

## 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

Dres. Aníbal Núñez De Pierro, Daniel Allemand, Guillermo Agejas \*

Leído el 27 de noviembre de 2003

#### RESUMEN

##### Introducción

Se estudió una serie de 1.306 pacientes consecutivas con cáncer de mama operable, tratadas en forma conservadora, entre junio 1986 y junio 2001. Los objetivos del estudio fueron: 1) Determinar la tasa y características de las recidivas mamarias (RM), los factores de predicción de las mismas y el impacto en el pronóstico; 2) Los factores de predicción de metástasis (MTS), el tiempo libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia global (OS).

##### Resultados

Con un seguimiento medio de 76 meses (24 a 180) la tasa de RM fue del 10,0% (131 recidivas); en 108 (82,4%) afectaba sólo el parénquima mamario (tipo G), y en 23 (17,6%) comprometía también los tegumentos (tipo GC). El 83,2% se presentó en el mismo sector que la lesión inicial. La correlación de los factores estudiados con mayor riesgo de RM y MTS resultó la edad: 45 años (RM:  $p=0,0001$  y MTS:  $p<0,0002$ ), para RM el impacto fue particularmente notable en el subgrupo axila negativa ( $p=0,0013$ ); el  $pT > 2,0$  cm (RM:  $p=0,03$  y MTS:  $p=0,05$ ); la presencia de factores de histopronóstico desfavorables (FHMP) ( $p=0,0001$  para RM y MTS), y en especial para el grado nuclear (GN) (RM:  $p=0,028$  y MTS:  $p=0,004$ ) y la invasión vascular peritumoral (INV) (RM:  $p=0,031$  y MTS:  $p=0,0001$ ). El estado de los receptores hormonales (RM:  $p=0,28$  y MTS:  $p=0,14$ ) y otros indicadores como Ki67, p53, TLI, fase S, etc. (RM:  $p=0,17$  y MTS:  $p=0,20$ ) no resultaron significativos. Un margen libre de resección  $\geq 5$  mm fue significativo para RM ( $p=0,016$ ); y la axila positiva para ambos indicadores (RM:  $p=0,013$  y MTS:  $p=0,00001$ ). La influencia de las RM sobre el riesgo de MTS fue: RM tipo GC  $p=0,00001$ ; RM tipo G producida en los 3 primeros años  $p=0,0001$ , y para las acaecidas posteriormente  $p=0,08$ . El DFS general de la serie fue 70,4% y la OS 81,3%. Los principales indicadores de mal pronóstico para OS fueron: la RM tipo GC  $p<0,0001$ ; la RM tipo G producida antes de los 36 meses ( $p<0,006$ ), la edad  $\geq 45$  años ( $p=0,018$ ); la presencia de FHMP ( $p=0,007$ ) y la axila (+) ( $p=0,0001$ ).

---

\* División Ginecología y Patología Mamaria, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires.

### Conclusiones

1) Los resultados terapéuticos fueron similares a los publicados nacional e internacionalmente. 2) Los factores de pronóstico convencionales afirmaron su valor como predicción de riesgo para RM y MTS, y su impacto en la OS. 3) El tipo de RM y el tiempo hasta la aparición de las mismas, determinaron su efecto sobre el pronóstico general (MTS y OS).

**PALABRAS CLAVE:** CÁNCER DE MAMA - TRATAMIENTO CONSERVADOR  
*Rev Arg Mastol 2004 23(78):69-93*

### SUMMARY

#### Introduction

A series of 1,306 consecutive patients with operable breast cancer and conservative treatment performed since June 1986 to June 2001, were studied to: 1) define the rate and the characteristics of the mammary recurrences (RM), the predictive factors for them, and the impact over prognosis; 2) the predictive factors for metastasis (MTS), DIFS, and OS.

#### Results

For a mean follow-up of 76 months (24 to 180), the RM rate was 10.0% (131 RM); 108 (82.4%) affected only the mammary parenchyma (type G), and 23 (17.6%) also involved the skin (type GC). In 83.2% was observed in the same sector than the primary lesion. The correlation of the studied factors with a higher risk for RM and MTS resulted as follows: age  $\geq 45$  years (RM:  $p = 0.0001$  and MTS:  $p < 0.0002$ ), particularly for RM, the impact was largely stronger in the subset with negative axillary nodes ( $p = 0.0013$ );  $pT > 2.0$  cm (RM:  $p = 0.03$  and MTS:  $p = 0.05$ ); when unfavorable histoprognotic factors (FHMP) were present ( $p = 0.0001$  for both RM and MTS), and the most influencing factors were nuclear grade (GN) (RM:  $p = 0.028$  and MTS:  $p = 0.004$ ) and peritumoral vascular invasion (INV) (RM:  $p = 0.031$  and MTS:  $p = 0.0001$ ). The hormone receptors status (RM:  $p = 0.28$  and MTS:  $p = 0.14$ ) and other markers as Ki67, p53, TLI, S-phase, etc., were of no significance (RM:  $p = 0.16$  y MTS:  $p = 0.20$ ). A resection margin  $\leq 5$  mm was significant for RM ( $p = 0.016$ ); and positive axillary nodes were significant for both RM and MTS (RM:  $p = 0.013$  and MTS:  $p = 0.00001$ ). The influence of RM in the risk of MTS was: RM type GC  $p = 0.00001$ ; RM type G diagnosed within the first three years  $p = 0.0001$ , and those diagnosed afterwards  $p = 0.08$ . The overall DIFS for the series was 70.4% and OS 81.3%. The main markers for worse OS were: MR type GC  $p < 0.0001$ ; MR type G observed in the first three years of follow-up ( $p < 0.006$ ), age  $\geq 45$  years ( $p = 0.018$ ), the presence of FHMP ( $p = 0.007$ ), and positive axillary nodes ( $p = 0.0001$ ).

#### Conclusions

1) The results were similar to those published in the national and international references. 2) The conventional prognostic factors confirm its value as predictors of risk for RM and MTS, as well as its influence on OS. 3) The type of RM and TTP for RM determined the effect of this factor on the overall outcome (MTS and OS).

**KEY WORDS:** BREAST CANCER - CONSERVATIVE TREATMENT

## INTRODUCCIÓN

Un importante número de ensayos *randomizados*,<sup>1-3</sup> han permitido confirmar que la cirugía conservadora en los estadios iniciales del cáncer de mama, es una alternativa válida y su aceptación es hoy universal. La reunión de Consenso del National Institute of Health,<sup>4</sup> celebrada en 1990 cerró esta discusión. De cualquier forma, el riesgo de este tipo de tratamiento reside en el porcentaje no despreciable de recidivas tumorales a nivel de la mama conservada, el cual es muy variable en función de numerosos factores de difícil interpretación y con resultados muchas veces contradictorios.

En este trabajo hemos evaluado factores de riesgo para recurrencia local y factores de pronóstico para el tiempo libre de enfermedad (DFS) y sobrevida global (OS) en pacientes con cirugía conservadora. Además hemos considerado el impacto de la aparición de recidivas mamarias y sus tipos, glandular o glándulo-cutánea, en relación con la evolución a enfermedad sistémica y la sobrevida global.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 1.306 casos consecutivos de cáncer de mama atendidos por el grupo de trabajo del Hospital Juan A. Fernández, tratados con cirugía conservadora más radioterapia mamaria entre 1986 y junio de 2001 inclusive, por lo que la serie cuenta con un seguimiento medio de 76 meses (máximo de 180 y mínimo de 24 meses).

Los criterios seguidos en la selección para la indicación del tratamiento conservador, fueron tumores menores a los 3 cm (no T4), un volumen mamario que permitiera una resección suficiente con resultado estético aceptable y por supuesto, que la paciente adecuadamente informada sobre las ventajas e inconvenientes del procedimiento, acordase la preservación de la

mama. En relación con el tamaño tumoral esta serie incluye algunos tumores mayores a los 3 cm; esto se debe a dos situaciones, 18 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía y las restantes se negaron a la mastectomía.

La técnica quirúrgica consistió en la resección sectorial de la mama (segmentectomía), con el estudio intraoperatorio, incluyendo el de los márgenes de resección. En el caso de márgenes próximos o comprometidos se procedió a una ampliación en el mismo acto operatorio o en un segundo tiempo, conforme a la oportunidad en que se hubiese recibido esa información. La cirugía se completó con el vaciamiento axilar (niveles I y II) en los casos de carcinomas infiltrantes. En los carcinomas *in situ* (7,7%) este procedimiento se dejó de realizar a partir del año 1995. El tratamiento local se completó con radioterapia sobre el volumen total de la mama preservada (50 Gy) y sobreimpresión del lecho de la segmentectomía (*boost* 20 Gy). Aunque para algunos autores,<sup>5</sup> el *boost* se puede obviar en pacientes con amplios márgenes libres en la resección operatoria, esta conducta prescindente la hemos adoptado sólo en algunos casos seleccionados. De hecho esta estrategia se aplicó en 44 pacientes, la mayoría mayores de 80 años. Los tratamientos sistémicos adyuvantes se administraron de acuerdo con los protocolos de la Sección Mastología, según el momento en que fueron operadas.

El seguimiento de las pacientes se efectuó básicamente con examen físico semestral y mamografía anual, recurriéndose a otros elementos de diagnóstico de acuerdo a las evidencias clínicas. Seis meses después de finalizada la radioterapia se indicó en todos los casos una mamografía adicional para ser utilizada como patrón de referencia de las alteraciones producidas por los tratamientos.

El procesamiento estadístico se realizó me-

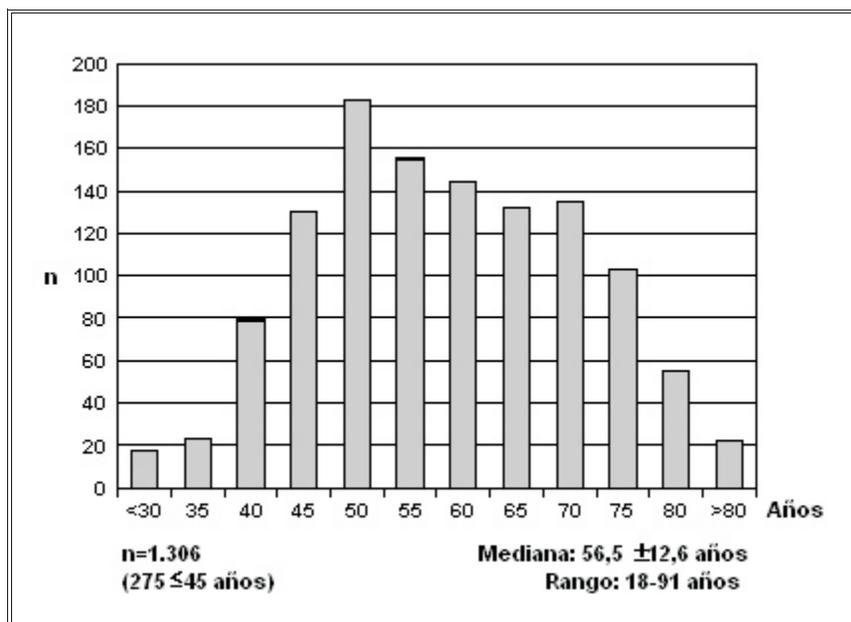


Figura 1. Distribución por edades.

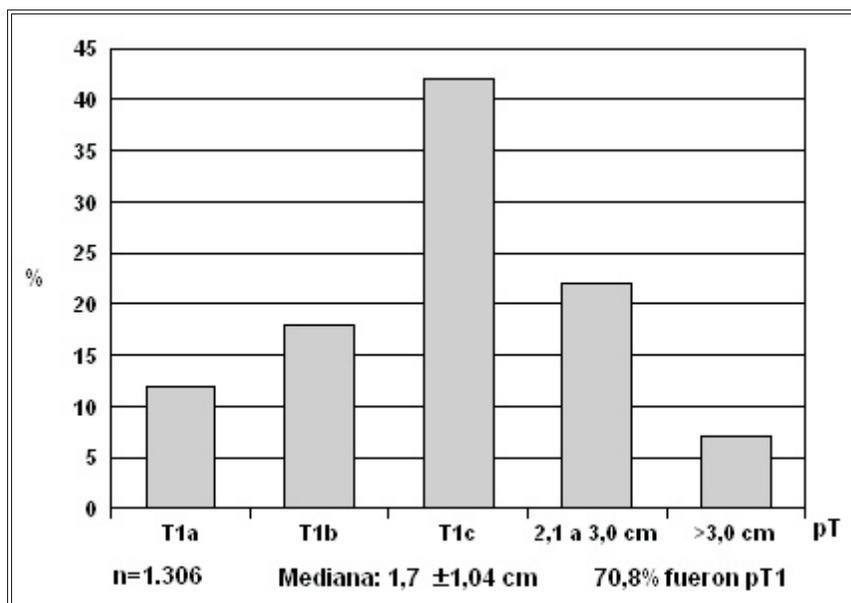


Figura 2. Distribución según pT.

diante curvas actuariales de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox para variables múltiples, usando el *soft* SPSS 11.5 para Windows. Las curvas de impacto fueron elaboradas con Excel XP-Pro.

#### Análisis de la serie

Esta serie presentó una mediana de edad de 56,5 años (SD = 12,6), con un rango de 21 a 91 años; la Figura 1 muestra la distribución de la

Tabla I

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES		
Tipo histológico • n = 1.306	n	%
Ductal infiltrante (NOS)	949	72,7
CDIS	138	10,6
Lobulillar	88	6,7
Tubular	34	2,6
Coloide-mucoide	23	1,7
Otros	74	5,7
<b>Factor</b>		
Grado nuclear (GN) • n = 926 conocidos		
Alto	321	34,7
No alto	605	65,3
No informado	179	13,7
Invasión vascular peritumoral (IVP) • n = 770 conocidos		
Presente	203	26,4
Ausente	567	73,6
No informada	536	41,0
Índice mitótico (IM) • n = 926 conocidos		
Alto	129	13,9
Bajo	797	86,1
No informado	380	29,1
Carcinoma in situ (CIA) n = 1.183 conocidos		
Alto grado (AG)	231	19,5
Bajo grado (BG)	273	23,1
Ausente	679	57,4
No informado	123	10,4
Factores de mal pronóstico histológicos (FMPH) • n = 1.306		
Como variable dicotómica		
Ausentes	800	61,2
Presentes	506	38,8
Factores de proliferación (FP) • n = 204		
Como variable dicotómica		
Ausentes	125	61,3
Presentes	79	38,4

serie por intervalos de clase de 5 años.

Con respecto al estado menstrual: 462 pacientes (35,4%) fueron premenopáusicas; 833 posmenopáusicas (63,9%); las 9 restantes (0,7%) embarazadas o puérperas.

Tenían antecedentes familiares de cáncer de

mama (en primer grado) 270 pacientes (20,7%).

El motivo de consulta fue el hallazgo de un nódulo o una induración en el 77,7% de los casos y en el 22,3% el diagnóstico se efectuó únicamente por medio de imágenes complementarias (mamografía o ecografía) practicadas a mujeres presuntamente sanas. En 198 casos (15,2%)

Tabla II

DISTRIBUCIÓN SEGÚN RECEPTORES HORMONALES				
n = 936	Positivos		Negativos	
	n	%	n	%
Receptor estradiol	657	70,2	279	29,8
Receptor progesterona	535	57,2	387	42,8
Positivo por uno u otro	698	74,6		

el examen físico constató la existencia de alguna adenopatía axilar, pero en todos éstas fueron móviles (no N2 de la clasificación TNM).

Las características clínicas e histológicas más importantes de la serie se han resumido en la Figura 2 y Tabla I.

El tamaño tumoral medio fue 1,7 cm ( $\pm 1,04$ ) y un 70,8% de los casos correspondieron a tumores de la categoría (pT1a, b, c) es decir tumores de hasta 2,0 cm de diámetro mayor.

Los receptores hormonales para estrógeno (RE) y progesterona (RP) se investigaron en 936 casos, mientras que fueron desconocidos en 370 casos. La Tabla II muestra los resultados de las determinaciones.

El vaciamiento axilar se efectuó en 1.235 casos, con una media de 17,1 ganglios extraídos. La distribución de los casos según el estado de la axila se resume también en la Tabla III.

Los 71 casos en los que no se realizó la cirugía axilar (categoría no exploradas) correspondieron a 56 carcinomas in situ y los restantes 15 casos a carcinomas con focos de microinvasión (pT1-mic) informados antes de 1995.

Complementariamente, la Tabla IV muestra la distribución de los casos en función del margen de resección verificado en la pieza operatoria.

Tabla III

DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESTADO DE LA AXILA		
Estado de la axila	n	%
No explorada	71	5,5
Negativa	852	65,2
SUBTOTAL	923	70,7
1 a 3 ganglios con MTS	235	18,0
4 a 9 ganglios con MTS	104	8,0
10 o más ganglios con MTS	44	3,4
SUBTOTAL AXILA POSITIVA	383	29,3

Tabla IV

DISTRIBUCIÓN SEGÚN MARGEN DE RESECCIÓN		
Márgenes	n	%
0 a 5 mm	274	34,2
5 a 10 mm	126	15,7
> 10 mm	403	50,1
SUBTOTAL CONOCIDO	803	
No informado en mm	503	38,5

Se debe señalar que en la categoría de 0 a 5 mm se incluyen 3 casos con margen comprometido. En los restantes 271 casos el margen mínimo fue siempre superior al milímetro.

## RESULTADOS

Se diagnosticaron 131 recidivas mamarias ipsilaterales (RMI) equivalentes a una tasa del

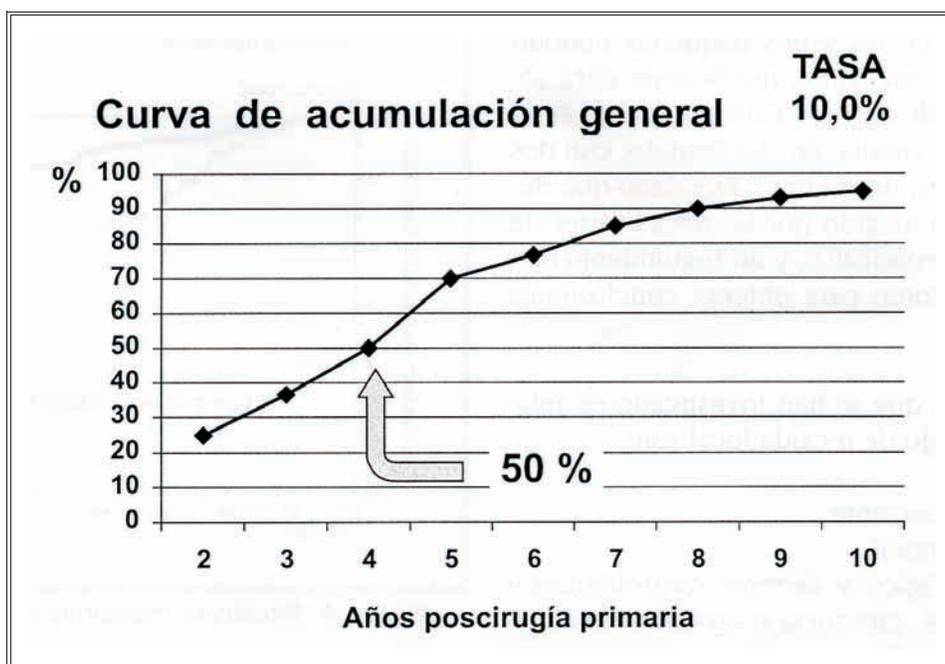


Figura 3. Acumulación de recidivas mamarias en función del tiempo.

10,0% y 9 axilares (0,7%). A los efectos del presente estudio se analizará solamente el impacto de las recidivas en la mama, dado que son inherentes al tratamiento conservador. Además, el muy reducido número de recidivas axilares, no permite evaluar el efecto que potencialmente pueden ejercer en el pronóstico en términos de sobrevida global (OS). A este respecto sólo cabe mencionar que el índice de recurrencias axilares está encuadrado en el rango de las publicaciones (0,3% a 2,0%) y es comparable al observado en mastectomías.

Entre las recidivas en la mama se diferencian, como en anteriores publicaciones, aquellas que afectaban sólo el parénquima glandular (G) de las que también comprometían los tegumentos (GC). Como se verá en el análisis, esta diferencia cualitativa permitió correlaciones con la aparición temprana y diferenciar el efecto en el pronóstico.

Según esta categorización, las 131 recidivas en mama se distribuyeron como sigue: 108 reci-

divas glandulares (G) (82,4%); 23 recidivas glándulo-cutáneas (GC) (17,6%).

Topográficamente, 109 recidivas (83,2%) se produjeron en el mismo sector que la lesión original, y por lo tanto solamente 22 casos (16,8%) lo hicieron en otro cuadrante.

La distribución acumulada de las recidivas mamarias en función del tiempo de aparición luego de la cirugía primaria, se expone en la Figura 3.

#### ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA RECAÍDA MAMARIA

Se han revisado en la literatura los múltiples factores posibles implicados en la predicción del riesgo de recidiva local y los resultados hallados suelen ser controversiales. Como ya lo comentamos, estas discrepancias pueden estar influidas por los criterios de selección, el tipo de cirugía, los tratamientos sistémicos y el tiempo de seguimiento.

Debe además considerarse el número de pacientes, dado que las series pequeñas podrían tener un poder estadístico insuficiente para soportar este tipo de análisis. Creemos que la serie que publicamos cuenta, en este sentido, con dos elementos claves, un número adecuado que duplica el mínimo exigido por las necesidades de procesamiento estadístico, y un seguimiento medio suficiente como para obtener conclusiones valederas.

Los factores que se han investigado en relación con el riesgo de recaída local son:

- Edad de la paciente.
- Tamaño tumoral.
- Tipo histológico y factores morfológicos y proliferantes, presencia o ausencia de CDIS asociado.
- Estado de los márgenes.
- Receptores hormonales.
- Compromiso axilar.
- Tipo de recidiva.
- Presentación al diagnóstico.

### Edad de la paciente

Es sin duda uno de los factores más analizados en relación con el riesgo de recidiva. Esta parece ser una función continua de la edad, disminuyendo un 3% por año de aumento de la misma.<sup>9</sup>

Uno de los inconvenientes al analizar esta variable es la falta de acuerdo en la definición de pacientes jóvenes. Nixon y col.<sup>10</sup> han comunicado un riesgo dos veces mayor de recurrencia entre las mujeres menores de 35 años, cuando las comparó con las mujeres entre los 35 y 65 años; cifra similar a una serie recientemente publicada por nosotros.<sup>11</sup> En otro trabajo Elkhuisen y col.<sup>12</sup> comunicaron un riesgo cuatro veces mayor entre las mujeres menores de 45 años, cuando las comparó con las mayores de 65 años. En este trabajo hemos tomado como valor de corte para

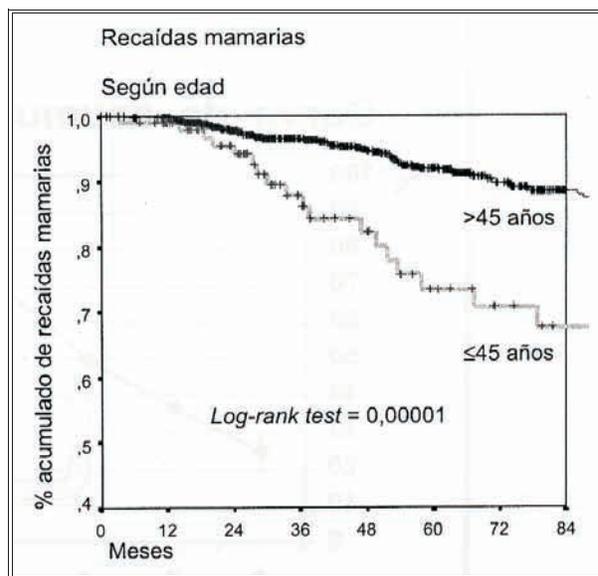


Figura 4. Recidivas mamarias según edad.

el análisis la edad de 45 años, manteniendo el criterio empleado por nuestro grupo en publicaciones anteriores.<sup>13</sup>

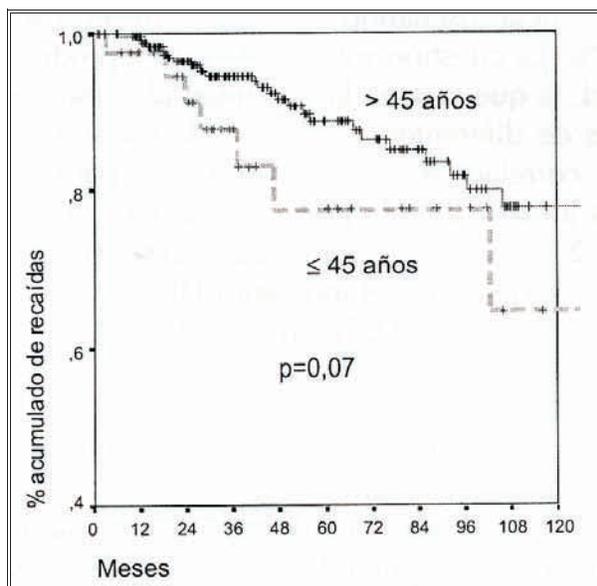
Debido a que la edad es también un factor de riesgo para recaída local luego de la mastectomía, la consideración de esta variable en la decisión del tipo de tratamiento local es una cuestión compleja. En nuestras pautas, la edad no es un factor de exclusión para cirugía conservadora.<sup>12-16</sup>

La influencia de la misma en relación con las recidivas locales se muestra en la Figura 4.

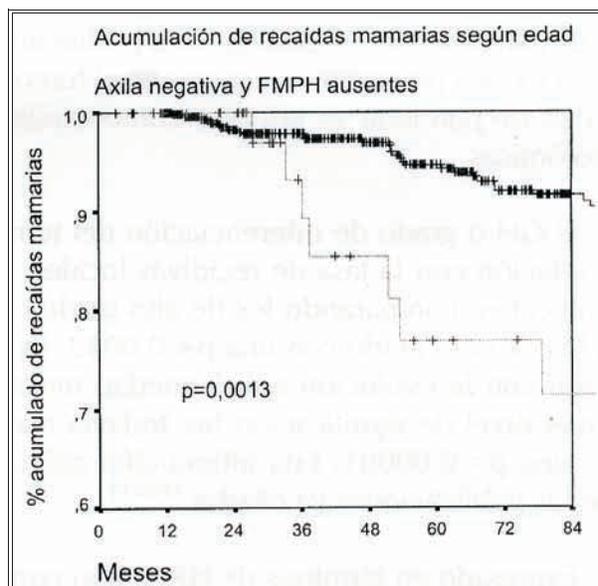
Las Figuras 5 y 6 muestran la influencia de esta variable en la tasa de recaídas según el compromiso axilar.

### Tamaño tumoral

En esta serie el riesgo para recaída mamaria sólo resultó significativo ( $p < 0,04$ ) para los tumores mayores de 2,0 cm contra los restantes (Tabla V). Esto en realidad muestra, por un lado, que dentro de determinado rango, la importan-



**Figura 5.** Curva actuarial para recidivas mamarias según la edad en casos de axila positiva.



**Figura 6.** Curva actuarial para recidivas mamarias según la edad en casos de axila negativa.

**Tabla V**

HR PARA RECAÍDA MAMARIA SEGÚN pT				
Pt	HR	IC 95%		p
pT1a vs. pT1b	1,2	0,528	2,942	0,615
pT1b vs. pT1c	1,7	0,955	3,053	0,071
pT1 vs. pT2 (hasta 3,0 cm)	1,3	1,011	1,565	0,04
pT1 vs. pT2 (> 3,0 cm)	1,6	1,882	2,373	0,03

cia del margen libre prevalece sobre el tamaño del tumor primario; pero asimismo marca un límite para lograr condiciones adecuadas en la medida que aumenta el pT.

Por otra parte, el pT mostró en nuestros casos una significativa influencia en relación con la evolución a enfermedad metastásica ( $p < 0,0001$ ) cuando se lo analizó como única variable, pero en un análisis multivariable (regresión de Cox) teniendo en cuenta el compromiso axilar como covariable, el HR de evolución a MTS fue de 1,3 (IC: 1,099-1,610) para el pT y de 3,8 (IC: 2,578-5,759) para las pacientes con axila positiva, indicando la relación entre ambos factores, pero asimismo el peso determinante del estado de la

axila señalado por un HR tres veces mayor que el correspondiente al pT.

### Factores histológicos

Si bien en la Tabla III se dejó constancia de la distribución cuantitativa según el tipo histológico, el escaso número de los carcinomas no ductales, no permitió análisis estadísticos representativos sobre este aspecto.

En cuanto a otros factores de pronóstico histológico, investigamos el grado histológico (GH), el grado nuclear (GN), el grado o índice mitótico (IM), la invasión vascular sanguínea o linfática peritumoral (INV), el componente in situ asocia-

do (CIA), y finalmente la combinación de factores de mal pronóstico histológicos o proliferantes (FMH y FMP) presentes o ausentes en el tumor, a efectos de ponderar su impacto como variables dicotómicas.

El GH o grado de diferenciación del tumor, en relación con la tasa de recidivas locales, fue significativo comparando los de alto grado contra los de bajo grado con una  $p < 0,0032$ . En relación con la evolución a enfermedad metastásica el nivel de significación fue todavía mayor con una  $p < 0,00001$ . Esta última cifra coincide con las publicaciones ya citadas.<sup>12,18,19</sup>

Expresado en términos de HR, como corresponde a las características de la serie, los tumores de alto grado tuvieron un riesgo mayor de recidivas locales (HR = 1,9; IC 95%: 1,228-2,893) y de evolución a MTS (HR = 2,8; IC 95%: 1,851-4,150).

Con respecto al GN los resultados fueron los siguientes: en relación con las recidivas locales el HR fue de 1,95 ( $p < 0,003$ ), (IC 95%: 1,257-3,040); para GN alto *contra* GN no alto, y para enfermedad metastásica el HR fue 2,8 (IC 95%: 1,922-4,076) ( $p < 0,0001$ ).

Otro de los factores investigados fue el IM que puede ser considerado como una manifestación morfológica de la capacidad proliferante del tumor. No se vinculó al IM alto, con un aumento en el riesgo para recaída HR = 0,9 (IC 95%: 0,456-1,979) ( $p = 0,8$ ); pero sí en cambio para MTS con un HR de 2,0 (IC 95%: 1,297- 3,267) ( $p < 0,002$ ).

La INV ha sido considerada como un importante factor de recaída local y también para recaída sistémica en un gran número de publicaciones.<sup>14,22,23</sup>

La definición de este factor varía mucho entre los investigadores, lo que genera un amplio

rango en la frecuencia en que es informada su presencia, oscilando por ello entre el 5% y el 70%. La cuestión está ligada a la reproducibilidad, la que origina la dificultad al comparar series de diferentes autores. En la nuestra el factor correlacionó con mayor riesgo para recidivas locales; ante la presencia de INV la HR fue de 2,0 (IC 95%: 1,308-3,283) ( $p < 0,02$ ) y para evolución a MTS el indicador HR se elevó a 2,8 (IC 95%: 1,914-4,076) ( $p < 0,0001$ ).

El componente intraductal extensivo (CIE) ya hace varios años fue ampliamente difundido como un factor de predicción de recaída local.<sup>23</sup> No obstante, no ha habido acuerdo en su definición, por lo que una de las propuestas es consignar la presencia o ausencia de carcinoma in situ (CIA) adyacente al tumor primario,<sup>15</sup> y así se consideró para esta serie.

En ella la presencia de CIA no mostró ninguna influencia, ni en la tasa de recidivas locales ni en la evolución a MTS, (HR de 1,1 y 1,2 respectivamente;  $p = 0,6$ ). La falta de repercusión en la tasa de recidivas, sin duda tiene que ver con las resecciones amplias y la exigencia de márgenes no comprometidos, como ya se dijo, entre los 1.306 pacientes solamente hubo 2 casos con márgenes inferiores a 1 mm. Cuando se cumple con estas premisas, la influencia del CIA no debería tener repercusión alguna, como ha sido demostrado por otros autores.<sup>26-28</sup>

La presencia o ausencia de FMH tuvo un HR de riesgo de recaída local de 2,0 (IC 95%: 1,385-3,086) ( $p < 0,0001$ ) y de 3,2 (IC 95%: 2,187-4,646) ( $p < 0,0001$ ) para evolución a MTS.

La Tabla VI sintetiza lo expuesto sobre el impacto de cada factor en el riesgo de recidiva mamaria, considerándolas como variables independientes.

Y de manera similar, la Tabla VII resume el impacto en el riesgo de progresión a enfermedad

Tabla VI

RIESGO DE RECAÍDA LOCAL Y FACTORES HISTOLÓGICOS ANÁLISIS UNIVARIABLE				
Factor	HR	IC		p
GH	1,90	1,23	2,89	0,0032
GN	1,95	1,96	3,04	0,003
IM	0,90	0,46	1,98	0,8
Invasión vascular peritumoral	2,00	1,31	2,28	0,02
CIA	1,10	0,40	2,60	0,6
FMH (dicotómica)	2,00	1,39	3,09	0,0001

Tabla VII

RIESGO DE DESARROLLAR MTS SISTÉMICAS Y FACTORES HISTOLÓGICOS ANÁLISIS UNIVARIABLE				
Factor	HR	IC		p
GH	2,8	1,85	4,15	0,00001
GN	2,8	1,92	4,08	0,0001
IM	2,0	1,30	3,27	0,002
Invasión vascular peritumoral	2,8	1,91	4,08	0,0001
CIA	1,2	0,60	2,90	0,6
FMH (dicotómica)	3,2	2,19	4,65	0,0001

sistémica.

Empleando un modelo de regresión logística multivariable (Cox), considerando los factores de pronóstico histológico (GN, GH, IM, INV), en relación con el HR de recaída local resultaron de impacto significativo el GN, con un HR = 1,9 con una  $p=0,028$  y la invasión vascular peritumoral (INV) con HR = 1,7 ( $p=0,031$ ). Los resultados se resumen en la Tabla VIII.

En relación con la evolución a MTS el GN conserva su rol con un HR de 2,1 ( $p=0,004$ ) y la invasión (IV) con HR de 2,2 ( $p < 0,0001$ ) (Tabla IX).

También se incorporaron a la investigación otros indicadores: TLI, fase S, ploidía, p53 y angiogénesis. El conjunto de ellos fue tratado como variable dicotómica y relacionado con las recidi-

vas locales y la evolución a MTS.

El análisis de estos nuevos factores como variable independiente no resultó significativo: para recaídas locales  $p=0,17$ ; y para MTS  $p=0,20$ . Asimismo, su combinación con los factores morfológicos no agregó poder a los resultados antes expuestos. Es posible que esta falta de influencia se deba al escaso número de datos respecto a estos indicadores (160 casos), y a la heterogeneidad de los mismos.

### Márgenes

En los casos en que se pudo obtener la información de la medida de los márgenes evaluados en milímetros se observó que, comparando el estado de los márgenes según tres categorías (5 mm o menos; 0,6 a 10 mm; y más de 10 mm), nuestra serie mostró diferencia significativa en la

Tabla VIII

RIESGO DE RECAÍDA LOCAL Y FACTORES HISTOLÓGICOS ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE VARIABLES				
	HR	IC 95%		p
Grado histológico	1,18	0,65	2,15	0,59
Grado nuclear	1,96	1,07	3,56	0,028
Índice mitótico	0,51	0,22	1,16	0,11
Invasión vascular peritumoral	1,71	1,71	1,05	0,031

Tabla IX

RIESGO DE RECAÍDA SISTÉMICA Y FACTORES HISTOLÓGICOS ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE VARIABLES				
	HR	IC 95%		p
Grado histológico	1,34	0,79		2,26
Grado nuclear	2,09	1,27	3,43	0,004
Índice mitótico	1,03	0,61	1,73	0,91
Invasión vascular peritumoral	2,24	1,51	3,31	0,0001

Tabla X

RIESGO DE RECAÍDA MAMARIA SEGÚN MÁRGENES				
	HR	IC 95%		p
0 a 5 vs. 6 a 9 mm	0,3	0,121	1,807	0,016
6 a 9 vs. 10 o más	0,8	0,432	1,447	0,4

incidencia de recidivas entre el grupo más desfavorable y cualquiera de los otros; por el contrario, esta diferencia no lo fue cuando el margen libre resultó de 6 mm o más ( $p=0,4$ ; HR=0,8; IC 95%: 0,43-1,45) (Tabla X).

### Receptores hormonales

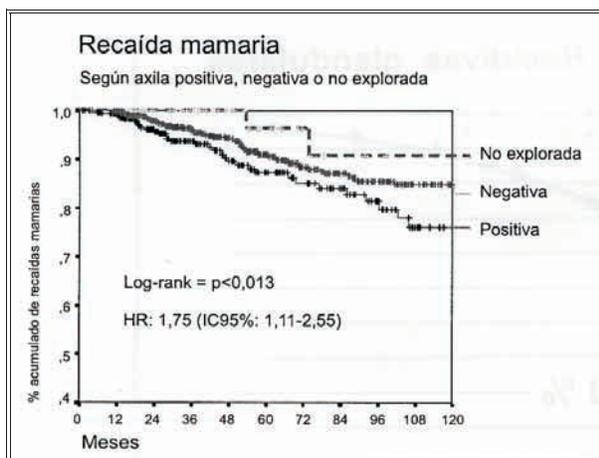
Los receptores hormonales se rotularon como positivos según el criterio de "cualquiera o ambos" en relación a estrógenos y progesterona.

No se halló diferencia significativa en relación con las recidivas locales y la evolución a MTS ( $p=0,28$  y  $p=0,14$  respectivamente).

### Estado de la axila

En esta serie la tasa de recaídas resultó significativamente diferente cuando comparamos el grupo de pacientes con axila negativa contra axila positiva,  $p<0,013$ . La evaluación de esta variable se refleja en la curva actuarial de la Figura 7.

El HR de recaída en pacientes con axila positiva fue de 1,75 (IC 95%: 1,11-2,55) ( $p<0,013$ ) en relación con aquellas sin compromiso axilar o no exploradas. Cabe aclarar que el grupo no explorado representa casos de muy buen pronóstico, incluidos los CDIS, en los que, por ello, se



**Figura 7.** Curva actuarial de recidivas mamarias según compromiso axilar.

decidió la abstención quirúrgica. El perfil de su curva traduce claramente esta condición.

### Tipo de recidiva mamaria

La caracterización del tipo de recaídas locales en glandulares o glándulo-cutáneas (G, GC), fue otra de las variables investigadas. La acumulación de cada uno de estos tipos de recidivas se muestra en las Figuras 8 y 9.

Al observar ambas curvas se aprecia que las GC se presentaron más precozmente, al punto que al quinto año de seguimiento ya había aparecido el 86% del total registrado. En cambio en ese mismo plazo sólo se acumularon dos tercios de las glandulares puras. Por otra parte, como era inherente, la expectativa de desarrollar GC parece muy pequeña luego de esos primeros años, mientras que la de recidivas glandulares muestra un perfil con poco cambio a través del tiempo.

### Presentación al diagnóstico

Al analizar la forma de diagnóstico de la lesión primaria, enfermedad clínica o subclínica (no palpable), el HR de recaída mamaria fue

1,52 (IC 95%: 0,85-2,63;  $p = 0,1$ ), pero en cambio en la evolución a MTS el HR entre los clínicos fue de 3,33 (IC 95%: 1,66-6,48;  $p < 0,001$ ).

En cuanto a la forma de presentación de la recidiva mamaria, en el total de la serie el 48,6% fueron subclínicas, y se si consideran solamente los últimos siete años, ese valor aumentó al 76,8%.

### SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL

Las curvas actuariales (Figura 10) muestran la supervivencia libre de enfermedad y global, de toda la serie de pacientes.

### DISCUSIÓN

El incremento en la capacidad de diagnóstico, producto de la acumulación de la experiencia clínica y el perfeccionamiento de las imágenes complementarias, ha tenido como consecuencia la detección de un mayor número de lesiones pequeñas y un aumento proporcional de la aplicación de tratamientos conservadores.

La principal ventaja de esta estrategia es, sin duda, la preservación de la mama y una mejor calidad de vida para las pacientes, sin que sea afectado el objetivo fundamental de ofrecer resultados de supervivencia al menos iguales a los logrados con la mastectomía radical.

Tras la resección amplia (segmentectomía) del tumor y la aplicación de radioterapia complementaria, la incidencia de las recidivas a nivel mamario, según las series, oscila entre 1% y 2% por año de seguimiento.<sup>1-6</sup>

Esta diferencia del 100% en la tasa de acumulación, puede explicarse, al menos en parte, por el criterio de selección para la cirugía conservadora, la extensión de la resección local, y el empleo y modalidad de radioterapia y tratamien-

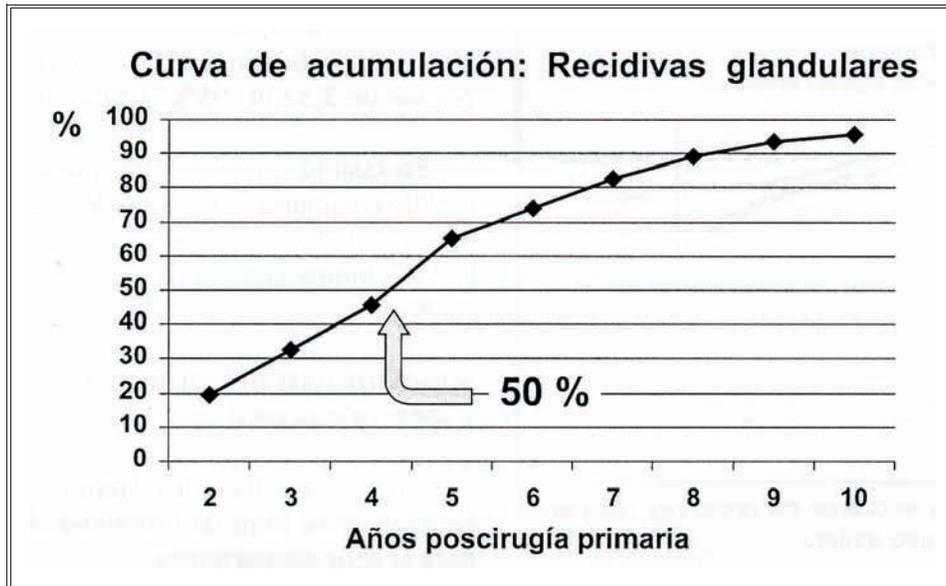


Figura 8. Acumulación de recidivas glandulares (RG).

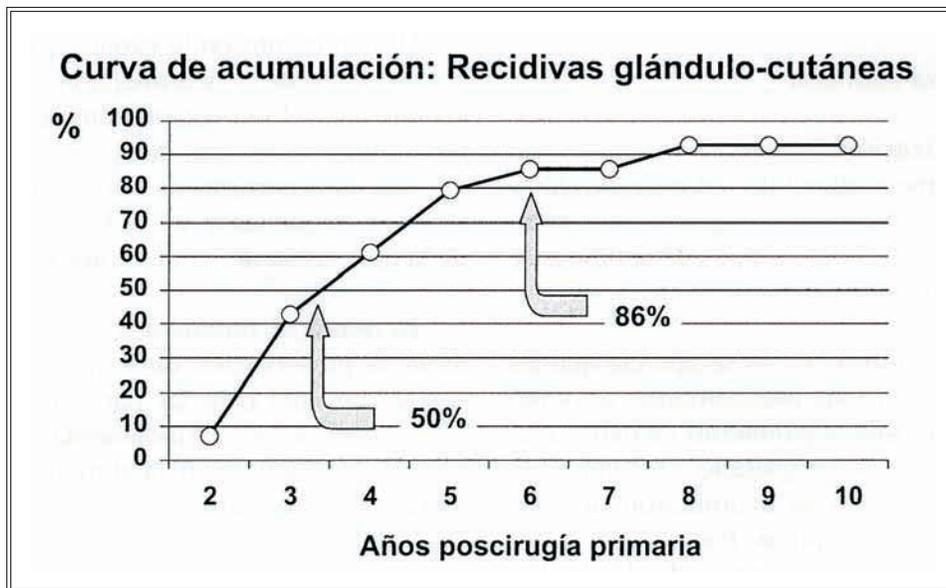


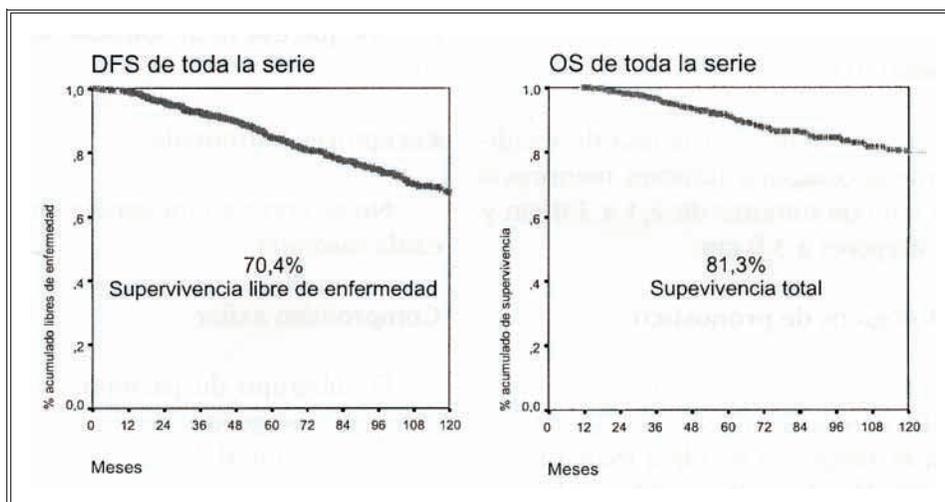
Figura 9. Acumulación de recidivas glándulo-cutáneas (RGC).

to sistémico adyuvante.

Aunque el riesgo de recaída local luego de la mastectomía ha sido considerado en general como mucho más bajo que el 10,0% arriba citado (2% a 3% en total para estadios iniciales), debe tenerse presente que estas cifras no admiten comparaciones, ya que se trata de dos fenóme-

nos biológicos totalmente distintos.

Dado que la recaída mamaria es el único fenómeno distintivo entre el tratamiento conservador y el radical, esta discusión se centrará sobre este aspecto, evitando además reiteraciones sobre lo ya expuesto respecto al impacto de otros diferentes factores sobre la evolución general de



**Figura 10.** Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad (DFS) y supervivencia global (OS) de toda la serie.

las pacientes.

Las recurrencias locales, de acuerdo con la literatura, están asociadas con un riesgo de metástasis a distancia,<sup>47,51-57</sup> y muerte por cáncer de mama.<sup>53,54,57</sup> Estimando numerosos trabajos, el aumento en la magnitud del riesgo de MTS es en las que recidivaron, 2<sup>54</sup> a 10 veces,<sup>52</sup> y el incremento en la tasa de mortalidad de 2 a 4 veces.<sup>57,58</sup>

Este riesgo disminuiría significativamente con el aumento del tiempo desde la cirugía primaria (DFS) hasta la recaída local.<sup>47,52,54,55,57,59-61,63</sup> Esta comprobación, ampliamente expuesta en la literatura, entendemos se refleja en nuestra serie en la calificación del tipo de recidiva (G, GC), ya que las GC se presentan más precozmente y su impacto en el pronóstico es decisivo.

A medida que se alarga el control aparecen recidivas en cuadrantes distintos, sugiriendo que estos casos podrían corresponder a nuevos primarios (en nuestra serie 17 casos, 16,8%).<sup>7,8</sup> No obstante, no es fácil el diagnóstico diferencial entre una "verdadera recaída" y un "nuevo primario", pero en todos los trabajos publicados la

disquisición se basa en la valoración de los tipos histológicos y la localización de la recaída, comparados con los de la lesión inicial. Cabe de todas formas señalar, que al menos actualmente, esta distinción no conlleva efectos prácticos sobre el manejo terapéutico, ni se pueden deducir implicancias en el pronóstico.

#### SÍNTESIS DE FACTORES CON INFLUENCIA EN EL RIESGO DE RECAÍDA MAMARIA

##### Edad

La ponderación de este factor no es sencilla, ya que otras variables negativas suelen estar presentes entre las mujeres más jóvenes; de todas maneras el criterio más generalizado es que la menor edad se vincula a mayor tasa de recidivas y peor pronóstico general.<sup>12-19</sup>

En esta serie las menores de 45 años presentaron globalmente un riesgo de recidiva significativamente mayor. Sin embargo, al introducir en el análisis la covariable del estado axilar, se observó que la diferencia desfavorable sólo era aplicable a la subpoblación con axila negativa, coincidiendo en este sentido con la publicación

de Fowble y col.<sup>19</sup>

### Tamaño tumoral (pT)

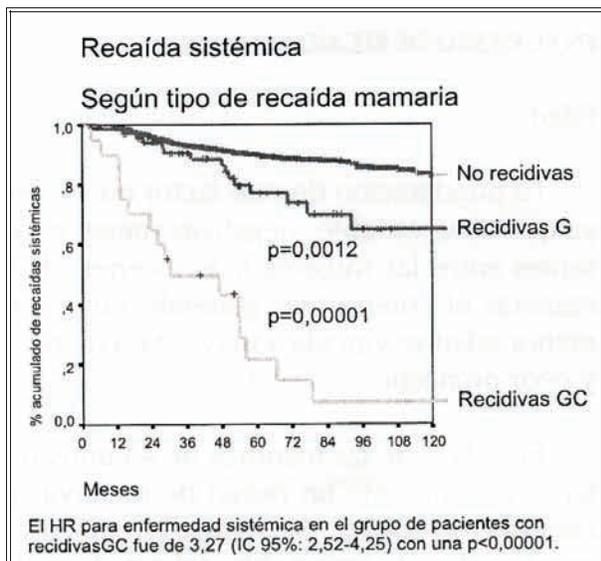
El pT mostró influencia en la tasa de recidivas únicamente al comparar tumores menores o iguales a 2,0 cm con tumores de 2,1 a 3,0 cm y con tumores mayores a 3,0 cm.

### Factores histológicos de pronóstico

En el análisis univariable el GH, GN y la invasión vascular peritumoral (INV), mostraron significación en el riesgo de recidiva mamaria. Al efectuar la regresión de multivariables, solamente los dos últimos conservaron su valor.

### Márgenes

Los márgenes muy estrechos, de 0 a 5 mm, correlacionaron con mayor índice de recidivas comparados con cualquier otra magnitud de tejido libre perilesional. A partir de los 5 mm no se comprobó un beneficio adicional por incremento del margen. Cabe observar que no se pu-



**Figura 11.** Evolución a enfermedad sistémica: Pacientes sin recaída mamaria *versus* recaídas RG y RGC.

do valorar el impacto de márgenes comprometidos, ya que esa situación sólo se registró en dos casos.

### Receptores hormonales

No se constató influencia en el riesgo de recaída mamaria.

### Compromiso axilar

El subgrupo de pacientes axila positiva expresó un riesgo de recidiva local significativamente superior al de axila negativa.

### Presentación del tumor primario al diagnóstico

La condición de clínico o subclínico del cáncer primario, no afectó la tasa de recidivas.

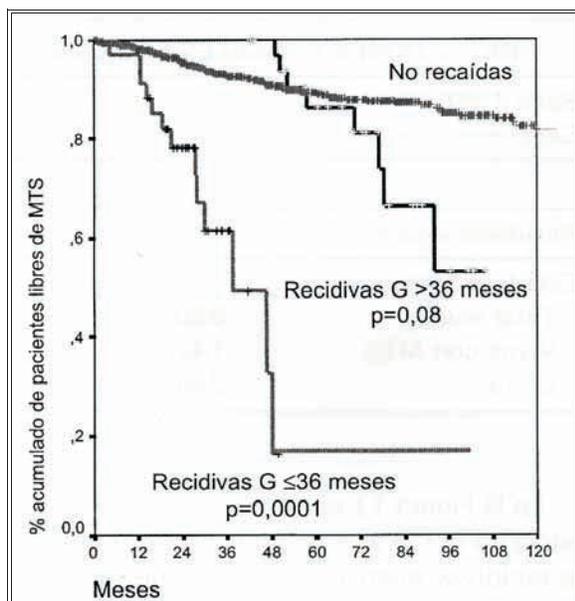
### RECAÍDA MAMARIA Y PRONÓSTICO GENERAL

La Figura 11 muestra con total claridad que la recaída mamaria no es un fenómeno indiferente a los efectos de la probabilidad de desarrollar enfermedad sistémica. Un valor de p muy significativo diferencia, en este sentido, la evolución de las pacientes no recaídas comparadas con las que recayeron.

La lectura de las curvas previas, lleva necesariamente a la conclusión que se deben ponderar cuidadosamente las condiciones iniciales para el tratamiento, y arbitrar todos los recaudos que permitan minimizar el riesgo de recidiva mamaria. No debe entenderse por esto que se considere a la recaída local el foco de origen de la diseminación, sino que es la expresión del fracaso en el intento primario de controlar la enfermedad, punto clave para pretender la curación.

### Tipo de recidiva (G y GC)

Asimismo, en concordancia con publicaciones anteriores de nuestro grupo, el tipo de reci-

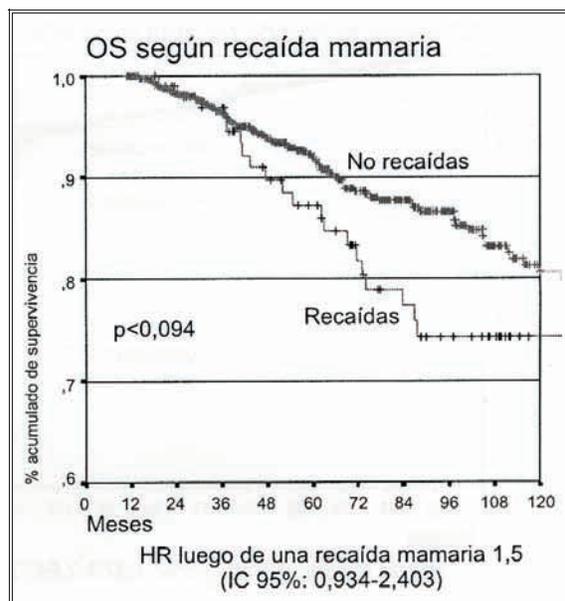


**Figura 12.** Evolución a enfermedad sistémica: Pacientes sin recaída mamaria *versus* RG aparecidas antes o después de 36 meses.

diva [según comprometa (GC) o no (G) los tegumentos], influye de manera altamente determinante en la probabilidad de presentar metástasis.

Las recidivas de GC expresan un riesgo tan elevado, que biológicamente resultan más comparables con las metástasis en el lecho de una mastectomía que con las recidivas glandulares puras. En la literatura rara vez se distinguen estos dos tipos de recidivas, pero sí es señalada la influencia del tiempo transcurrido hasta el momento de aparición de la recaída mamaria.

Para compatibilizar estos enfoques vale en primer término señalar, como quedó expuesto en el Gráfico 8, que las recidivas GC son de aparición temprana, al punto que a los 5 años de la cirugía primaria, se había acumulado el 86% de todas las registradas en la serie. Comparativamente, el Gráfico 7 mostraba que en el mismo período se acumuló el 66% de las recidivas G. En síntesis, puede inferirse que las recidivas GC son un tipo de presentación minoritaria (menos del 20%), de aparición relativamente rápida, po-



**Figura 13.** Supervivencia (OS): Pacientes sin recaída mamaria *versus* con recaída.

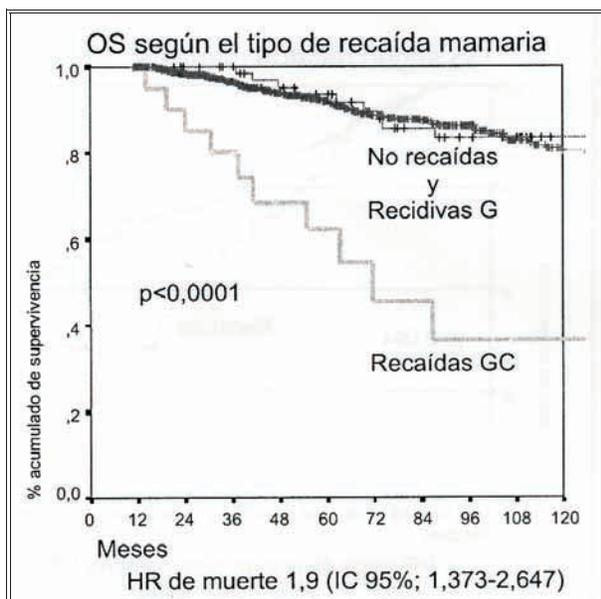
co frecuentes después de los 5 años, y asociadas a muy alto riesgo de progresar a enfermedad diseminada.

En segundo término, se realizó un subanálisis de la evolución a metástasis de las pacientes con recidivas glandulares puras (G), asociando como covariable el tiempo de aparición. Los resultados aparecen en la Figura 12.

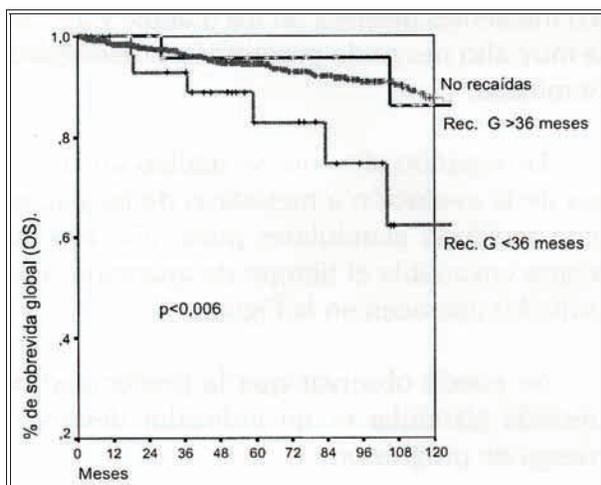
Se puede observar que la precocidad de la recaída glandular es un indicador decisivo del riesgo de progresión.

No hubo diferencia significativa entre las pacientes no recaídas y aquellas que lo hicieron bajo este tipo (G), luego de 3 años de la cirugía primaria. Por el contrario, el aumento del riesgo de presentar metástasis fue muy significativo entre las enfermas con recaídas mamarias tempranas.

De manera similar, se estudió la supervivencia de las pacientes según la manifestación o no



**Figura 14.** Supervivencia (OS): Pacientes sin recaída mamaria *versus* recaídas G y GC.



**Figura 15.** Supervivencia (OS): Pacientes sin recaída mamaria *versus* recaídas G aparecidas antes y después de 36 meses.

de recaídas mamarias, el tipo de las mismas, y el tiempo de aparición.

**Tabla XI**

INDICADORES GLOBALES BÁSICOS		
Serie 1986-2001 • n = 1.306		
Seguimiento medio: 76 meses		
	n	%
Recaídas locales	131	10,0
Estado actual		
Total vivas	920	70,4
Vivas con MTS	142	10,9
Óbitos	244	18,7

En la Figura 13 se observa que no hubo diferencia en la OS al comparar las pacientes libres de recaídas mamarias con las que presentaron este evento.

Pero en un análisis discriminado por tipo de recaída, la Figura 14 permite ver que si bien hubo diferencias en la OS entre las pacientes no recaídas y las que presentaron recaídas RG, el pronóstico fue muy inferior para las mujeres con recaídas RGC.

Vistos los resultados al evaluar enfermedad sistémica y recaídas G según tiempo de aparición, se llevó adelante el mismo análisis para supervivencia, tal como se expone en la Figura 15.

No hubo diferencia en la OS entre las pacientes sin recaída mamaria y las que desarrollaron una recaída G luego de 36 meses de la cirugía inicial. Por el contrario, la aparición de ese evento oncológico antes de los 3 años, correlacionó con una OS significativamente menor.

#### SÍNTESIS GENERAL - SUPERVIVENCIA

La Tabla XI reseña los indicadores básicos globales de toda la serie.

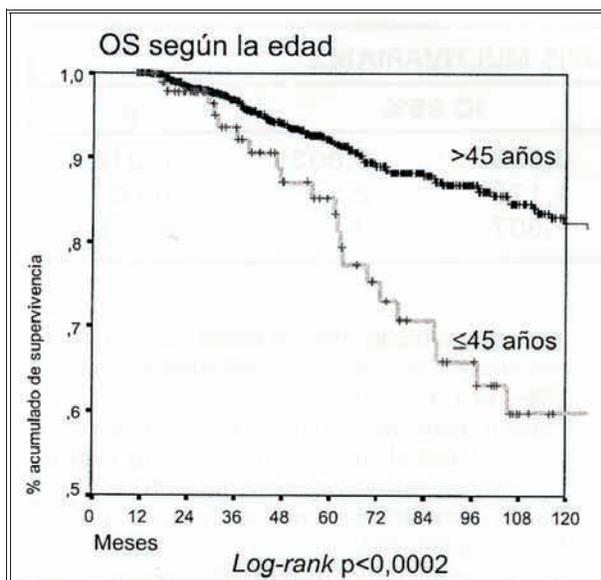


Figura 16. Sobrevida global según edad (univariable).

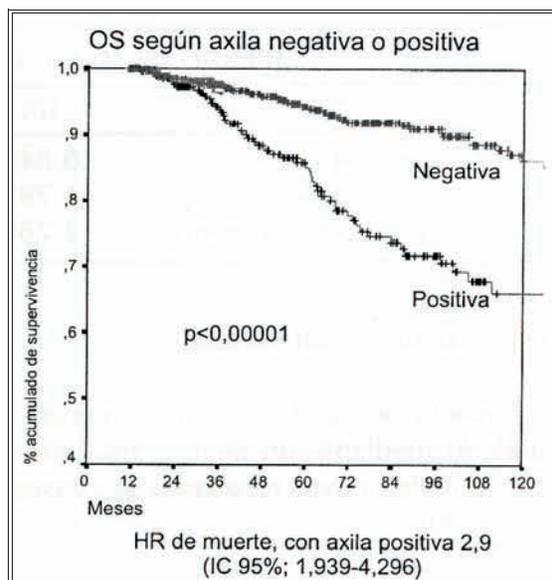


Figura 18. Sobrevida global (OS) según compromiso axilar (univariable).

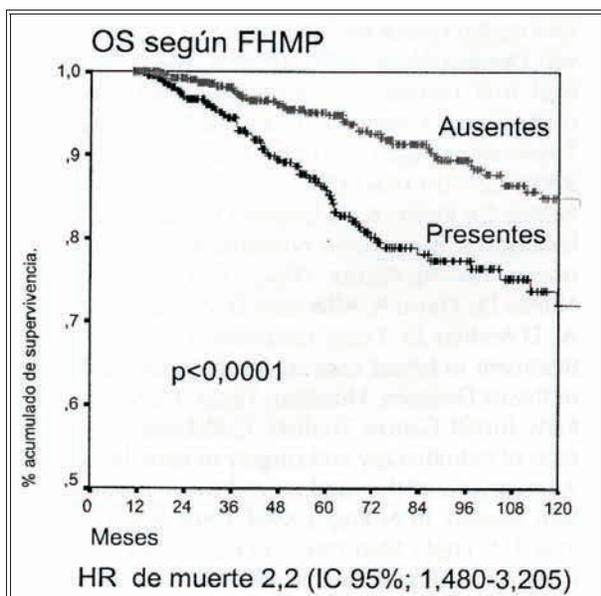


Figura 17. OS y factores de mal pronóstico histológico (presentes o ausentes).

## FACTORES DE PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

### Edad

Considerada en un análisis univariable la

edad se comportó como un factor de pronóstico de muerte por cáncer con un  $p < 0,0002$  en el *log-rank* (Figura 16).

### Histopronósticos

Los factores de mal pronóstico histológico analizados como variable independiente, se pueden observar en la Figura 17. El *log-rank* tuvo una  $p < 0,0001$  y el HR de muerte por cáncer de 2,2 (IC 95%: 1,480-3,205) ( $p < 0,0001$ ). El pT resultó a este efecto y para el rango de esta serie, una covariable de impacto dependiente del compromiso axilar.

### Compromiso axilar

El compromiso axilar fue el factor de pronóstico independiente más importante, en la Figura 18 se muestran las curvas actuariales de OS entre las pacientes con axila negativa contra las positivas, el *log-rank test* para las diferentes categorías fue de  $p < 0,00001$  y el HR para óbito por cáncer entre las pacientes con axila positiva de 2,9 (IC 95%: 1,939- 4,296) y una  $p < 0,0001$ .

Tabla XII

RIESGO DE MUERTE • ANÁLISIS MULTIVARIABLE				
Variable	HR	IC 95%		p
Edad (> vs. 45 años)	0,545	0,329	0,903	0,018
FMPH (sí vs. no)	1,792	1,173	2,735	0,007
Estado axilar (pos. vs. neg.)	2,289	1,507	3,477	0,0001

### Ajuste por análisis multivariable

El impacto de los factores precedentes fue convalidado mediante un análisis de regresión de multivariados, cuyos resultados se consignan en la Tabla XII.

Puede observarse como todos mantienen su significación. En esta tabla no se incluye la gravitación de las recidivas mamarias, dado que este evento fue extensamente analizado con anterioridad.

### CONCLUSIONES GENERALES

- Los resultados globales obtenidos al aplicar esta estrategia terapéutica fueron comparables a los universales.
- Los factores de pronóstico convencionales (edad, características histológicas del tumor primario y compromiso axilar), confirmaron su valor para predecir la probabilidad de recaída mamaria y/o sistémica.
- El impacto de la recaída mamaria en el pronóstico ulterior resultó, claramente, una función del tipo de recidiva y de la precocidad de su aparición.

### REFERENCIAS

1. 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; 305:6-11.
2. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. *Cancer* 1984; 53:1209-1213.
3. Fisher B, Bauer M, Margolessi R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312:666-673.
4. National Institutes of Health (NIH). Consensus development conference statement: treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265:391-394.
5. Schmidt-Ullrich R, Wazer De, Tercilla O, et al. Tumor margin assessment a guide to optional conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:733-738.
6. van Dongen JA, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(14):1143-1150.
7. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G. Recidivas locales del tratamiento conservador del cáncer de la mama. *Rev Arg Mastol* 1994; 13(41):156-169.
8. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G, Margossian A, D'Andrea D. Local recurrences after conservative treatment in breast cancer. 9th International Congress of Breast Diseases, Houston, Texas (USA), April 1996.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. [Published erratum appears in *N Engl J Med* 1996 Apr 11; 334(15):1003]. *N Engl J Med* 1995; 333(22):1444-1455.
10. Bergkvist L. Breast cancer care program should be revised. New knowledge about diagnosis and treatment is needed. *Lakartidningen* 1998; 95(10):956-958.
11. Liljegen G, et al. Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8(3):235-301.
12. Nixon AJ, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(5):888-894.
13. Allemand D, Núñez De Pierro A, Agejas G, D'Andrea

- D, Barousse V, Fusari D, Durand G, Berardo C. Evolución del cáncer de mama en mujeres de 35 años o menos. Para optar al premio del VII Congreso Argentino de Mastología y IV Congreso de Mastología del Mercosur.
14. Elkhuisen PH, et al. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(4):859-867.
  15. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G, Margossian A, D'Andrea D. La edad como factor pronóstico en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 1995; 14 (46):268-299.
  16. Voogd AC, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1688-1697.
  17. Matthews RH, et al. Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(4):659-663.
  18. de la Rochefordiere A, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341 (8852):1039-1043.
  19. Fowble BL, 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.
  20. Cowen D, 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):801-807.
  21. Fisher B, et al. Significance of ipsilateral breast tumors recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338(8763): 327-331.
  22. Clarke DH, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institute Gustave Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(1): 137-145.
  23. Nixon AJ, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78(7):1426-1431.
  24. Clemente CG, et al. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69(6):1396-1403.
  25. Sinn HP, et al. Extensive and predominant in situ component in breast carcinoma: their influence on treatment results after breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 1998; 34(5):646-653.
  26. Schnitt SJ, et al. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I an II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53(5):1049-1057.
  27. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathological finding from the National Surgical Adjuvant (Protocol 6). II Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57:1717-1724.
  28. Borger J, et al. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12(4):653-660.
  29. Schnitt SJ, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74(6): 1746-1751.
  30. Gage I, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78(9):1921-1928.
  31. Park CC, 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 recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1668-1675.
  32. Wazer DE, et al. Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(4):851-858.
  33. Veneti S, Oannl Ou-Mouzaka L, Toufexi H, Xenitides J, Anastasiades P. Imprint cytology: a rapid reliable method of diagnosing breast malignancy. *Acta Cytol* 1996; 40:649-652.
  34. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75:1310-1319.
  35. Veronesi V, Banfi A, Salvadori B. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long term results of randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26:668-670.
  36. Solin U, Recht A, Fourquet A, et al. Ten-years results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1991; 68: 2337-2344.
  37. Ryoo MC, Kagan AR, Wollin M, et al. Prognostic factors for recurrence and cosmetics in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma. *Radiology* 1989; 72:555-559.
  38. Lagios MD, Westdahl PR, Magolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion multicentricity lymph node metastases a short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50:1309-1314.
  39. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendricks JHCL. Histological multifocality of Tis, Tt-2 breast carcinoma: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56:979-990.
  40. Silverstein MS, Lewinsky BS, et al. Infiltrating lobular carcinoma: is it different infiltrating ductal carcinoma?

- Cancer* 1999; 73:1673-1677.
41. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, et al. The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25,1999. *Sem Breast Dis* 2000; 4:209-219.
  42. Di Biase SJ, et al. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82(11):2212-2220.
  43. Freedman G, et al. Patients with early stage invasive can with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5):1005-1015.
  44. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, et al. The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25,1999. *Sem Breast Dis* 2000; 4:209-219.
  45. Pittinger TP, et al. Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery* 1994; 116(4):605-608 (discus. 608-609).
  46. Voogd AC, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1688-1697.
  47. Veronesi U, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; A7(1):19-27.
  48. Locker AP, et al. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76(9):890-894.
  49. McCready DR, et al. Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone. *Ann Surg Oncol* 1996; 3(4):358-366.
  50. Dalberg K, et al. Breast-conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43(1): 73-86.
  51. Núñez de Pierro A, Agejas G, Allemand D, Musso A, Margossian A. Lesiones mamarias subclínicas. Análisis de los resultados del estudio quirúrgico. *Revista Latinoamericana de Mastología* 1997; 1(4):259-274.
  52. Haffty BG, et al. Local recurrence versus new primary: clinical analysis of 82 breast relapses and potential applications for genetic fingerprinting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3):575-583.
  53. Touboul E, 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.
  54. Whelan T, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence post lumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Phys* 1994; 30(1):11-16.
  55. Kurtz JM, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63(10):1912-1917.
  56. Fisher B, et al. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338(8763): 327-331.
  57. Kemperman H, et al. Prognostic factors for survival after breast-conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer* 1995; 5:690-698.
  58. Fortin A, et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):101-109.
  59. Union Internationale Contre le Cancer, TNM Classification of Malignant Tumors. 5th ed, ed. L.H. Sobin and C. Wittekind. 1997, New York Chichester Weinheim Brisbane Singapore Toronto: Wiley-Liss, Inc.
  60. Haffty BG, et al. 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.
  61. Fisher ER, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57(9):1717-1724.
  62. Elkhuizen PH, et al. Isolated late local recurrences with high mitotic count and early local recurrences following breast-conserving therapy are associated with increased risk on distant metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(2):387396.
  63. Voogd AC, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999; 85(2):437-446.
  64. Abner AL, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence the breast after conservative surgery and radiation therapy for early stage cancer. *J Clin Oncol* 1993. 11(1):44-48.
  65. van Tienhoven G, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomized trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999; 35(1):32-38.
  66. Voogd AC, et al. Determinants of axillary recurrence after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(3):250-255.
  67. Fodor J, et al. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;

- 44(2):281-287.
68. Halverson KJ, et al. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26(4):593-599.
  69. Leborgne F, et al. Breast conservation treatment of early stage breast cancer, patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4):765-775.
  70. Recht A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9(6):988-996.
  71. Renolleau C, et al. Isolated axillary recurrences after conservative treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(4):617-621.
  72. Vicini FA, et al. The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(5):1069-1076.
  73. de Boer R, et al. Detection, treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88(1):118-122.
  74. Fisher B, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333(22):1456-1461.
  75. Fowble B, et al. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(4):703-710.
  76. Baxter N, et al. Clinical behavior of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1996; 3(3):235-240.
  77. Fisher B, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152(6):765-772.
  78. Gardner B, Feldman J. Are positive axillary nodes in breast cancer markers for incurable disease? *Ann Surg* 1993; 218(3):270-5 (discussion 275-278).
  79. Nystrom L, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9310):909-919.
  80. Hellman S, Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994; 12 (10): 2229.

## DEBATE

**Dr. Levy:** Primero quiero felicitar, por supuesto, por el trabajo sumamente meduloso y analítico. Lleva realmente a algunas reflexiones para ver cómo se puede mejorar, evidentemente,

esta cantidad de pacientes, en una serie tan importante que constituyen casi 131 pacientes que fracasaron localmente. Entonces, vale la pena preguntar o razonar si fueron irradiadas en un mismo lugar, en diversos lugares, en qué formas se irradiaron; tal vez haya ahí alguna incógnita sumamente interesante. Siempre recuerdo que el Dr. Dosoretz nos enseña que la irradiación continúa siendo importante, aunque muchos no lo crean, para evitar las recidivas locales. Pero evidentemente en este estudio tan meduloso hubieron 131 casos. Segundo, qué es lo que hicieron con esas pacientes que recidivaron. Vuelvo nuevamente a felicitar por este estudio tan interesante y analítico que seguramente llevará a muchas reflexiones.

**Dr. Núñez De Pierro:** Sí, por supuesto; no solamente la calidad de la radioterapia que primero ha ido variando a lo largo del tiempo, estamos hablando de 16 años, sino que además estamos hablado de un grupo de trabajo con asiento en un hospital público que durante períodos prolongados, por suerte hace ya mucho que eso no ocurre merced incluso a la colaboración de instituciones privadas que sin costo alguno nos irradian un número altamente significativo de pacientes. Esto ha ido variando y tiene seguramente influencia en las pacientes más cercanas al comienzo del análisis de la serie por disponibilidad de recursos de radioterapia, por calidad de radioterapia e incluso por criterios de tratamiento sistémico. Porque muchas veces por de-subicados, y hoy nos parece imposible que una paciente con un tumor de 2 cm, axila negativa, a lo mejor no recibiera ninguna adyuvancia, pero en 1986 al menos a nosotros nos ocurría. Esto, más una mejor selección de las pacientes; porque a nosotros nos pasó también lo mismo que a casi todo el mundo con el tratamiento conservador. Cuando uno se compenetró con la idea, a lo mejor llevamos a tratamiento conservador a pacientes que hoy ya no llevamos; vieron que hay un grupo de pacientes de tumores de más de 3 cm. Así que tenemos la convicción de que el

mejoramiento de todos estos factores va a hacer que los subanálisis de los tiempos más recientes, nos den mejores guarismos en cuanto a la tasa de sobrevida. Seguramente este 10% va a mejorar, más allá de que no es muy lejano, de lo que les ha pasado a todos en todo el mundo; más o menos un 1% por año de seguimiento. Estamos ligeramente por encima. Respecto a la conducta en la recidiva, en la gran mayoría de los casos, siempre hay excepciones, toda sistemática que se aplica en el 100% es demasiado rígida, falta flexibilidad mental. Pero como sistemática, las pacientes fueron rescatadas por mastectomía.

**Dr. Dávalos Mitchell:** Felicitar es innecesario por el grupo y por la manera con que habitualmente presentan sus trabajos. Ahora a mí, desde siempre, es una reflexión o una pregunta. Desde que se analizan los factores de riesgo de recidiva local y se analizan los factores de riesgo de recaída sistémica, cuando uno tiene un riesgo de recaída sistémica toma una conducta diferente, quimioterapia o hormonoterapia. Sin embargo, salvo el componente intraductal extensivo o el margen, desde hace 20 años se analizan y se conocen los factores de recidiva local y sin embargo, ante la presencia de los mismos, seguimos haciendo el mismo tratamiento. Es decir, el hecho de que la mujer sea joven hace que no le evite una cirugía conservadora. Si tiene un grado histológico alto, hago igual cirugía conservadora. Si tiene una invasión linfovascular, hago también cirugía conservadora. Entonces yo me pregunto, qué objeto tiene si analizamos y sabemos cuáles son los factores de riesgo de recidiva y no vamos a cambiar la conducta, si vale la pena seguir insistiendo en el análisis de estos factores.

**Dr. Núñez De Pierro:** En primer lugar, que existan factores de predicción para que la tasa de recidiva sea más alta, en ninguno de los subgrupos (obviamente el análisis tendría que ser mucho más extenso), lo descalifica como estrategia alternativa de tratamiento o de elección primaria del tratamiento, porque siempre la relación de

pacientes finalmente beneficiadas es sustantivamente superior. Así que tener elementos que dicen esta paciente probablemente va a andar peor que esta otra, no la descalifica para ser sometida a cirugía conservadora; esto tiene que quedar claro. El segundo tema, es que respecto a si por qué lo seguimos analizando. Porque tiene mucha importancia para la estrategia global de tratamiento. El tratamiento del cáncer de mama no es ni cirugía ni radioterapia ni tratamiento sistémico, sino la integración de todos. Creo que del conocimiento de todas estas predicciones es que (y ojalá se ratifiquen las expectativas de que vamos a tener predicciones muchísimo mejores en cuanto a que serán mucho más personalizadas, no ya de criterio estadístico) no son imprescindibles para elaborar esa madeja global, ese paquete global con lo cual entendemos ayuda a la enferma. De todas maneras uno puede compartir las dudas del Dr. Dávalos de decir: si yo tengo ahora delante una paciente que arroja todos estos elementos negativos, ¿la rescato o no la rescato? Porque permítanme observar que esta no es una decisión que uno pueda tomar a priori, sino retrospectivo, cuando ya tengo todo en la mano, ¿la rescato o no la rescato? Tendría para ello que poder responder ¿esta paciente tiene más chance de recidiva? Nuestros números no alcanzan para predecir qué tipo de recidiva. Si tiene el más común de los tipos de recidiva, no debía haberla rescatado porque no va a impactar en su sobrevida, ¿por qué? Porque la recidiva más común es la glandular pura tardía.

**Dr. Allemand:** Quiero comentar dos cosas. Una con respecto a la pregunta del Dr. Levy. Pero puntualmente analizamos las 130 pacientes desde el punto de vista de una variable, que era la demora entre el tratamiento quirúrgico y el comienzo de la radioterapia, que es una de las cosas que se discute cómo puede influir en la tasa de recaídas. En ese grupo no encontramos un sesgo dado por el tiempo de la demora del tratamiento quirúrgico y el comienzo del tratamiento radiante, que en el hospital público es muy fre-

cuenta. En segundo lugar, respondiéndole a un comentario que hizo el Dr. Dávalos, más allá de que sabemos cuáles son los factores que influyen en las recaídas, etc., hay una tendencia en la literatura actual a un avance en el tema de la mastectomía y esto hay que leerlo con cautela, porque si creemos que la mastectomía cura más que la cirugía conservadora vamos a volver a Halsted. Entonces, yo creo que lo que dice acá

es esto: señores, la recaída local es un factor de pronóstico pero no es un factor de pronóstico tan serio que impacte en la sobrevivencia de una manera que implique cambiar la conducta inicial. Por supuesto que si tuviéramos el diario de mañana, ninguna paciente sería sometida a cirugía conservadora y nuestra tasa de recidiva sería cero; porque a esas 130 pacientes les hubiéramos hecho mastectomía.