, se definió a la recidiva local de cáncer de mama como una nueva presentación de la enfermedad en la mama homolateral, independientemente del cuadrante comprometido, del tejido afectado o del tiempo de intervalo libre de enfermedad.³³

El tiempo hasta la recidiva se calculó a partir de la fecha de cirugía del tumor primario.

Para el análisis de las pacientes se estudiaron las siguientes variables: edad, estatus menopáusico, características tumorales (tamaño, tipo histológico, grado histológico, receptores hormonales, HER2, márgenes, inva-

Tabla I. Descripción de las pacientes y variables para análisis de carcinomas invasores

Variables en estudio	Categoría	Pacientes
Edad n=450	< 35 años	14 (3,1%)
	36 a 50 años	168 (37,3%)
	>51 años	268 (59,6%)
Estado menopáusico n= 450	Premenopausia	166 (36,9%)
	Postmenopausia	284 (63,1%)
Tipo histológico n= 449	Ductal	361 (80,4%)
	Ductolobulillar	49 (10,9%)
	Lobulillar	22 (4,9%)
	Otros	17 (3,8%)
Tamaño Tumoral (pT) (histológico) n= 449	T1a/b	153 (34,1%)
	T1 c	202 (45,0%)
	T2	94 (20,9%)
Grado histológico n= 424	GH1	7 (1,7%)
	GH2	277 (65,3%)
	GH3	140 (33%)
ILV n= 427	Presente	24 (5,6%)
	Ausente	403 (94,4%)
CIE n= 431	Presente	69 (16%)
	Ausente	362 (84%)
Receptor estrógeno n= 430	Positivo	372 (86,5%)
	Negativo	58 (13,5%)
Receptor progesterona n= 429	Positivo	346 (80,6%)
	Negativo	83 (19,4%)
HER2 n= 430	Positivo	111 (25,8%)
	Negativo	319 (74,2%)
Márgenes n= 448	< 10 mm	146 (32,6%)
	> o = 10 mm	302 (67,4%)
Multifocalidad n= 443	Sí	36 (8,1%)
	No	407 (91,9%)
Compromiso Axilar pN (histológico) n= 446	pN0	326 (73,1%)
	pN1	86 (19,3%)
	pN2	21 (4,7%)
	pN3	13 (2,9%)

Referencias: ILV: invasión linfovascular; CIE: componente intraductal extenso; pT y pN según TNM AJCC y UICC.

Nota: El número de observaciones para cada una de las variables puede diferir del total, dado que no todas ellas estuvieron disponibles en el 100% de las pacientes.

sión linfovascular, componente intraductal extenso y multifocalidad) y estado axilar. (Tabla I)

Para el análisis de la serie, se clasificó a las pacientes en dos grupos: con recidiva y sin ella.

El siguiente estudio es retrospectivo, observacional y comparativo. Todos los datos fueron recabados de los registros médicos y de Anatomía Patológica del Servicio de Patología Mamaria del Instituto Quirúrgico del Callao.

Se obtuvieron Odds Ratio (OR) y los Intervalos de Confianza (IC). Se realizaron tablas de contingencia y se compararon usando el test de Fisher o el Test de Chi cuadrado según correspondiera. Para dicho análisis, se utilizó el programa VCCSTAT 2.0. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre los años 2006 y 2012, se operaron de cáncer de mama 862 pacientes, de las cuales fueron sometidas a cirugía conservadora 599 (70%). De acuerdo con los criterios de exclusión ya mencionados, se incluyeron en el análisis 450 pacientes con carcinomas invasores y 60 pacientes con carcinomas no invasores.

El tiempo medio de seguimiento fue de 71,2 meses (rango entre 17 y 125 meses). En el grupo con carcinomas invasores, presentaron recidiva local 28 de las 450 pacientes, lo que representa una tasa del 6,2%. En el grupo con carcinomas no invasores, presentaron recidiva local solo 4 de las 60 pacientes (7%). Si bien esta tasa no es despreciable, el número total de observaciones no permite un análisis estadístico confiable y, por lo tanto, no se consideró a las mismas en el siguiente análisis.

Características de la recidiva local

La media de tiempo hasta la recidiva fue de 53 meses (rango entre 17 y 126 meses). Entre las pacientes que recidivaron, el 21,4 % (6/28) lo hizo antes de los 2 años, el 42,8% (12/28) entre los 2 y 5 años y un 35,7 % (10/28) después de los 5 años. (Gráfico 1)

De las pacientes que presentaron recidiva, el 59,4% (19/28) lo hizo con tumores palpables y el promedio de tamaño tumoral fue de 1,8 cm. El tipo histológico de la recidiva fue igual al tumor original en un 87,5%. En cuanto al sitio de recaída, el 72% lo hizo en el mismo cuadrante que el tumor original.

Gráfico 1. Tiempo hasta la recidiva local desde la primera cirugía

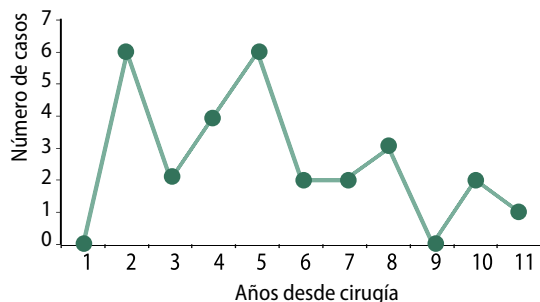


Gráfico 2. Evolución de pacientes con recidiva (n=28)

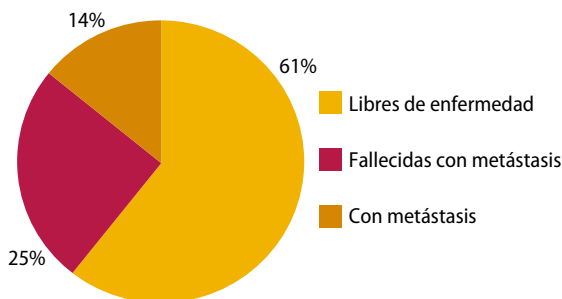


Gráfico 3. Evolución de pacientes sin recidiva (n=422)

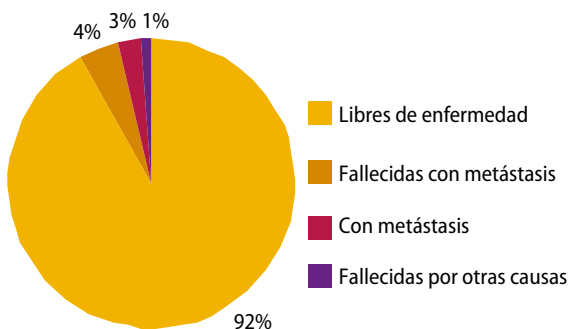


Tabla II. Análisis de la variable edad

Edad (n: 450)	Recidiva	No recidiva	OR
< 35 años	5 (35,7%)	9 (64,3%)	9,97 (IC 95%: 3,09 – 32,17) [vs mayores a 35] P=0,0008 s
36 - 50 años	13 (7,7%)	155 (92,3%)	2,83 (IC 95%: 1,27 – 6,28) [< 50 vs ≥ 51] P=0,014 s
≥ 51 años	10 (3,7%)	258 (96,3%)	

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; s: significativo; NS: no significativo.

En lo que se refiere a la evolución de las pacientes, se observó que, de las que presentaron recidiva, 17 (60,7%) permanecen vivas y libre de enfermedad hasta la fecha y 11 (39,3%) presentaron metástasis a distancia. El 63% (7/11) de las pacientes con metástasis a distancia falleció a causa de la misma. Analizando estas 7 pacientes, 4 habían recaído antes de los 2 años y 3 entre los 2 y 5 años desde la cirugía primaria. (Gráfico 2)

En cuanto a los casos sin recidiva, continúan vivas y libres de enfermedad 387 pacientes (91,7%). Presentaron metástasis a distancia 30 pacientes, de las cuales 19 fallecieron a causa de la misma. Otras 5 pacientes fallecieron por otros motivos. (Gráfico 3)

Análisis de las variables pronósticas

Edad

La edad promedio de aparición del cáncer de mama primario en las pacientes de esta serie fue de 54,3 años (rango entre 28 y 87). La edad promedio para las pacientes sin recidiva fue de 55 años y para aquellas con recidiva fue de 47,3 años.

Para el análisis estadístico, se dividió a las pacientes en tres grupos: menores de 35 años, de 36 a 50 años y mayores de 50 años. (Tabla II)

El 35,7% de las pacientes menores de 35 años presentó una recidiva local. Comparándolas con las mayores a dicha edad, la OR fue de 9,97 con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0008$), aunque el amplio intervalo de confianza resta cierto poder estadístico. Las pacientes menores de 50 años representan el 40,4% (182/450) de la muestra, y un 9,9% (18/182) presentó el evento. Si las comparamos con las pacientes mayores de 50 años, observamos que las pacientes menores a esa edad triplican el riesgo de recidiva local (OR: 2,83), también con significancia estadística ($p=0,014$).

Estatus menopáusico

En el análisis del estatus menopáusico, se observó que el 9,6% (16/28) de las pacientes con recidiva eran premenopáusicas, con una OR de 2,41, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,036$), lo que indica una mayor probabilidad de recidiva para estas pacientes. (Tabla III)

Tabla III. Análisis de la variable *estatus menopáusico*

Condición (n: 450)	Recidiva	No recidiva	OR
Premenopáusicas	16 (9,6%)	150 (90,4%)	2,41 (ic 95%: 1,11 – 5,24) P=0,036 S
Postmenopáusicas	12 (4,2%)	272 (95,8%)	

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; S: significativo.

Tabla IV. Análisis de la variable *tipo histológico*

Tipo histológico (n= 449)	Recidiva	No recidiva	OR
Ductal	25 (6,9%)	336 (93,1%)	2,09 (ic 95%: 0,62 – 7,14) P=0,6 NS
Ductolobulillar	2 (4,1%)	47 (95,9%)	
Lobulillar	-	22 (100%)	
Otros	1 (5,9%)	16 (94,1%)	

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; NS: no significativo.

Tabla V. Análisis de la variable *tamaño tumoral*

Tamaño tumoral (n= 449)	Recidiva	No recidiva	OR
T1 a/b	5 (3,3%)	148 (96,7%)	0,40 (ic 95%: 0,14 – 1,07) [vs T1c+ T2] p=0,04 S
T1c	17 (8,4%)	185 (91,6%)	
T2	6 (6,4%)	88 (93,6%)	1,03 (ic 95%: 0,4 – 2,62) [vs T1] P=0,86 NS

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; S: significativo; NS: no significativo.

Tabla VI. Análisis de la variable *grado histológico*

Grado histológico (n=424)	Recidiva	No recidiva	OR
GH1	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
GH2	13 (4,7%)	264 (95,3%)	
GH3	13 (9,3%)	127 (90,7%)	1,97 (ic 95%: 0,9 – 4,3) [vs GH1+GH2] P=0,12 NS

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; NS: no significativo.

Tipo histológico

En cuanto al análisis del tipo histológico, el más frecuente es el tipo ductal (90,6%). Cuando se lo comparó con los otros tipos histológicos agrupados, si bien presentó una OR de 2,09, esta diferencia no fue significativa (p=0,16). (Tabla IV)

Tamaño tumoral

La media de tamaño de los tumores de las pacientes sin recidiva fue de 1,7 cm (rango entre 0,5 y 4,5 cm); y en aquellas que presentaron el evento, el tumor original tenía una media de 1,8 cm. El 6,2% de las pacientes con tumores T1 y el 6,8% de las pacientes con tumores T2 presentaron recurrencia. En el análisis no se encontraron diferencias entre T1 y T2 (OR 1,09; p=0,86). Pero, al comparar los tumores de hasta 1 cm (T1a/b) con los mayores a 1cm (T1c + T2), la OR resultó de 0,40 y fue estadísticamente significativa, lo que indica menor probabilidad de recidiva en los tumores menores a 1 cm. (Tabla V)

Grado histológico

No se encontraron diferencias significativas al comparar los grados histológicos bajo y moderado (GH1 + GH2) versus el grado histológico alto (GH3). (Tabla VI)

Invasión linfovascular (ILV)

En nuestra población, la invasión linfovascular aumentó aproximadamente 4 veces el riesgo de recidiva de cáncer de mama, con significancia estadística. (Tabla VII)

Componente intraductal extenso (CIE)

El componente intraductal extenso también resultó estadísticamente significativo, triplicando el riesgo de recidiva. (Tabla VIII)

Tabla VII. Análisis de la variable ILV

ILV (n= 427)	Recidiva	No recidiva	OR
Presente	5 (20,8%)	19 (79,2%)	3,59 (ic 95%: 1,48 – 12,31) P=0,013 s
Ausente	23 (5,7%)	380 (94,3%)	

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; s: significativo.

Tabla VIII. Análisis de la variable CIE

CIE (n=431)	Recidiva	No recidiva	OR
Presente	10 (14,5%)	59 (85,5%)	3,23 (ic 95%: 1,42 – 7,36) P=0,007 s
Ausente	18 (5%)	344 (95%)	

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; s: significativo.

Tabla IX. Análisis de la variable multifocalidad

Multifocalidad (n= 443)	Recidiva	No recidiva	OR
Presente	2 (5,5%)	34 (94,5%)	0,86 (ic 95%: 0,19 – 3,78) P=0,59 NS
Ausente	26 (6,4%)	381 (93,6%)	

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; NS: no significativo.

Tabla X. Análisis de la variable compromiso axilar

Compromiso axilar (n= 446)	Recidiva	No recidiva	OR
pN0	14 (4,3%)	312 (95,7%)	0,33 (ic 95%: 0,15 – 0,73) P=0,0086 s
pN1	8 (9,3%)	78 (90,7%)	0,47 (ic 95%: 0,15 – 1,5) [vs pN2+ pN3] P=0,33 NS
pN2	3 (14,3%)	18 (85,7%)	
pN3	3 (23,1%)	10 (76,9%)	2,61 (ic 95%: 0,62 – 10,97) [vs pN1+ pN2] P=0,17 NS

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; NS: no significativo.

Multifocalidad

Según el análisis, la multifocalidad no resultó un factor relevante para el pronóstico de recidiva. (Tabla IX)

Axila

Cuando se analizó el compromiso axilar, se compararon aquellas pacientes sin enfermedad axilar (pNo) con las que tenían ganglios comprometidos, independientemente del número de ganglios afectados. Esta comparación mostró una reducción del riesgo de recidiva de aproximadamente el 70% en las pacientes sin compromiso axilar. Por el contrario, cuando se comparó la cantidad de ganglios afectados, no se halló diferencia estadística. Sin embargo, se observó cierta tendencia a mayor riesgo con mayor número de ganglios comprometidos. (Tabla X).

Receptores hormonales y HER2

Analizando los receptores hormonales y el HER2, se advierte que no presentaron diferencias significativas al comparar los grupos de pacientes con y sin recidiva. (Tablas XI, XII y XIII)

Márgenes quirúrgicos

Todas las pacientes tenían márgenes libres en la anatomía patológica. No se encontró diferencia estadística con respecto a esta variable. (Tabla XIV)

DISCUSIÓN

La cirugía conservadora de la mama seguida de radioterapia es, generalmente, el tratamiento de elección para las mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos.^{2-5, 14}

La sobrevida luego del tratamiento conservador es equiparable a la sobrevida luego de una

Tabla XI. Análisis de la variable receptor de estrógeno

Receptor estrógeno (n= 430)	Recidiva	No recidiva	OR
Positivo	23 (6,2%)	349 (93,8%)	
Negativo	5 (8,6%)	53 (91,4%)	1,43 (0,52 – 3,92) P=0,67 NS

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; NS: no significativo.

Tabla XII. Análisis de la variable receptor progesterona

Receptor progesterona (n= 429)	Recidiva	No recidiva	OR
Positivo	23 (6,6%)	323 (93,4%)	
Negativo	5 (6,%)	78 (94%)	0,90 (0,33 – 2,44) P=0,96 NS

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; NS: no significativo.

Tabla XIII. Análisis de la variable HER2

HER2 (n= 430)	Recidiva	No recidiva	OR
Negativo	18 (6%)	301 (94%)	1,65 (IC 95%: 0,74 – 3,70) P=0,31 NS
Positivo	10 (9%)	101 (91%)	

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; NS: no significativo.

Tabla XIV. Análisis de la variable márgenes quirúrgicos

Márgenes en mm (n=448)	Recidiva	No recidiva	OR
< 10mm	8 (5,5%)	138 (94,5%)	0,81 (0,35 – 1,9) P=0,79 NS
≥ 10mm	20 (6,6%)	282 (93,4%)	

Referencias: n= número de pacientes; OR: Odds Ratio; NS: no significativo.

Tabla XV. Series nacionales de incidencia de recidiva local

Autores	Año	Número de pacientes	Seguimiento (años)	% recaídas
Núñez De Pierro ²⁴	2004	1.306	6,3	10
Zimmermann ⁶	2010	717	8,8	10,2
Vuoto ¹⁷	2012	830	8,8	10,5
Ghiraldo ⁷	2012	413	10,3	8,96
Barchuk ¹⁸	2014	1.904	13,0	9,1
Locatelli	2016	450	5,9	6,2

mastectomía, hecho demostrado por reconocidos estudios.¹⁴⁻¹⁶

Sin embargo, a pesar de los progresos médicos en las diferentes áreas, un pequeño número de pacientes tratadas en forma conservadora van a desarrollar una recidiva local, circunstancia que genera ansiedad y preocupación tanto en la paciente como en su médico tratante.

Analizando nuestra población de pacientes, la tasa de recidivas fue de un 6,2%. Este número resulta, tal vez, un poco menor a los publicados por las recientes series nacionales^{6, 7, 17, 18, 24} (Tabla XV). Pero es importante destacar dos aspectos con respecto a nuestra serie de pacientes:

1. El tiempo medio de seguimiento fue de 5,9 años, siendo este más corto que el de las series anteriormente citadas. Sabemos que, al analizar un efecto dependiente del tiempo, un lapso de seguimiento corto conlleva una subestimación del número de eventos. Esto puede deducirse de nuestros propios datos, en los cuales se observa que hasta 10 años después de la cirugía primaria aún surgen eventos de recidiva.
2. El período elegido para la toma de la muestra es muy reciente (2006-2012), lo que permite una muestra más homogénea en cuanto a diagnóstico y tratamiento más modernos. Resultados basados en pacientes con largo seguimiento implican la inclusión de una muestra más heterogénea.

Diversos autores han definido a la recidiva local como uno de los factores determinantes en la evolución de la paciente con cáncer de mama.^{3, 4, 6, 17, 18, 20} Una de las tareas más importantes en el manejo del cáncer de mama es reconocer a aquellas pacientes con un perfil de riesgo determinado que las haga propensas a tener una recidiva de su enfermedad. Es en

ese punto donde radica la importancia de reconocer a aquellos factores pronósticos que permitan una detección precoz de este evento. Se han enumerado varios factores de riesgo que influyen en la aparición de la recidiva, pero aún sin un acuerdo firme sobre ellos.^{6, 7, 18, 19, 32}

Edad y menopausia

Diferentes series han reportado que la edad joven resulta un factor de mal pronóstico para el cáncer de mama. Estas pacientes muestran tasas más altas de recidiva cuando se las compara con las pacientes mayores.^{9, 20-24, 26} En nuestra experiencia, este hecho se confirma: en nuestra serie de pacientes la edad joven resultó un factor pronóstico para la recidiva de cáncer de mama, sobre todo en aquellas menores a 35 años. También al comparar las pacientes menores de 50 años con aquellas mayores a esa edad, hemos encontrado que el riesgo se triplica para las primeras. (Tabla II)

Coincidiendo con estos resultados, el estatus menopáusico se reveló, asimismo, como un factor de recaída tumoral: al igual que en otras publicaciones^{7, 17, 27, 28} (Tabla III), el estado premenopáusico resultó en nuestro trabajo una condición predisponente para que ocurra el evento.

Tipo histológico y grado histológico

Cuando analizamos el tipo histológico tumoral, no encontramos diferencias estadísticas entre los subtipos. Los resultados de los estudios que analizan el efecto del tipo histológico son inconsistentes. Algunas series describen al tipo ductal como factor pronóstico de recaída,¹⁸ pero otros no encuentran asociación entre esta variable y el evento.^{17, 31, 32}

En cuanto al grado histológico, tampoco encontramos relación con la posibilidad de recidiva: en nuestra serie, las pacientes con grado histológico alto no han tenido mayor tasa de recidiva. (Tablas IV y VI)

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral ha resultado, en nuestro estudio, un factor pronóstico para recidiva: existe un riesgo de recurrencia mayor en tumores de más de 1 cm respecto de tumores menores, tendencia que se observa también en otros análisis.^{2, 18} Sin embargo, más allá de este límite, no hemos encontrado que el pronóstico empeore conforme al aumento del tamaño tumoral.^{7, 9, 18, 27, 33} (Tabla V)

Compromiso axilar

En nuestra serie, al igual que en otras publicaciones,^{3, 35} las pacientes con axila histológicamente comprometida triplicaron el riesgo de recidiva de cáncer de mama con respecto a aquellas cuya axila resultó negativa. En cuanto al número de ganglios comprometidos, no hemos encontrado

diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, existe una tendencia positiva con la probabilidad de recaída local, hecho que coincide con el trabajo de Wapnir³⁴ pero difiere con el de otros autores.³⁵ (Tabla X)

Invasión linfovascular (ILV) y componente intraductal extenso (CIE)

La injerencia que tiene la invasión linfovascular en la recidiva tumoral no es clara aún. Numerosos autores aseguran dicha asociación,^{18, 27, 32, 35, 36, 38, 46} pero existen otros que la rechazan.^{2, 7, 37} En nuestra serie, la presencia de ILV ha triplicado el riesgo de recidiva. (Tabla VII)

Aquellas pacientes con tumores que presentan un componente intraductal extenso tienen mayor probabilidad de tener enfermedad mas allá del tumor, hecho que predispone a mayor tasa de recidiva.^{4, 27, 28, 39, 40-42} En nuestro estudio, el CIE triplicó el riesgo de recidiva, considerándose un factor de riesgo para la recaída de la enfermedad. (Tabla VIII)

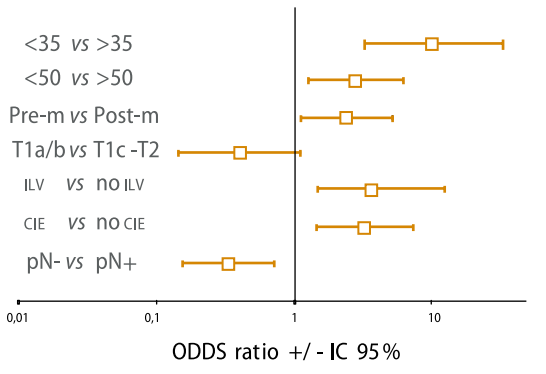
Receptores hormonales y HER2

Numerosas investigaciones han tratado de predecir algún tipo de patrón de recurrencia con respecto a la expresión de los receptores hormonales y del HER2.^{5, 8} Diferentes estudios sugieren que aquellos tumores que no expresan receptores hormonales tendrían un riesgo de recidiva más temprano y que aquellos que sí los expresan recaerían más tarde, concluyendo que, con un seguimiento prolongado, ambos tipos tumorales tendrían el mismo riesgo de recaída.^{5, 8, 43-45, 55} En nuestra población de pacientes, como en otras series,^{6, 7} los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) no tuvieron implicancia en la recidiva de cáncer de mama, a diferencia de lo que señalan diversos estudios que proponen su injerencia en la recidiva local.^{3, 4, 8-10, 19, 57} En cuanto al HER2, nuestro estudio tampoco encontró relación entre esta determinación y el riesgo de recidiva, a pesar de que hay trabajos que la avalan.^{9, 47, 48-49, 57} (Tablas XI, XII y XIII)

Márgenes

El tema de los márgenes continúa siendo en la actualidad objeto de controversia. No existen discrepancias acerca de que el margen comprometido es un factor de riesgo de recidiva local, pero lo que aún es tema de debate es la distancia óptima entre el tumor y el margen. Varios autores aceptan como margen libre aquel donde el tumor no contacta con la tinta china independientemente de la distancia.^{39, 50-54} En concordancia con lo anterior, en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias en cuanto a la relación entre la distancia de los márgenes respecto del tumor y la tasa de recidiva. Igualmente, aclaramos que en nuestras muestras los márgenes siempre fueron libres. (Tabla XIV)

Gráfico 4. Factores de riesgo significativos



Multifocalidad

En coincidencia con la literatura, en nuestro estudio la multifocalidad no resultó un factor de riesgo para la recidiva local del cáncer de mama.^{13, 56} (Tabla IX)

A manera de resumen, el Gráfico 4 reúne aquellas variables, que según nuestra investigación, tuvieron impacto en la recidiva local de cáncer de mama. (Gráfico 4)

Los valores mayores a 1 indican factores pronóstico para el aumento de riesgo de recidiva local. Por el contrario, los valores menores a 1 se establecieron como factores de buen pronóstico.

CONCLUSIONES

Atentos a nuestros objetivos, determinamos que la tasa de recidiva local en nuestra serie fue del 6,2%.

La recurrencia del cáncer de mama es clínicamente un problema importante que, en parte, aún no está bien aclarado.

Mediante el presente estudio, encontramos como factores asociados a mayor riesgo de recidiva local: la edad joven, la premenopausia, el tamaño tumoral, el compromiso axilar, la invasión linfovascular y el componente intraductal extenso.

Queremos destacar la importancia de un seguimiento más prolongado de las pacientes que nos permita identificar perfiles de riesgo individualizados.

Es nuestro deber mejorar la predicción de riesgo de recaída local para así disminuir la ansiedad de la paciente que vive bajo el miedo de la enfermedad recurrente, permitiéndonos una mejor adherencia al tratamiento y al seguimiento.

REFERENCIAS

1. Viniegra M, Paulino M, Arrosi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación, 2010.
2. 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.
3. 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.
4. Nottage M, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis I, Bull S, Blackstein M *et al.* Análisis de incidente and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrente and its impact on disease – specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2006; 8 (4): R44.
5. Ahmad A. Pathways to Breast Cancer Recurrence. *SRN Oncol* 2013; 2013: 290568.
6. Zimmermann A, Uriburu JL, Vuoto HD, García A, Candas G, Isetta J, Cogorno L, Bernabo O. Factores de riesgo de recidiva local luego de tratamiento conservador en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2010; 29 (103): 101-114.
7. Ghirardo L, Elizalde RJ, Newman M, Schiavi C, Recaman N, Alexenicer C, Solucci C, Jarolasvsky MJ. Factores asociados a recidiva local en el tratamiento conservador del cáncer de mama invasivo. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (111): 147-158.
8. 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.
9. Arvold N, Taghian A, Niemierko A *et al.* Age, Breast Cancer Subtype Approximation, and Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29 (29): 3885-3891.
10. Ribelles N, Pérez-Villa L, Jerez JM *et al.* Patterns of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index. *Breast Cancer Res* 2013; 15 (5): R98.
11. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 6th and 7th Edition, 2003, 2010.
12. Hammond ME, Hayes D, 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.
13. Coombs N, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: Does each focus matter? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7497-7502.
14. 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.
15. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M. 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.
16. Fisher B, M.D., Anderson S, PhD, Bryant J, PhD *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.
17. Vuoto H MAAC, Candas Gabriela MAAC, Uriburu JL MAAC. Riesgo de recidiva local en la cirugía conservadora: el problema de los márgenes. *Rev Argent Cirug* 2012; 103 (4-5-6): 53-61.
18. Barchuk S, Adelchanow E, Baruosse V *et al.* Factores pronósticos e impacto clínico de la recaída local ipsilateral como primer evento luego del tratamiento conservador. *Rev Arg Mastol* 2014; 33 (121): 415-437.
19. National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265 (3): 391-5.
20. Sasenov D, Ilgun S, Ordu C *et al.* True Local Recurrence after Breast Conserving Surgery has Poor Prognosis in Patient With Early Breast Cancer. *Cureus* 2016; 8 (3): e 541.
21. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in Young (\leq 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015; 24(3): 175-81.

22. Van der Leij F, van Werkhoven E· Bosma S *et al.* Low risk of recurrence in elderly patients treated breast conserving therapy in a single institute. *Breast* 2016; 30: 19-25.
23. Allemand D, Núñez de Pierro A, Agejas G *et al.* Evolución del cáncer de mama en mujeres de 35 años o menos. *Rev Arg Mastol* 2003; 22 (76): 246-265.
24. Núñez de Pierro A, Allemand D, Agejas G. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Evaluación de resultados en 1306 casos. Experiencia del grupo de trabajo del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2004; 29 (103): 101-114.
25. Mc Cready DR, Chapman JA, Hanna WM *et al.* Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone: postmenopausal patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (8): 562-7.
26. Rudra S, Yu DS, Yu ES, Switchenko JM, Mister D, Torres MA. Locoregional and Distant Recurrence Patterns in Young versus Elderly Trated for Breast Cancer. *Int J Breast Cancer* 2015: 213123.
27. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio *et al.* Local recurrence and distant metastases after conservative breast cancer treatment: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (1): 19-27.
28. Voogd AC, Peterse JL, Crommelin MA *et al.* Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer* 1999; 35 (13): 1828-37.
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): 78-83.
30. 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.
31. 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.
32. Bernardello E, Núñez de Pierro A. REVISIÓN: Cáncer de mama. *Rev Argent Cir* 2011; vol. 100.
33. Bernardello E, Margossian J, Müller Perrier G *et al.* Recidivas locoregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Argent Cirug* 1993; 64: 150-154.
34. 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.
35. Chairat R, Puttisri A, Pamarapa A, Moollaor J, Tawichasri C y Patumanond J. Differential Prognostic Indicators for Locoregional Recurrence, Distent Recurrence, and Death of Breast Cancer. *SRN Oncol* 2013; 2013: 946945.
36. Magee B, Swindell R, Harris M, Bannerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 1996; 39 (3): 223-27.
37. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V *et al.* Local and distant failures after limited surgery with positive margins an radiotherapy for node – negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2000; 47 (2): 305-12.
38. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P *et al.* Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (10): 1632-40.
39. Morrow M. Los márgenes adecuados en la cuadrantectomía. *Rev Arg Mastol* 2009; 28 (100): 240-250.
40. Elsayed M, Alhussini M, Basha A, Awad A. Analysis of locoregional and distant recurrences in breast cancer after conservative surgery. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 144.
41. Yiu CC, Loo WT, Lam CK, Chow LW. Presence of extensive intraductal component in patients undergoing breast conservative surgery predicts presence of residual disease in subsequent completion mastectomy. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122 (8): 900-5.
42. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y *et al.* Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (1): 25-38.
43. Goss P, Chambers A. Does tumour dormancy offer a therapeutic target? *Nature Reviews Cancer* 2010; 10 (12): 871-877.
44. Saphner T, Tormey D, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10): 2738-2746.
45. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- year survival: an over view of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 (9472): 1687-717.

46. Hasebe T, Iwasaki M, Hojo T, Shibata T, Kinoshita T, Tsuda H. Histological factors for accurately predicting first locoregional recurrence of invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Sci* 2013; 104 (9): 1252-61.
47. Shim HJ, Kim SH, Kang NJ *et al.* Breast cancer recurrence according to molecular subtype. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (14): 5539-44.
48. Park S, Koo JS, Kim MS *et al.* Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012; 21 (1): 50-7.
49. Wang Y, Yin Q, Yu Q *et al.* A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130 (2): 489-98.
50. Truong P, Jones S, Kader H *et al.* Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrences risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (2): 357-64.
51. 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.
52. Schwartz G, Veronesi U, Clough K *et al.* Consensus conference on breast conservation. *J Am Coll Surg* 2006; 203 (2): 198-207.
53. 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 metaanalysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (3): 717-30.
54. Dixon JM, Thomas J, Kerr GR *et al.* A study of margin width and local recurrence in breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016; 12 (5): 657-64.
55. Wilson S, Speers C, Tyldesley S *et al.* Risk of recurrence or contralateral breast cancer more than 5 years after diagnosis of hormone receptor-positive early stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016; 16 (4): 284-90.
56. Houvenaeghel G, Tallet A, Jalaguier-Coudray A *et al.* Is breast conservative surgery a reasonable option in multifocal or multicentric tumors? *World J Clin Oncol* 2016. 7 (2): 234-42.
57. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 133(3): 831-41.

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo de la doctora Locatelli.

Dr. Cortese: Muy buen trabajo, me gustó mucho. Una duda: cuando se refiere al tiempo medio de seguimiento o tiempo medio libre de enfermedad, ¿es mediana o promedio?

Dra. Locatelli: Es media, promedio.

Dr. Cortese: Porque tiene un rango muy amplio, con lo cual, si consideran el promedio en lugar de la mediana, va a estar muy influenciado por el rango, y al compararlo con los otros trabajos... casi todos consideran la mediana, no el promedio; por eso puede ser también la diferencia.

Dra. Locatelli: Está bien, muchas gracias por la observación.

Dr. Coló: Indudablemente, la tasa de recaídas locales que ustedes tienen de 6,2 es más baja que lo que hay publicado, por lo menos en nuestro medio, que está en el orden del 10%. Tal vez el seguimiento que han tenido hasta ahora es corto, pero sería interesante que ustedes tengan en cuenta que hay tumores que recaen tempranamente y hay tumores que recaen tardíamente. Creo que no están bien desglosados en el trabajo cuáles son los que recaen más tempranamente y los que lo hacen tardíamente.

Dra. Locatelli: ¿En qué sentido, qué tipo de tumor recae más tempranamente?

Dr. Coló: Los Triple Negativos.

Dra. Locatelli: Sí, es verdad, eso no está en el trabajo, pero lo analicé por separado y no encontré diferencias en el tiempo de recaída de aquellos tumores que eran receptor hormonal positivo/HER negativo respecto de los Triple Negativos. De hecho, los tumores que recayeron más temprano lo hicieron con una media de 49 meses y fueron aquellos tumores que eran receptor hormonal positivo/HER positivo. No está en el trabajo, pero hicimos esa consideración.

Dr. Dávalos Michel: También me adhiero a la felicitación por el trabajo. A mí lo que me llama la atención es que ustedes dicen que el margen no influye; hay otros trabajos que dicen que sí. En un principio se decía que el componente intraductal extensivo era un factor de riesgo de recidiva. Pero después se hicieron trabajos en los que cuando el componente intraductal extensivo tenía un margen suficiente no era un factor mayor de riesgo. No sé si ustedes estudiaron los márgenes, no solamente del tumor invasor, sino también si evaluaron los márgenes suficientes del componente intraductal extensivo.

Dra. Locatelli: No, doctor, porque eso no estaba especificado en su momento en los informes de anatomía patológica.

Dr. Dávalos Michel: Entonces, no pueden decir que el componente intraductal extensivo es un factor de riesgo. Si no tiene margen va a ser un factor de riesgo. Si tiene margen probablemente no.

Dra. Locatelli: Sí, está evaluado que todo el tumor tenía margen libre, no la medida en milímetros del margen libre. No especificaba si era del componente intraductal extensivo o no. No sé si me explico.

Dr. Dávalos Michel: Sí, pero no me queda claro el valor del componente intraductal extensivo como factor de riesgo en el trabajo de ustedes, si ustedes no saben el margen libre del componente intraductal extensivo. Entonces, uno no puede poner que el componente intraductal extensivo es factor de riesgo si no se sabe el margen libre del mismo.

Dra. Locatelli: Perfecto. Gracias.

Dr. Coló: Muchas gracias, doctora, muy amable.