

RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA MAMARIA: EL PROBLEMA DE LOS MÁRGENES

*Héctor D. Vuoto** MAAC, Gabriela B. Candás** MAAC, Juan Luis Uriburu** MAAC, Juan A.M. Isetta**, Lucas Cogorno**, Ana S. Frejido*, Alejandra M. García** y Oscar L. Bernabó*** MAAC*

DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, HOSPITAL BRITÁNICO DE BUENOS AIRES

RESUMEN

Introducción: El tratamiento conservador, seguido de radioterapia en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales es la terapéutica estándar en la actualidad. La incidencia de recidiva local (RL) varía entre 4.1 y 18%.

Objetivo: Evaluar los márgenes quirúrgicos como factor de riesgo de RL luego del tratamiento conservador en las pacientes operadas en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires, y analizar el impacto en la supervivencia global.

Material y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 830 pacientes operadas, entre enero de 1988 y diciembre de 2005, de las cuales recidivaron 87 (10.5%), con un tiempo medio de aparición de 71.9 meses y seguimiento promedio de 71.9 meses.

Resultados: El riesgo anual de RL fue 1.29%. Presentaron RL el 15.7% de las pacientes con márgenes resección ≤ 5 mm y el 7.4% de las pacientes con márgenes ≥ 6 mm. La supervivencia global a cinco años de las pacientes con RL fue 95.2%, a diez años 86.1% y a quince años 78.4%.

Conclusiones: Los márgenes quirúrgicos de resección ≤ 5 mm resultaron un factor de riesgo independiente para recidiva local. Las pacientes con RL presentaron menor sobrevida y mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia.

Palabras clave: recidiva local, tratamiento conservador, factores de riesgo

ABSTRACT

Introduction: Breast conserving surgery followed by radiation therapy in early stage breast cancer are the standard therapeutics at present. The incidence of local recurrence (LR) varies between 4,1 and 18 %.

Objective: To evaluate the resection margins as LR risk factor following breast conserving treatment in patients undergoing surgery at the Breast Diseases Division of the British Hospital and to analyze the impact on overall survival.

Material and Methods: 830 patients operated on between January 1988 and December 2005; 87 developing recurrences after a median time of 71,9 months were analyzed retrospectively.

Results: The LR annual risk was 1,29 %. We observed LR in 15,7% in patients which resection margins were ≤ 5 mm and 7,4% when resection margins were ≥ 6 mm. The five year overall survival rate in LR patients was 95,2%, at ten years 86,1% and at fifteen years 78,4%.

Conclusions: Margins ≤ 5 mm are an independent risk factor for local recurrence. LR patients presented less survival chances and higher risk of developing distant metastasis.

Key words: local relapse, conservative treatment, risk factors

Rev. Argent. Cirug., 2012; 103 (4-5-6): 53-61

* Becario del Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires.

** Médico de Planta del Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires.

*** Jefe del Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires.

Recibido el 17 de Mayo de 2012

Aceptado el 07 de Agosto de 2012

INTRODUCCIÓN

El tratamiento conservador, seguido de radioterapia en pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama es la terapéutica estándar en la actualidad^{1, 7}.

La incidencia de recidiva local (RL) luego de cirugía conservadora en las distintas series publicadas, tanto nacionales como internacionales varía entre un 4.1 y 18%^{8, 14}.

Distintos parámetros han sido analizados, por diferentes autores, para establecer los factores relacionados con RL, por ej.: edad, tamaño tumoral, tipo histológico, grado nuclear e histológico, estado ganglionar, receptores hormonales, márgenes, invasión linfo-vascular, etc.

Actualmente el tratamiento estándar de la RL luego de cirugía conservadora es la mastectomía, la cual provee un control locorregional en el 90% de las pacientes¹⁵. Sin embargo, en pacientes seleccionadas, algunos autores consideran factible la retumorectomía¹⁶.

La RL luego de cirugía conservadora es considerada como factor predictivo de metástasis a distancia en numerosas publicaciones^{13, 17, 19}.

El impacto en la supervivencia es objeto de discusión; si bien la mayoría de los autores encuentran que las pacientes con RL luego de cirugía conservadora tendrían peor pronóstico, otros no hallan diferencias estadísticamente significativas^{20, 22}.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es evaluar los márgenes quirúrgicos como factor relacionado con el aumento del riesgo de recidiva local, luego del tratamiento conservador, en las pacientes con cáncer de mama y evaluar el impacto en la supervivencia global.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1988 y diciembre de 2005, fueron tratadas 2374 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, en las cuales se efectuó cirugía conservadora en 1353 pacientes (57%).

Se excluyeron 523 pacientes por los siguientes motivos: haber sido operadas en otra institución, aquellas que no completaron el tratamiento radiante, pacientes perdidas durante

el seguimiento, pacientes con tumores mayores de 5 cm y pacientes con metástasis a distancia de inicio. Quedaron para el análisis retrospectivo 830 casos, de acuerdo a la base de datos que el servicio posee para el registro de las pacientes.

Las cirugías fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico y consistieron en la cuadrantectomía con evaluación del estado axilar en los carcinomas infiltrantes, ya sea mediante vaciamiento axilar o biopsia de ganglio centinela de acuerdo a la época en que se realizó el tratamiento, seguido de radioterapia sobre el volumen total de la mama preservada (promedio 5040 cGy) y boost (1620 cGy).

El seguimiento promedio fue de 105.2 meses con un rango de 21-325 meses.

Definimos como recidiva local, de acuerdo a Bernardello⁸, a cualquier forma de nueva manifestación de la enfermedad en la mama homolateral sea cual fuere el intervalo libre, el lugar propiamente dicho o el tejido afectado (piel o glándula mamaria).

El tratamiento adyuvante se realizó de acuerdo a las características de presentación de los tumores, acorde con la época en que se efectuaron los diagnósticos.

El seguimiento clínico se realizó en forma trimestral, los dos primeros años, y luego en forma semestral, con mamografía y ecografía anual.

Para el análisis se dividió a las pacientes en dos grupos, con y sin recidiva local. Se diagnosticó RL en 87 pacientes (10.5%). En la Tabla 1 se describen las características de las mismas.

El diagnóstico de la RL fue, en 47 pacientes (54%) por presentar un nódulo palpable mientras que en 40 pacientes (46%) las lesiones fueron no palpables.

Los carcinomas ductales in situ que recidivaron (18 pacientes), lo hicieron como tumores in situ en 4 pacientes (22.2%) y como infiltrantes en 14 (77.8%). Los carcinomas infiltrantes que recidivaron (69 pacientes), lo hicieron como tumores in-situ en 7 casos (10.1%) y como carcinomas infiltrantes en 62 (89.9%).

Las 87 pacientes con RL recibieron tratamientos diversos: 79 fueron intervenidas quirúrgicamente: 92.4% (73 pacientes) mastectomía y 7.6% (6 pacientes) re-tumorectomía, por deseo de la paciente. El resto de las 8 pacientes: 4 no fueron operadas y recibieron tratamiento sistémico (quimio u hormonoterapia); no se cuenta con los datos de 4 pacientes. De las pacientes con RL 20.7% (18 pacientes) recibió tratamiento

quimioterápico y el 6.9% (6 pacientes) recibió radioterapia.

Se evaluó específicamente: edad, estatus menopáusico, tipo histológico, grado histológico, nuclear y mitótico, compromiso axilar, invasión linfovascular (ILV), componente intraductal extenso (CIE), márgenes de resección,

Edad años		No presentaron RL	Presentaron RL	Valor P
(rango)		54.2 (r: 25 - 95)	50.5 (r: 30 - 71)	0.0017 (S)
Status Menopáusico	Pre - menopausia	292 (86.4%)	46 (13.6%)	0.015 (S)
	Post - menopausia	451 (91.7%)	41 (8.3%)	
Receptores Estrógenos	Positivo	438 (89.9%)	49 (10.1%)	0.83 (NS)
	Negativo	134 (89.3%)	16 (10.7%)	
	Desconocido	193		
Receptores Progesterona	Positivo	325 (88.6%)	42 (11.4%)	0.20 (NS)
	Negativo	193 (91.9%)	17 (8.1%)	
	Desconocido	253		
Her 2 neu	Positivo	45 (95.7%)	2 (4.3%)	0.43 (NS)
	Negativo	96 (92.3%)	8 (7.7%)	
	Desconocido	679		
ILV	Presente	103 (90.4%)	11 (9.6%)	0.75(NS)
	Ausente	640 (89.4%)	76 (10.6%)	
GH	1	104 (86.7%)	16 (13.3%)	0.28 (NS)
	2	272 (90.7%)	28 (9.3%)	
	3	204 (91.9%)	18 (8.1%)	
GN	1	132 (89.2%)	16 (10.8%)	0.80(NS)
	2	361 (90.5%)	38 (9.5%)	
	3	138 (91.4%)	13 (8.6%)	
GM	1	315 (90%)	35 (10%)	0.40(NS)
	2	212 (89.5%)	25 (10.5%)	
	3	58 (95.1%)	3 (4.9%)	
CIE	Presente	58 (92.1%)	5 (7.9%)	0.49(NS)
	Ausente	685 (89.3%)	82 (10.7%)	
Tamaño	Tis	92 (83.6%)	18 (16.4%)	0.04 (S)
	T1	511 (91.3%)	49 (8.7%)	
	T2	130 (87.8%)	18 (12.2%)	
Compromiso axilar	N0	497 (89.4%)	59 (10.6%)	0.31 (NS)
	N1	110 (90.2%)	12 (9.8%)	
	N2	36 (97.3%)	1 (2.7%)	
	N3	10 (100%)	0 (0%)	

TABLA 1
Descripción de los grupos analizados

ILV: invasión linfo-vascular, GH: grado histológico, GN: grado nuclear, GM: grado mitótico, CIE: componente intraductal extenso, S: significativo, NS: no significativo, NE: no evaluado.

pTNM, receptores hormonales, Her2 Neu, aparición de metástasis y supervivencia global.

La estadificación tumoral se realizó de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC/ UICC 6ª versión año 2003.

Los márgenes de resección fueron evaluados en milímetros (mm) y se los dividió en cinco grupos para su análisis: menores o iguales a 1 milímetro, entre 2 y 5 mm, entre 6 y 9 mm, mayores o iguales a 10 mm y desconocidos (grupo de pacientes en las cuales se informan márgenes libres, pero no se especifica en mm).

Se calculó supervivencia global a los 5, 10 y 15 años en pacientes con y sin recidiva local luego del tratamiento conservador de cáncer de mama, considerando el tiempo desde la cirugía hasta la muerte o hasta el último control disponible.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Intercooled Stata 8.0. Para comparar variables cuantitativas se utilizó el test de Student o la prueba de los rangos de Wilcoxon, según correspondía. Para comparar proporciones se utilizó el test de chi cuadrado (Pearson). Se graficaron tiempos de supervivencia y se calcularon probabilidades con la técnica de Kaplan-Meier. Se informan intervalos de confianza (IC) para el 95%. Para comparar curvas se utilizó la prueba de Logrank. Para identificar variables relacionadas con mortalidad o recidiva se utilizó Análisis Proporcional de Cox. En todos los casos se consideró una $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

En la serie de 830 pacientes con cáncer de mama en las que se realizó tratamiento conservador, recidivaron 87 pacientes (10.5%), con un tiempo medio de aparición de 71.9 meses (rango: 12 – 251 meses). La incidencia anual de RL fue de 1.29% y el riesgo acumulado a 15 años de 18.9% (IC 95% 15.1-26.1), Gráfico 1.

El tiempo de aparición de la RL (Tabla 2), evidenció que el 13.8% (12 pacientes) recidivó antes de los 24 meses. El 35.6% (31 pacientes) entre 25 y 59 meses y el 50.6% (44 pacientes) después de los 60 meses.

El 75.9% (66 casos) de las recidivas locales fue en el mismo cuadrante que el tumor original.

Analizando la edad como factor de riesgo de RL (Tabla 3), encontramos que el punto de corte fue de 55 años, presentando dos veces

más riesgo las pacientes menores de esta edad (OR= 2.08).

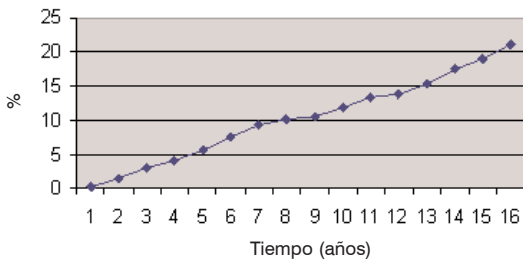


GRÁFICO 1
Riesgo de recidiva local por año

Tiempo aparición RL	n	%
≤ 24 meses	12	13.8
25 a 59 meses	31	35.6
≥ 60 meses	44	50.6
Total	87	100

TABLA 2
Tiempo de aparición de la recidiva local

N: Número de pacientes

Edad	N	RL	
		N	%
≤ 55 años	477	63	13.2
≥ 56 años	353	24	6.8
Total	830	87	10.5
p= 0.003 (S). OR= 2.08 (IC95%: 1.27-3.41)			

TABLA 3
Edad como factor de riesgo de recidiva local

S: Significativo, N: Número de pacientes

Entre las pacientes menores de 55 años recidivó el 13.2%; mientras que de las pacientes mayores de 56 años recidivó el 6.8% (p= 0.003).

La edad promedio de las pacientes en el grupo que recidivó fue 50.2 años (rango: 30-71 años) versus 54.2 años (rango: 25-95 años) en el grupo sin recidiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= 0.0017).

El status menopáusico de la paciente al momento del diagnóstico, resultó un factor de riesgo para RL. Recidivaron 13.6% de las pacientes premenopáusicas y 8.3% de las pacientes post-menopáusicas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= 0.015), Tabla 1.

Al evaluar el carcinoma in situ (Tis) encontramos que un 16.4% recidivaron, contra un 8.7% de los carcinomas infiltrantes T1 y el 12.2% de los T2, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= 0.04). Al analizar de manera

independiente los carcinomas infiltrantes de acuerdo al tamaño tumoral T1 y T2, la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa (p= 0.26).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de RL de acuerdo al subtipo histológico (Tabla 4), grado histológico, mitótico ni nuclear, CIE, ILV, Receptores hormonales, Her2neu ni compromiso axilar (Tabla 1).

Tipo histológico	Sin RL		RL	
	N	%	N	%
DINF	504	67.8	57	65.6
LINF	90	12.1	6	6.9
CDIS	86	11.6	17	19.5
Otros in-situ	6	0.8	1	1.1
Otros Infiltrantes	57	7.7	6	6.9
TOTAL	743	100	87	100

TABLA 4

Recidiva local de acuerdo al subtipo histológico

DINF:carcinoma ductal infiltrante, LINF:carcinoma lobulillar infiltrante, CDIS: carcinoma ductal in situ

Para la evaluación de los márgenes de resección quirúrgica (Tabla 5) se excluyeron las 209 pacientes con márgenes desconocidos (25.2%).

Márgenes	Sin RL		RL	
	N	%	N	%
≤ 1 mm	42	84	8	16
2 - 5 mm	79	87.8	11	12.2
6 - 9 mm	31	96.9	1	3.1
≥ 10 mm	417	92.9	32	7.1
Chi2 para tendencia valor p = 0.02 (S)				

TABLA 5

Márgenes de resección en pacientes con y sin recidiva local

S: significativo, n: número de pacientes

Entre las pacientes con márgenes ≤ a 1mm recidivaron 8 (16%), entre 2 y 5 mm recidivaron 11 pacientes (12.2%), entre 6 y 9 mm recidivó una paciente (3.1%) y por último, en el grupo con márgenes ≥ a 10 mm recidivaron 32 pacientes (7.1%). Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (p= 0.02), siendo el punto de corte para mayor riesgo de RL de 5 mm.

Al analizar independientemente los carcino-

mas infiltrantes, los márgenes de resección no resultaron estadísticamente significativos ($p=0.19$; tabla 6). Entre las pacientes con márgenes $\leq 6\text{mm}$ recidivaron 12 (9.9%); en aquellas con márgenes de 6 mm o más, recidivaron 26 pacientes (6.1%). En el grupo de carcinomas in-situ (Tabla 7), entre las pacientes con márgenes $\leq 5\text{mm}$ recidivaron 7 (36.8%); en aquellas con márgenes $\geq 6\text{mm}$, recidivaron 7 pacientes (13.2%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.05$).

Márgenes	Sin RL		RL	
	N	%	N	%
$\leq 1\text{ mm}$	34	89.5	4	10.5
2 - 5 mm	75	90.4	8	9.6
6 - 9 mm	28	96.5	1	3.5
$\geq 10\text{ mm}$	374	93.7	25	6.3

Chi2 para tendencia valor $p = 0.19$ (NS)

TABLA 6

Carcinomas Infiltrantes. Márgenes de resección en pacientes con y sin RL

NS: no significativo, N: número de pacientes.

Márgenes	Sin RL		RL	
	N	%	N	%
$\leq 1\text{ mm}$	8	66.7	4	33.3
2 - 5 mm	4	57.1	3	42.9
6 - 9 mm	3	100	0	0
$\geq 10\text{ mm}$	43	86	7	14

Chi2 para tendencia valor $p = 0.05$ (S)

TABLA 7

Carcinomas in-situ. Márgenes de resección en pacientes con y sin recidiva local

S: significativo, N: número de pacientes.

En el grupo de pacientes con RL, 19 casos (21.8%) desarrollaron metástasis a distancia mientras que en el grupo que no recidivó sólo un 6.9% (51 pacientes) metastatizó, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.0001$ (Tabla 8).

Recidiva Local	Sin Metástasis		Con metástasis	
	N	%	N	%
NO	692	93.1	51	6.9
SI	68	78.2	19	21.8

valor $p < 0.0001$ (S)

TABLA 8

Metástasis a distancia.

S: significativo, N: número de pacientes.

Al analizar independientemente a los carcinomas infiltrantes que presentaron RL, 18 casos (26.1%) desarrollaron metástasis a distancia, mientras que en aquellas que no recidivaron, sólo un 7.5% (49 pacientes) metastatizó; siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.001$ (Tabla 9).

Recidiva Local	Sin Metástasis		Con metástasis	
	N	%	N	%
NO	602	92.5	49	7.5
SI	51	73.9	18	26.1

valor $p < 0.001$ (S)

TABLA 9

Metástasis a distancia en carcinomas infiltrantes.

S: significativo, n: número de pacientes.

Sin embargo, en el grupo de pacientes con carcinomas in-situ no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa, siendo el riesgo de 5.6% vs. 2.2% en el grupo con y sin RL respectivamente ($p = 0.42$), Tabla 10.

Recidiva Local	Sin Metástasis		Con metástasis	
	N	%	N	%
NO	90	97.8	2	2.2
SI	17	94.4	1	5.6

valor $p = 0.42$ (NS)

TABLA 10

Metástasis a distancia en carcinomas in-situ

NS: no significativo, N: número de pacientes.

El tiempo promedio de aparición de las metástasis fue de 67.3 meses (rango: 11-210 meses).

Se evaluaron las curvas de Kaplan Meier para supervivencia global (Gráfico 2), encontrando que aquellas pacientes con RL tuvieron menor sobrevida ($p=0.0046$). La supervivencia global de las pacientes con RL, a 5 años fue de 95.2%, a diez años de 86.1% y a quince años de 78.4%,

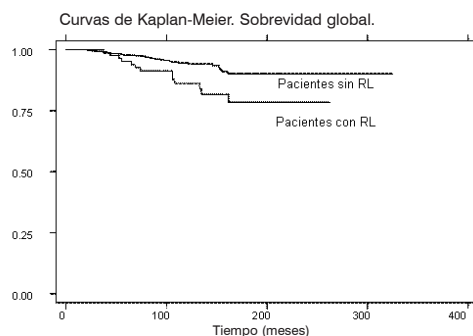


GRÁFICO 2

Supervivencia global de pacientes con y sin recidiva local

mientras que en las pacientes sin RL fue 97.9%, 94.6% y 90.1% respectivamente.

Se analizó la supervivencia global en aquellas pacientes que recidivaron antes y después de los dos años, presentando menor supervivencia aquellas que recidivaron antes de dicho periodo. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa de acuerdo al método de Logrank Test con una $p < 0.0001$ (Gráfico 3).

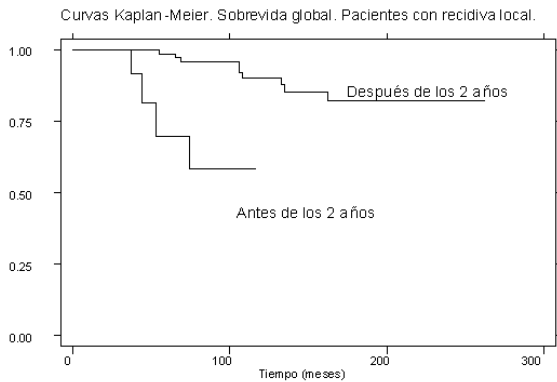


GRÁFICO 3
Supervivencia global de pacientes con RL antes y después de los dos años

Se realizó el análisis multivariado de Cox procurando establecer algunos de los factores analizados como variable de riesgo independiente de RL, Tabla 11.

Variable	HR	IC 95%	p
Margen ≤ 5mm	2.4	1.4-4.3	0.003
Edad ≤ 55 años	2.3	1.3-4.3	0.007

TABLA 11
Análisis multivariado de Cox

DISCUSIÓN

La cirugía conservadora (entendida por cuadrantectomía con intervención axilar más radioterapia) es el tratamiento estándar en la actualidad, desde las primeras publicaciones del grupo de Veronesi en Milán y Fisher en Estados Unidos, para el carcinoma invasor de mama^{4, 5, 7}.

La incidencia de RL de acuerdo a las distintas series (Tabla 12) oscila entre un 4.1 a 18%^{8, 14, 23, 24}, lo que representa un 1 a 2% anual^{19, 25}, en concordancia con nuestros hallazgos.

El tiempo medio de aparición de la recidiva, según los diferentes autores, se encuentra dentro de los dos primeros años de seguimiento, en el 80-90% de los casos^{26, 27}. En nuestra serie las

RL se presentaron en 12 pacientes (13.8%) antes de los dos años; entre los dos y los cinco años en 31 casos (35.6%) y después de los 5 años en 44 pacientes (50.6 %).

Autor	Año	N	Seguimiento (años)	RL (%)
Mc Lean et al. ²⁸	1988	165	10	6.6
Gori et al. ²⁹	1988	78	10	7.5
Kurtz et al. ³⁰	1990	1593	10	11
Arrighi et al. ³¹	1991	385	10.5	8.5
Bernardello et al. ⁹	1993	128	5.4	11.7
Clark et al. ³²	1996	416	10	15
Freedman et al. ³³	1999	968	10	7
Peterson et al. ²¹	1999	518	8	8
Liljegren et al. ³⁴	1999	187	10	9
Touboul et al. ¹³	1999	417	5	6
Park et al. ¹²	2000	533	8	7
Smith et al. ³⁵	2000	1152	10	5
Veronesi (Milan III) ³⁶	2001	294	10	6
Fisher et al. ³⁷	2002	567	20	14
Huang et al. ²⁴	2002	139	7	10.4
Nuñez De Pierro et al. ³⁸	2003	1306	6.3	10
Nottage et al. ¹⁴	2006	1540	12	6.4
Anderson Stewart et al. ³⁹	2009	3799	12	9
Hospital Británico	2011	830	8.8	10.5

TABLA 12
Incidencia de recidiva local de acuerdo a las distintas series publicadas.
N: número de pacientes. Modificado de Kunos⁴⁰.

Los factores de riesgo para RL resultan motivo de controversia aún en la actualidad. Han sido publicadas numerosas series analizando diversas variables relacionadas con las características de la paciente, biología tumoral y técnica quirúrgica. Sin embargo, no se ha logrado establecer un consenso sobre los mismos, por lo que sigue siendo tema de discusión.

Las variables analizadas como posibles causas de aumento de RL por la mayoría de los autores son: edad al momento del diagnóstico, estatus menopáusico, tamaño tumoral, componente intraductal extenso (CIE), invasión linfocascular (ILV), estado de los márgenes, entre otras^{15, 41, 44}.

Los márgenes inadecuados pueden aumentar el riesgo de RL y una resección excesiva puede condicionar el resultado estético. Sin embargo, no existe un consenso que determine cuáles deben ser los márgenes de resección

adecuados. Esto se ve reflejado en los numerosos trabajos de cirugía conservadora donde los criterios no son uniformes para definir márgenes libres, cercanos o negativos.

Varios autores aceptan como márgenes libres, aquella lesión que no contacta con la tinta china^{45,46}. Otros autores como Freedman, Kunos y Smitt^{33, 40, 47} afirman que las pacientes con márgenes mayores a 2 mm tienen menos RL.

Morrow^{2, 48, 49} y Peterson²¹ discriminan los márgenes de los carcinomas infiltrantes y de los in situ, encontrando que para los primeros el tumor no debe estar en contacto y para los in situ el margen debe ser de 2 mm. En nuestra serie encontramos que el punto de corte (para riesgo de recidiva) para los carcinomas in situ es de 5 mm y para los carcinomas infiltrantes las diferencias no son estadísticamente significativas.

En concordancia con los hallazgos del estudio publicado por el grupo del Hospital Fernández de Buenos Aires³⁸, encontramos que las pacientes con márgenes de resección menores de 5 mm presentaron mayor tasa de RL, cuando no se discriminan los carcinomas in situ de los infiltrantes.

Nuestros hallazgos en concordancia con Komoike¹⁸, Fisher⁴⁶ y numerosos autores^{13, 19, 50} mostraron que el riesgo de metástasis a distancia en las pacientes con RL es mayor, comparado con aquellas pacientes que no recidivaron.

El NSABP B-04 y B-0646 concluye que aquellas pacientes con RL tienen un riesgo 3.41 veces mayor de desarrollar metástasis a distancia; y que el factor pronóstico más importante es el tiempo de aparición de la recidiva.

Varios estudios evaluaron el efecto en la supervivencia de las pacientes con recidiva local luego de tratamiento conservador.

En concordancia con Nottage¹⁴, Courdj⁵¹, Anderson³⁹ y Nuñez de Pierro³⁸, mostraron que la recurrencia temprana, antes de los dos años, está asociada a una menor tasa de supervivencia.

En conclusión el riesgo anual de recidiva local fue de 1.29%. Son factores de riesgo independiente para RL: los márgenes de resección \leq a 5 mm y la edad \leq a 55 años. Las pacientes con RL presentaron menor supervivencia y mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia, especialmente aquellas que recidivaron antes de los dos años.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Marina Khoury por la realización del análisis estadístico del presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institutes of Health (NIH). *Consensus development conference statement: treatment of early stage breast cancer*. JAMA 1991; 265:391-394.
2. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. *Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS)*. CA Cancer J Clin 2002; 52:258-276.
3. Whinchester DP, Cox JD: *Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma*. CA Cancer J Clin 1998; 48: 83- 107.
4. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. *Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17*. J Clin Oncol 1998; 16:441-52.
5. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M et al. *Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results*. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 1085-1089.
6. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. *Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy*. Ann Surg 1990; 211: 250-259.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, et al. *Twenty-years follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. N Engl J Med 2002; 347:1227-32.
8. Bernardello E., Margossian J., Müller Perrier G. y col. *Recidivas locorregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama*. Rev. Argent. Cirug. 1993; 64:150-154.
9. Mamounas E, *Ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy: Is it time to take the bull by the horns?* J Clin Oncol 2001; 19:3798-3800.
10. Solin L, Fowble B, Martz K, et al. *Definitive irradiation for early stage breast cancer. The University of Pennsylvania experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 235- 242.
11. Amalric R, Santamaria F, Robert F, et al. *Conservative therapy of operable breast cancer. Results at 5, 10, and 15 years in 2216 consecutive cases*. In: Harris JR, Hellmans S, Silen W, eds. *Conservative management of breast cancer*. J B Lippincott y Co. Philadelphia 1983; pp.15-21.

12. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. *Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy on local recurrence.* J Clin Oncol 2000; 18:1668-1675.
13. Touboul E, Buffat K, Belkacemi Y, et al. *Local recurrences and distant metastases after a breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 25-38.
14. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, et al. *Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumor recurrence and its impact on disease specific survival of women with node-negative breast cancer a prospective cohort study.* Breast Cancer Research 2006; 8(4): R44.
15. Freedmann GM, Fawle B. *Local recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery and radiation.* Oncology 2000; 14:1561-1581.
16. Salvadori B, Marubini E, Miceri R, Andreola S, et al. *Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery.* Br J Surg 1999;86: 84-87.
17. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu, et al. *Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06.* Cancer. 2001; 91: 1979 -1987.
18. Komoike Yoshifumi, Futoshi Akiyama, Yuichi Iino, Tadashi Ikeda, Sadako Akashi-Tanaka, Shozo Ohsumi, Mikihiro Kusama, Muneaki Sano, et al. *Ipsilateral Breast tumor Recurrence (IBTR) after breast Conserving treatment for early breast cancer.* Cancer 2006; 106: 35-41.
19. Veronesi U, Marubini E, et al. *Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: Partly independent events.* J Natl Cancer Inst 1995; 87:19-27.
20. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, et al. *Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy.* Cancer 2003; 97: 926-933.
21. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. *Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:1029-35.
22. Yoshida T., Takei H., Korosumi M. et al. *True recurrences and new primary tumors have different clinical features in invasive breast cancer patients with ipsilateral breast tumor relapse after breast-conserving treatment.* The Breast Journal, 2010; 16(2): 127-133.
23. Kurtz J, Jacquemier J, et al. *Conservation Therapy for Breast Cancers Other Than Infiltrating Ductal Carcinoma.* Cancer 1989;63: 1630- 1635.
24. Huang Eugene, Thomas A. Buchholz, et al. *Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology.* Cancer 2002; 95:2059-67.
25. Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. *Ten-year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:269-277.
26. Sarria J. A., Irico G, Franco G.F. *Propuesta terapéutica conservadora de la recidiva local por carcinoma mamario.* Revista Argentina de Mastología 2007; 26(91): 130-142.
27. Vicini FA, Sestin L, Huang R, et al. *Does local recurrence affect the rate of distant metastasis and survival in patients with early-stage breast conserving therapy?* Cancer 2003; 97: 910-19.
28. Mc Lean L, Santillán F. *Cirugía limitada en cáncer de mama.* Rev Argent Cirug, 1988;54: 167.
29. Gori J, Castaño R, Dominguez J, Puga A, Medici R. *Resultados a 10 años del tratamiento conservador del cáncer de mama.* Rev Argent Mast, 1991;10: 286-298.
30. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, et al. *The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:87-93.
31. Arrighi A, Lamatina J. C, Guixa H.G, Lorusso C, Orti R. *Tatamiento conservador encancer de mama estadio I y II. Experiencia de 10 años de trabajo.* Rev. Argent Mast.1991;10: 75-80.
32. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. *Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update.* Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst 1996; 88:1659-64.
33. Freedmann 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.
34. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. *10-year results after sector resection with or without post-operative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial.* J Clin Oncol 1999;17:2326-33.
35. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. *True recurrence vs. New primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history prognoses, and therapeutic management.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 1281-89.
36. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. *Radiotherapy after Breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial.* Ann Oncol 2001;12:997-1003.
37. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.* N Engl J Med 2002; 12:997-1003.
38. Núñez De Pierro A., Allemand D., Agejas G. *Tratamiento conservador del cáncer de mama. Evaluación de los resultados en 1306 casos.*

- Experiencia del grupo de trabajo del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires. Rev Arg Mastol* 2004;23(78):69-93.
39. Anderson S, Wapnir I, 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; 27:2466-2473.
 40. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al. *Breast Conservation Surgery Achieving >2mm Tumor-Free Margins Results in Decreased Local-Regional Recurrence Rates.* The Breast Journal. 2006;12(1): 28-36.
 41. Solin LJ, Foubler BL, Schultz DJ, Goodman RL. *The significance of the pathologic margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21: 279-87.
 42. Borger J, Kemperman H, Hart A, Perterse H, Van Dongen J, Bartelink H. *Risk factors in breast conserving therapy.* J Clin Oncol 1994;12: 653-60.
 43. Holland R, Connolly JL, et al. *The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast.* J Clin Oncol 1990; 8:113-8.
 44. Botteri E, Bagnard V, Veronis U, et al. *Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery.* Ann Oncol 2010 21: 723-728.
 45. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. *Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy on local recurrence.* J Clin Oncol 2000; 18:1668-1675.
 46. Fisher B, Anderson, Fisher ER, et al. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy.* Lancet 1991; 338:327 - 331.
 47. Smitt M, Nowels K, Carlson R, Jeffrey S. *Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. I. J. Radiation Oncology* 2003; 57(4): 979-985.
 48. Morrow M. *Los márgenes adecuados en la cuadrantectomía.* Rev Arg Mastol 2009;28 (100): 240-250.
 49. Dune C, Barke J, Morrow M, Kell M. *Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma in situ.* J Clin Oncol 2009;27: 1615-1620.
 50. Haffty GC, Fischer D, Beinfield M, Mc khann C. *Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21:293-298.
 51. Courdi A, Languiller R, Fero J, et al. *Early vs late local recurrence after conservative treatment of breast carcinoma.* Oncology 2006, 71:361-8.