

Recidiva local en cirugía conservadora en el cáncer de mama

Dres. José Luis Rodríguez Iglesias, Celso Silva, Raúl Laviña, Fernando Delgado, Carlos Presa, Andrés Salom, Sandra Alonso, Julio C. Carzoglio

Resumen

Objetivos: estudiar el rol de la edad, el tamaño tumoral, la colonización ganglionar axilar, el carcinoma ductal "in situ", el "índice histológico" y los márgenes de resección, en la ocurrencia de la recidiva locorregional luego de terapéutica conservadora mamaria. **Material y método:** Se reportan 156 pacientes con cáncer mamario en estadios I y II, tratadas con terapéutica conservadora mamaria, entre 1987 y 1995. Se comparó la ocurrencia o no de recidiva locorregional para cada una de las variables, mediante tablas de tabulación cruzada, chi cuadrado y test de Fisher.

Resultados: el porcentaje de recidivas locorregionales fue 13,4% (21/156). En pacientes con carcinoma ductal "in situ" mayor de 25% ocurrieron 40,7% de recidivas (11/27) versus 7,7% (10/129) en pacientes con menos de 25% ($p < 0,00001$, $RR = 8,18$). En cinco pacientes menores de 35 años ocurrieron dos recidivas, en 34 pacientes entre 36–49 años, ocho recidivas (22,8%) y en 117 pacientes de 50 o más años, 11 recidivas (9,3%), ($p < 0,001$). En pacientes con T1, hubo 8,3% de recidivas (8/96) vs 21,7% (13/60) con T2 ($p < 0,03$, $RR = 3,04$). Con margen de resección menores de 1 mm, hubo 25% de

recidivas, descendiendo a 10,5% cuando el margen fue mayor de 1 mm ($p < 0,03$, $R = 2,8$).

En tumores indiferenciados, con "índice histológico" de seis o más, hubo 18,6% recidivas, en comparación con los más diferenciados con un índice de tres a cinco, con 5,9% de recidivas ($p < 0,03$, $RR = 3,65$). No hubo diferencias estadísticamente significativas, considerando el estado de colonización ganglionar axilar.

Conclusiones: edades tempranas, carcinoma ductal "in situ" extensivo, T mayor de 2 cm, "índice histológico" de seis o más, y márgenes de resección exiguos, se asociaron con incremento significativo de recidivas locorregionales. Se sugiere que para disminuir el fallo locorregional en terapéutica conservadora mamaria, deben tenerse en cuenta estas características clásicas, sobre todo en nuestros países en desarrollo, sin acceso rutinariamente a factores más costosos y sofisticados.

Palabras clave: Neoplasmas de la mama
Mastectomía segmental
Recurrencia local de neoplasma
Factores de riesgo

Summary

Material and methods: 156 breast cancer patients treated by conservative surgery and radiotherapy in the period 1987–1995 are reported, with special interest in local

recurrence, in the search of its predictive risk factors.

Results: overall locoregional recurrence is 13,4% (21/156). In the present of extensive intraductal component (E.I.C. +) local failure is detected in 40,7% (11/27), to be compare with 7,7% (10/129) in E.I.C. tumors ($p < 0,00001$, $RR=8,18$).

Recurrence presents in 22,8% patients under 50 years old versus 9,3% over 50 ($p < 0,01$). T1 lesions fail in 8,3% (8/96), T2 tumors in 21,7% (13/60) ($p < 0,03$, $RR=3,04$). Local failure is detected in 25% of patients with resecti n margins < 1 mm versus 10,5% when it was > 1 mm ($p < 0,03$, $RR=2,8$). Indifferentiated tumors recurrence is 18,6% versus 5,9% in well differentiated lesions ($p < 0,03$, $RR=3,65$). Axillary status has no impact in breast failure in the present serie.

Conclusions: E.I.C., age, T2 lesions, high hystological index and minimal resection margin predict local failure of breast conservative treatment and should impact in the surgical decisions, specially in underdevelopped countries with no access to more sophisticated pronostic factors.

Introducción

La aparición de recidiva locoregional en las pacientes con cáncer de mama tratadas en forma conservadora, si bien puede no determinar por su sola presencia disminución en la sobrevida (afirmación aún discutida), es un evento que además de ser un fracaso terapéutico, origina a la paciente y también a su cirujano una situación de angustia intensa, asistiendo a la reaparición de la enfermedad en el mismo sitio. Si bien Fisher ⁽¹⁾ piensa que la recidiva locoregional es nada más que un marcador de enfermedad metastásica ya presente, haciendo de ese modo irrelevante un mejor control locoregional, hay otros estudios que muestran un incremento en la sobrevida y en el intervalo libre de enfermedad metastásica, en pacientes que no presentan tal recidiva, como son los de Stotter ⁽²⁾ y Chauvet ⁽³⁾. Identificar variables pronósticas de recidiva permitiría un mejor control lo-

coregional, y según estos autores, influiría sobre la sobrevida y la aparición de metástasis.

La identificación de factores predictivos de posible recurrencia locoregional, podría tener entonces implicancias terapéuticas; primero, en las pacientes tratadas con mastectomía conservadora, la comprobación de factores que harían más probable la recurrencia locoregional, ya sea en el estudio extemporáneo o diferido, podrían inducir a modificar el plan terapéutico, convirtiéndola en mastectomía radical; dicho de otro modo, serían factores que permitirían identificar más seguramente cuáles pacientes en estadio temprano son apropiadas para un tratamiento quirúrgico conservador, sin exponerlas a un riesgo desmedido de recidiva.

En segundo lugar, en cuanto a si su presencia indicaría por sí sola la realización de tratamientos coadyuvantes, hasta el comienzo de la década del 90 la indicación fundamental de terapéutica coadyuvante fue la presencia de ganglios axilares metastásicos, por entender que los beneficios en ese grupo de enfermas superan los riesgos tóxicos de la terapia coadyuvante.

Han sido estudiados numerosos factores pronósticos de distinto tipo: epidemiológicos, clínicos, patológicos, hormonales, moleculares, genéticos, etcétera, habiéndose encontrado significación pronóstica en el grado nuclear ⁽⁴⁾, tipo tumoral ^(4,5) tamaño tumoral ⁽⁵⁻⁷⁾, edad, grado histológico ⁽⁶⁾ y otros factores no disponibles para estudio por lo menos en forma sistemática en nuestro medio en el momento del diseño del presente trabajo, como fracción fase S, ploidía, cathepsina D, receptores de estrógeno y progesterona, proteínas de respuesta al estrés, Her-2/neu ⁽⁶⁻⁹⁾. La mayoría de estos factores han sido estudiados en su vinculación con la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad.

El objetivo del presente estudio es tratar de determinar si dentro de las características clásicamente estudiadas como la edad, cualidades anatomopatológicas y margen de resección, existen variables con significación pronóstica de la recidiva locoregional. Las características analizadas son: la edad, el tamaño tumoral, el compromiso metastásico ganglionar axilar, el porcentaje de carcinoma ductal "in situ" en el tejido tumoral y en el tejido circundante, grado histológico, índice mitótico, grado nuclear, mar-

gen de resección, y su relación con la presencia o ausencia de recidiva locorregional.

Material y método

Hemos realizado un estudio retrospectivo de pacientes portadoras de cáncer de mama, efectuado el diagnóstico, terapéutica y seguimiento en la Unidad de Patología Mamaria de Casa de Galicia (UPAM).

El período de estudio abarcó desde enero de 1987 a enero de 1995.

Como el objetivo del estudio fue determinar la existencia o no de variables pronósticas de recidiva locorregional en mastectomías conservadoras, se incluyeron inicialmente todas aquellas pacientes que fueron tratadas mediante cirugía conservadora mamaria, más radioterapia posoperatoria y eventual coadyuvancia mediante quimio u hormonoterapia de acuerdo a criterios uniformes. Todas las pacientes fueron diagnosticadas y operadas por los mismos cirujanos. El mismo patólogo fue quien realizó todos los estudios extemporáneos o diferidos.

El tratamiento quirúrgico consistió en tumorectomía en aquellos tumores menores de 2 cm, y cuadrantectomía, para aquellos mayores de 2 cm. Como solamente se empleó biopsia extemporánea en aquellos casos de diagnóstico no certificados en el preoperatorio, el compromiso de los márgenes se conoció en la mayoría de las enfermas en el estudio anatomopatológico posoperatorio: sólo aquellas en las que se empleó biopsia extemporánea y esta mostró un margen exiguo (1 mm o menos), fueron sometidas a rerresección en el mismo acto quirúrgico inicial (siete enfermas). En estas enfermas rerreseccadas, el margen considerado para su análisis fue el obtenido luego de la nueva resección. Ninguna paciente fue sometida a rerresección diferida por margen exiguo, considerando nuestro grupo oncológico que ese margen exiguo sería oncológicamente esterilizado por la radioterapia posoperatoria.

En cuanto al vaciamiento axilar, en todos los casos se intentó un vaciamiento de los tres niveles, siendo el promedio de ganglios estudiados de 15.

La radioterapia fue realizada a todas las pa-

cientes en el mismo lugar, e iniciada en todas dentro de los dos meses de la cirugía: se aplicó radioterapia de la mama en dosis de 5.000 rads y un boost adicional de 2.000 en el lecho tumoral; se aplicó radioterapia a la axila exclusivamente cuando existía rotura de la cápsula ganglionar o conglomerados ganglionares; la terapéutica coadyuvante química u hormonal, fue decidida por el mismo equipo oncológico. En ninguna paciente se realizó neoadyuvancia, pues nuestro grupo considera dicha terapéutica apropiada para el cáncer mamario localmente avanzado. En ningún caso luego de la neoadyuvancia realizamos cirugía mamaria conservadora.

1) Al inicio del período, se confeccionó un protocolo de estudio consignando los siguientes datos: identificación, registro general de la historia clínica y del Servicio de UPAM; edad; topografía tumoral (dividiendo la mama en cuadrantes); tamaño (medido en cm por el patólogo en la pieza de resección); tratamiento quirúrgico realizado (cuadrantectomía o tumorectomía y vaciamiento axilar de los tres niveles); tipo histológico; grado nuclear; índice mitótico y grado histológico; porcentaje de carcinoma ductal "in situ"; márgenes de resección medidos en mm por el patólogo en la pieza extemporánea por congelación si era aplicable y en el estudio patológico definitivo; ganglios axilares (número extirpado y estudiado); número de ganglios metastásicos (micro o macrometástasis); fechas del diagnóstico, del tratamiento quirúrgico, de la RÖT, de la coadyuvancia, de los controles posteriores y de la recidiva, de haberla; estadificación (estadio diagnóstico en base al TNM clinicopatológico); telecobaltoterapia (campos, dosis, fecha, realización completa o no, tipo).

Quimioterapia (dosis, fármacos, fecha de realización, y duración). Hormonoterapia (tipo, dosis, fecha, duración). Evolución: recaídas (fecha, topografía, locales, regionales, sistémicas). Tratamiento de las recaídas. Aparición del tumor contralateral. Seguimiento: fecha de último control, estado "vivo" o "fallecido". Pérdida de seguimiento.

De todas las enfermas tratadas en nuestra unidad con tratamiento quirúrgico conservador fueron excluidas aquellas enfermas que no alcanzaban a un tiempo de seguimiento mínimo

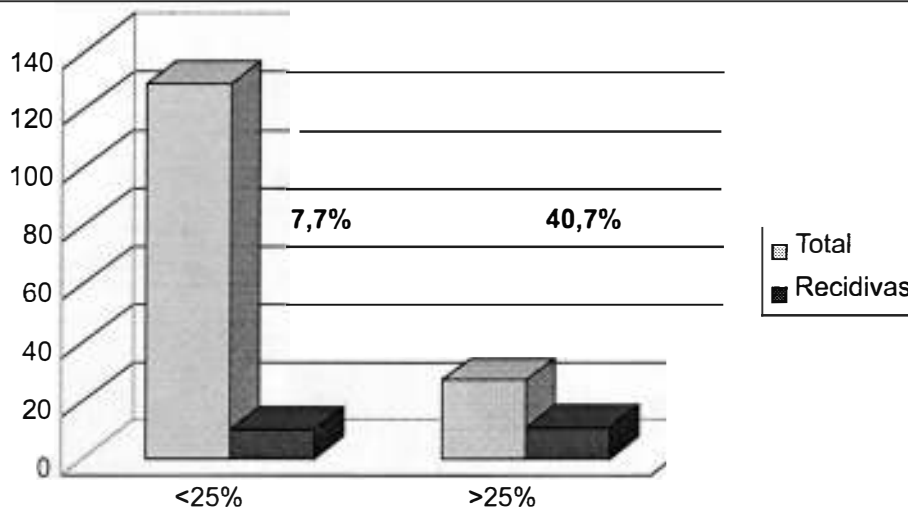


Figura 1. Porcentaje de carcinoma "in situ". $p < 0,00001$; $RR = 8,18$

de 24 meses, y todas aquellas que por cualquier razón, no hubieran completado el tratamiento indicado, en su triple aspecto de cirugía, radioterapia y coadyuvancia quimioterápica u hormonal si estuviera indicada. Esos fueron los únicos criterios de exclusión. Fueron incorporadas al estudio 156 pacientes.

2) Se realizó el análisis de las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, márgenes de resección, compromiso ganglionar, el porcentaje de carcinoma ductal in situ, índice histológico (confeccionado en base al grado nuclear, índice mitótico y grado histológico) y se analizó con respecto a las pacientes con o sin recaídas, estableciéndose para cada variable si esa diferencia encontrada fue estadísticamente significativa. Para el mismo se confeccionó una base de datos y se utilizaron, los siguientes "softwares": Fox, SPSS, EPICAL. Con dichos programas se realizaron tabulaciones cruzadas y se testó la significación estadística de las diferencias en cuanto a recidivas encontradas para cada variable, aceptándose un intervalo de confianza de 95% ($p < 0,05$). Se realizó en esta primera instancia un análisis separado de cada variable, dejando para una segunda instancia el análisis multivariado.

No se tomó en cuenta la enfermedad metastásica, así como tampoco la supervivencia de las enfermas, por no entrar dentro de los objetivos del estudio.

Resultados

Hubo 21 recidivas locorregionales (RLR) en 156 pacientes, lo que configura 13,4%.

De éstas, 19 recidivas fueron mamarias puras, dos axilares puras y tres mamarias y axilares.

85% de las RLR se presentaron dentro de los 36 primeros meses del inicio del tratamiento, cuatro en el primer año, cinco en el segundo año, nueve en el tercer año, uno en el cuarto año y dos en el quinto año, es decir 18 de 21, dentro de los 36 meses iniciales.

Componente de carcinoma ductal "in situ"

El componente de carcinoma ductal in situ se estratificó en dos grupos: 1) menor de 25% y 2) mayor de 25%, considerando en ambos grupos la presencia o no de recaída.

En 27 pacientes que presentaban un porcentaje de carcinoma ductal "in situ" mayor de 25% ocurrieron 11 recidivas, es decir 40,7%. Por el contrario, en 129 pacientes con un porcentaje de carcinoma ductal "in situ" menor de 25% ocurrieron 10 recidivas, es decir 7,7% (figura 1). Esta diferencia es altamente significativa, con un $p < 0,00001$ y con un $RR = 8,18$ para carcinoma "in situ" mayor de 25%. Este es el factor aisladamente considerado de mayor significación estadística.

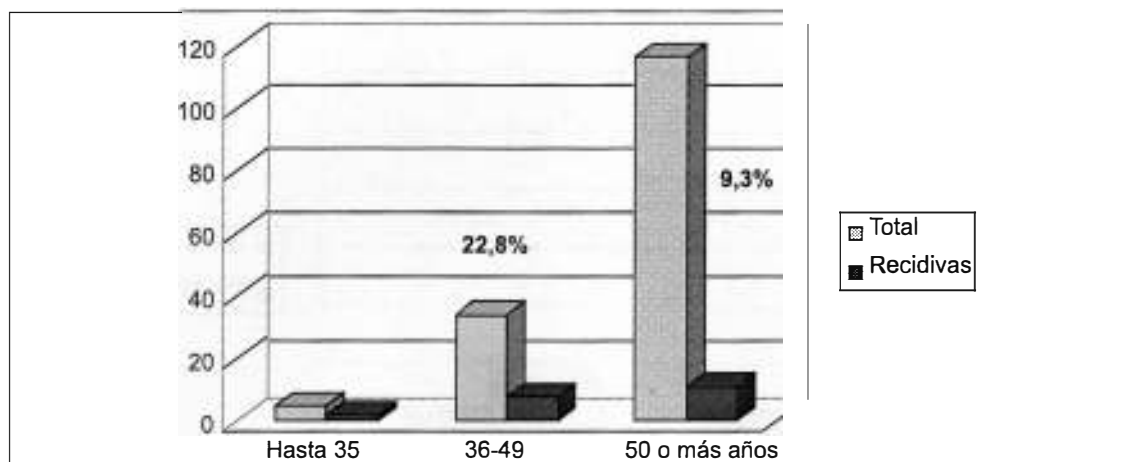


Figura 2. Edad. $p < 0,01$

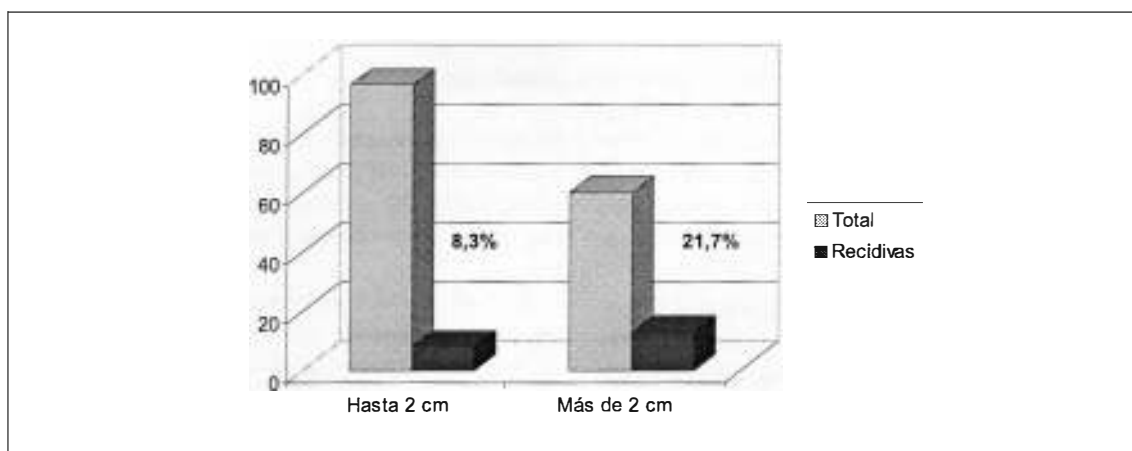


Figura 3. Tamaño tumoral. $p < 0,03$; RR=3,04

Edad al momento del diagnóstico

La población fue estratificada en tres grupos, 1) hasta 35 años, 2) 36 a 49 años, 3) de 50 o más años.

Cada uno de los grupos se confrontó con la ocurrencia o no de la recidiva locorregional. En el grupo de menores de 35 años, en un total de cinco enfermas, ocurrieron dos recidivas. En el grupo 36 a 49, de un total de 34 enfermas, ocurrieron ocho recidivas (22,8%). Por fin en el grupo de 50 o más años, integrado por 117 pacientes, ocurrieron 11 (9,3%) (figura 2).

Esta diferencia es estadísticamente significativa, con $p < 0,01$.

Tamaño del tumor primario

Se comparó la ocurrencia de recidiva en los T1, es decir hasta 20 mm, y en los T2, mayores de 20 mm. La medida utilizada en la comparación fue la anatomopatológica en la pieza de exéresis. De 96 pacientes que correspondían a un T1, ocho presentaron recidiva locorregional, es decir 8,3%. Correspondían a T2 60 pacientes, ocurriendo en ellas 13 recidivas locorregionales, es decir 21,7% (figura 3). Diferencia estadísticamente significativa, con $p < 0,03$. Y tener un tumor mayor de 2 cm significa un RR=3,04, con un intervalo de confianza para 95% de 1,17-7,86.

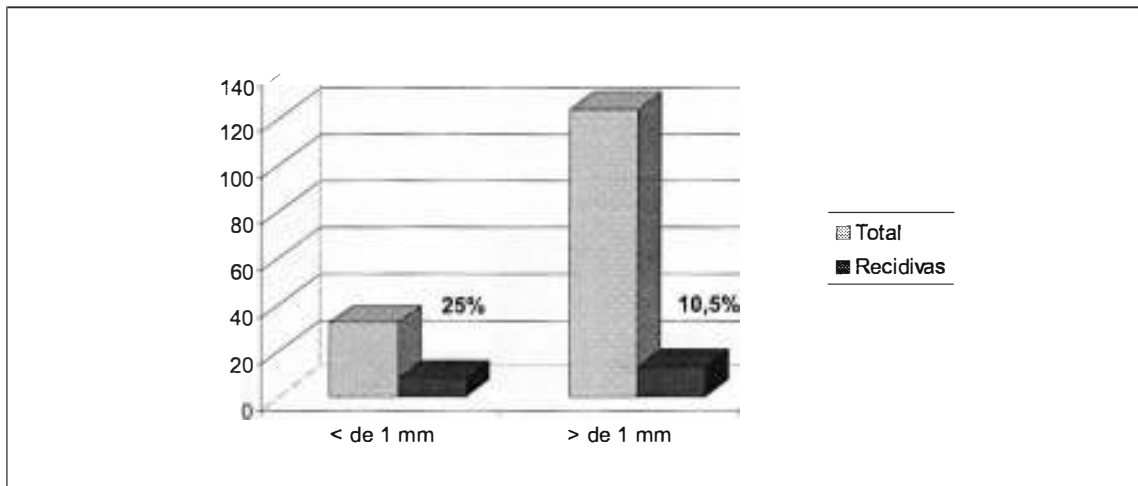


Figura 4. Margen de resección. $p < 0,03$; RR=2,8

Compromiso neoplásico de los márgenes de resección

En cuanto a los márgenes de resección, en 17 enfermas se comprobó que pasaban por el tumor, con cuatro recidivas: en 15 fue de 1 mm con cuatro recidivas, y en 124 el margen fue de más de 1 mm, con 13 recidivas. Para la comparación se consideró en un primer grupo aquellas enfermas con un margen de hasta 1 mm, correspondiendo a 32 pacientes, con ocho recidivas, representando 25% de recidivas en dicho grupo; y en un segundo grupo aquellas cuyo margen fue mayor de 1 mm, correspondiendo a 124 enfermas, con 13 recidivas, lo que representa 10,5%, porcentaje francamente menor de recidivas (figura 4). Se determinó que es una diferencia estadísticamente significativa, con un $p < 0,03$, y un RR=2,8, con un intervalo de confianza para 95% de 1,06–7,62.

Colonización ganglionar

Comprobamos en 104 pacientes ausencia de colonización ganglionar metastásica axilar, es decir N0, con 14 recidivas, los que corresponden a 13,4%. Al grupo N1, hasta tres ganglios metastasiados, correspondían 36 pacientes, con seis recidivas, representando 16,6%; y más de tres ganglios metastasiados, 16 pacientes, con una recidiva, es decir 6,2% (figura 5). Comparando los N0 con los N1 el presente trabajo muestra 14

recidivas locorregionales en 104 pacientes N0, es decir 13,4% contra siete recidivas en 52 pacientes N1, también 13,4%, o sea porcentajes idénticos (figura 6); es decir que en nuestra experiencia, la presencia o ausencia de colonización cancerosa ganglionar axilar no influye en la aparición de RLR. Tampoco existen diferencias significativas, si se compara, cuando existen menos de tres ganglios colonizados en quienes ocurrieron 14,3% de recidivas locorregionales, con el grupo que posee más de tres ganglios colonizados, en quienes ocurrieron 6,2% de recidivas. Si bien es muy conocido que la colonización ganglionar ha sido claramente reportada como importante factor pronóstico, lo es para la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad; según los resultados del presente trabajo no lo sería para la aparición o no de recidiva locorregional.

Índice histológico

Para el análisis de las variables histológicas clásicas, se confeccionó un "índice histológico" en base al índice mitótico, el grado nuclear y el grado histológico: estas características patológicas, son informadas por nuestro patólogo en tres grados: 1, 2 o 3, grados crecientes de indiferenciación o "gravedad histológica", siendo los de índice mitótico (IM) 1, los de nueve mitosis por campo, IM 2 de 10 a 19 mitosis por campo e IM 3, 20 o más mitosis por campo. El grado nuclear varía de uno a tres siendo el uno el que tiene pocas alteraciones nucleares, y el tres, el que

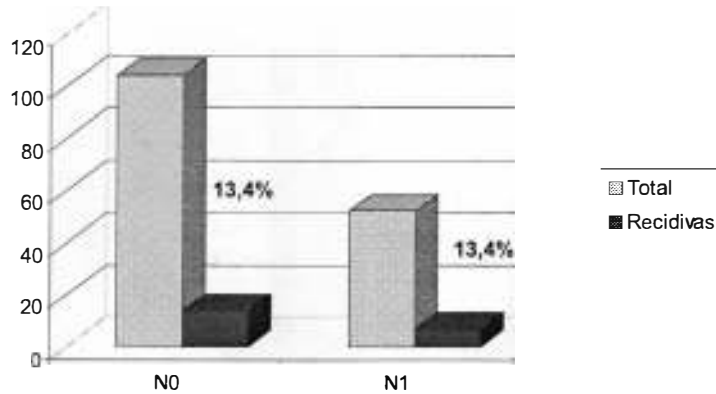


Figura 5. Ganglios axilares

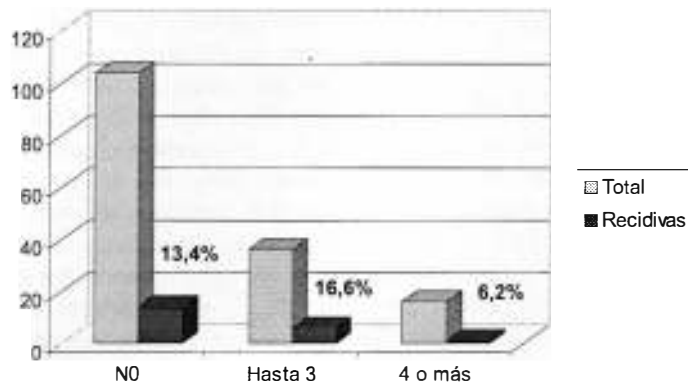


Figura 6. Ganglios axilares

tiene las máximas alteraciones. Y el grado histológico es numerado de acuerdo a la gradación de Bloom Richardson. El "índice histológico" surge de la suma de las tres variables, dando los tumores con mayor número de mitosis, mayores alteraciones nucleares y mayor grado histológico, los resultados más altos, con un máximo de nueve, y los mejor diferenciados, un mínimo de tres. Para su análisis se separaron las pacientes en dos grupos, uno, con índice histológico hasta cinco, y el otro con seis o más, confrontando ambos grupos con la ocurrencia o no de la recidiva. En el primer grupo de hasta cinco de índice histológico, tuvieron recidiva locorregional un porcentaje de 5,9% (4 en 68), mientras que en el grupo de seis o más, las recidivas fueron 18,6%. (16 en 86)

(figura 7). Esta diferencia es estadísticamente significativa, con un $p < 0,03$. Significa además un $RR = 3,65$, con intervalo de confianza para 95% de 1,16–11,51.

Mortalidad

Durante el seguimiento mencionado fallecieron 10 pacientes, es decir 6,4%. De ellas, solamente dos fallecieron antes de los dos años del tratamiento inicial, a los siete meses una por metástasis óseas y hepáticas y a los nueve meses la otra por metástasis encefálicas, ambas sin recidiva locorregional. De las ocho restantes, cinco tenían recidiva locorregional.

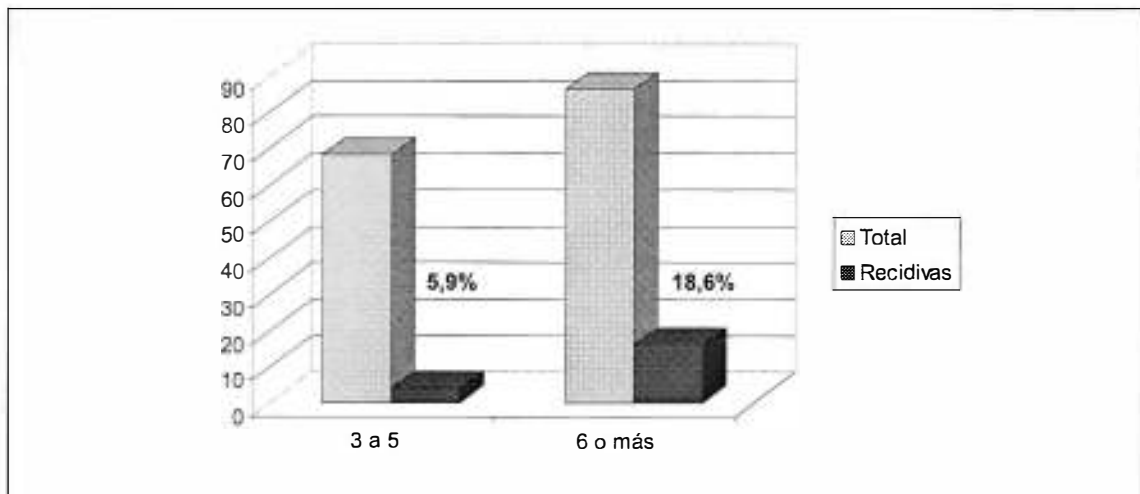


Figura 7. Índice histológico. $p < 0,03$, $RR = 3,65$

Discusión

En cuanto al período de seguimiento mínimo de 24 meses, creemos que es correcto a los efectos de los objetivos propuestos: ya desde la década del 50 en adelante, se ha comunicado que de 60 a 80% de las recidivas ocurren en los primeros dos años de la mastectomía⁽¹⁰⁻¹²⁾. Esto ha sido confirmado en trabajos más recientes como el Saphner⁽¹³⁾, que comprueba que el pico de ocurrencia de la recurrencia es en el intervalo comprendido hasta los dos años. En el presente trabajo, si bien el pico de ocurrencia de la recidiva locorregional se presentó en el intervalo del segundo al tercer año, y 90% de ellas hasta los 36 meses (18 en 21), 91% (142 de nuestras pacientes) tienen un seguimiento mayor a 36 meses.

En cuanto a lo adecuado de la resección quirúrgica, nuestro grupo oncológico consideró que márgenes exiguos de tejido mamario sano, comprobados luego de la exéresis, no indicaban una resección diferida, ya que podían ser tratados en forma adecuada mediante la radioterapia con un "boost", sobre la zona de resección. Sin embargo, creemos que los resultados del presente estudio no permiten soportar tal consideración. Como vimos, aquellas exéresis cuyo margen libre de tejido tumoral fue de 1 mm o menos, recidivaron en un porcentaje de 25%, mientras que las que tuvieron un margen libre mayor de 1 mm, recidivaron en 10,4%. Y

esta diferencia es como vimos estadísticamente significativa. Estos resultados concuerdan con los del trabajo de Renton y colaboradores⁽¹⁴⁾, quienes comprueban que la recurrencia local está estrictamente relacionada al margen libre de tejido tumoral, y que cuando histológicamente la resección fue incompleta, a pesar de la radioterapia, el porcentaje de recidiva local fue de 17%. Su conclusión, que hacemos nuestra, es que la radioterapia no puede compensar una cirugía inadecuada. En el mismo sentido apuntan otros reportes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Creemos que una cirugía inadecuada es una de las principales razones de nuestro alto porcentaje de recidivas (13,4%).

En cuanto a la edad como factor pronóstico ha sido controversial su interpretación. Hibberd⁽¹⁸⁾, estudiando más de 2.000 pacientes, comprobó un mejor pronóstico en las pacientes de 20 a 34 años que en las de 55 a 64 años, sobre todo considerando la sobrevida. Anderson⁽¹⁹⁾, comparando pacientes de 30 años o menos con series publicadas de pacientes de mayor edad, concluye que el pronóstico es similar en ambos grupos etarios, pero siempre poniendo el énfasis en la sobrevida. Veronesi⁽²⁰⁾, analizando los resultados del tratamiento de 1.973 pacientes, comprueba que las pacientes menores de 45 años tuvieron mucho más alta incidencia de recurrencia local, evento que es mucho menos frecuente en las pacientes mayores de 55 años. El presente trabajo también muestra un número significati-

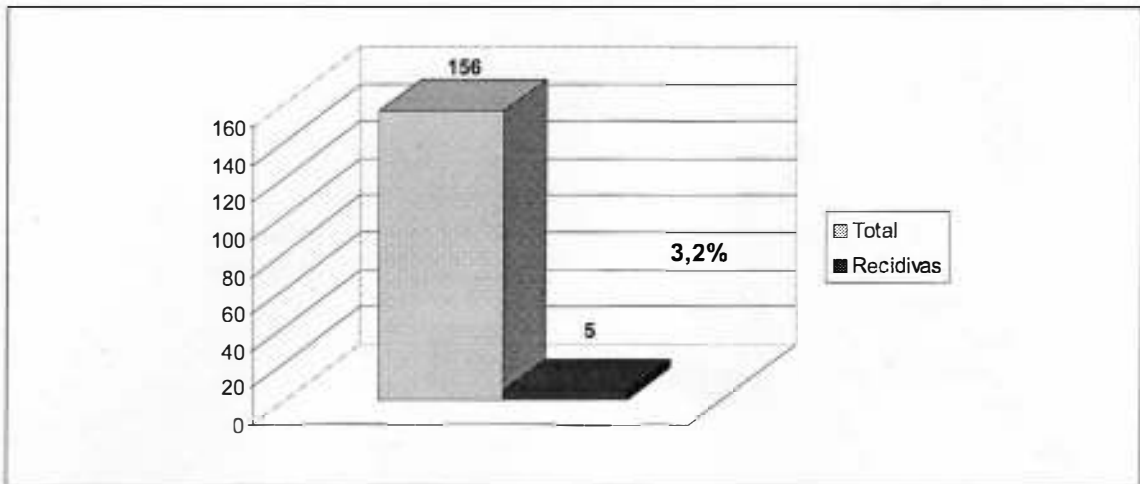


Figura 8. Recidivas axilares

vamente mayor de recidivas locorregionales en las pacientes de menor edad, con dos en cinco menores de 35 años, 22,8% en el grupo 36 a 49 años, y 9,3% en las de 50 y más años ($p < 0,01$).

Concordantes con estos resultados son también los de Leborgne en nuestro medio⁽²¹⁾, con tasa actuarial a 10 años libre de recurrencia local de 64% por debajo de los 40 años, y 88% por encima de los 40 años ($p < 0,0001$). Otros reportes también consideran a las edades tempranas como un factor pronóstico adverso para la ocurrencia de recidiva locorregional⁽²²⁻²⁴⁾.

En cuanto al compromiso ganglionar de la axila, no se encontró que en las pacientes con colonización ganglionar axilar ocurra con mayor frecuencia la recidiva locorregional: así en las pacientes N0 y en las N1, comprobamos el mismo porcentaje de recidivas, que correspondió a 13,4%. Tampoco se encontró que la presencia de más de tres ganglios metastasiados favoreciera la aparición de recidiva, sino que por el contrario, ésta ocurrió en un porcentaje menor, 6,4% aproximadamente en la mitad del porcentaje de recidivas ocurridas en las pacientes sin colonización ganglionar axilar. Si bien ha sido ampliamente demostrada y corroborada la importancia de la colonización ganglionar axilar, como factor pronóstico de primera importancia, lo ha sido sobre todo para la sobrevida y la aparición de metástasis: el objetivo de este trabajo fue investigar su importancia como factor pronóstico para la recidiva locorregional.

Los resultados del mismo sugieren que la aparición de recidiva locorregional sería independiente del estado ganglionar axilar. Desde este punto de vista hay que tomar en cuenta, en primer lugar, que a todas las pacientes incluidas en este estudio se les realizó vaciamiento ganglionar axilar, y en segundo lugar, que en todas el objetivo fue obtener un vaciamiento lo más completo posible de los tres niveles. Dicho de otro modo, este intento de lograr el mejor control regional axilar por medios quirúrgicos podría explicar por qué en nuestras enfermas la recidiva locorregional es independiente de la colonización ganglionar. Es así que de las recidivas locorregionales, solamente cinco fueron axilares, lo que representa 3,2% del fallo axilar (figura 8); estos resultados, concordantes además con los de otros autores⁽²⁵⁾, que comunican tasas de fallo axilar de 0 a 2% con disecciones axilares oncológicas, nos hacen plantear que en nuestra experiencia, con la disección axilar con criterio oncológico, de los tres niveles, se logra un excelente control de la región axilar, con muy bajo índice de recidivas.

En cuanto a la presencia de carcinoma "in situ" en el tejido tumoral y el tejido circundante, ya ha sido demostrado por otros autores su importancia como predictor de recidiva locorregional⁽²⁶⁻²⁸⁾. Leborgne⁽²¹⁾ en nuestro medio también demostró una diferencia altamente significativa entre quienes tenían un componente extensivo intraductal, con 23% de recidivas loco-

regionales, y aquellas que no lo tenían, con 8% de recidivas. Sin embargo otros autores no han comprobado esta relación⁽²⁹⁾.

En el presente trabajo se encontró que las pacientes que tienen más de 25% de carcinoma ductal "in situ" en el tejido tumoral o el tejido circundante o ambos, recurren localmente en un porcentaje de 40,7% (11 en 27), mientras que las que tienen menos de 25% recurren sólo en 7,7% (10 en 129). Este fue el factor que, en nuestra experiencia, resultó de mayor significación estadística con un $p < 0,00001$ y un $RR = 8,18$, para las mayores de 25%, es decir un riesgo de recidiva locorregional ocho veces mayor.

Ha sido demostrado reiteradas veces una sensible disminución de la sobrevida, en relación inversa al tamaño tumoral^(30,31) así como también que a mayor tamaño, mayor frecuencia de metástasis axilares y menor sobrevida⁽³²⁾. Sin embargo, el tema se vuelve más controversial si se considera la relación entre el tamaño sobre todo T1 versus T2 y las recidivas locorregionales. Hay estudios que comprueban un mayor peso de recidiva locorregional en los tumores mayores de 2 cm tratados por lumpectomía y vaciamiento axilar más radioterapia⁽²²⁾. Otros trabajos no muestran diferencias en las recidivas locorregionales vinculadas al tamaño tumoral entre T1 y T2⁽¹⁶⁾. Nosotros comprobamos mayor riesgo de recidivas en los tumores mayores de 2 cm (21,7%, 13 en 60), comparados con los tumores menores de 2 cm con un porcentaje de recidivas de 8,3% (8 en 96), diferencia estadísticamente significativa. Otros reportes obtuvieron similares resultados⁽¹⁵⁾. Estos resultados hacen surgir la cuestión de si los T2, son tan apropiados para la realización de cirugía conservadora como los T1.

Ha sido reportada la importancia del grado histológico⁽⁶⁾ como factor pronóstico, así como también del grado nuclear^(4,33), siendo aquellos tumores con características histológicas de mayor agresividad, aquellos menos diferenciados, los que tendrían un riesgo más elevado de recidiva local.

El "índice histológico", construido como ya hemos dicho, brinda una idea aproximada del conjunto de los tres factores mencionados, índice mitótico, grado nuclear y grado histológi-

co; agrupados de esa forma, de acuerdo a los resultados del presente trabajo, en las pacientes que tenían un índice de seis o más.

En resumen, creemos que para mejorar los resultados en la cirugía conservadora de mama se debe hacer una cuidadosa selección de las pacientes, teniendo en cuenta no sólo el tamaño tumoral, sino otros factores clásicamente estudiados como edad, grado histológico, índice mitótico, grado nuclear, pero sobre todo, porcentaje de carcinoma ductal "in situ", y obtener estrictamente márgenes de sección oncológicamente adecuados. Además, un vaciamiento axilar lo más completo posible logra un excelente control de la enfermedad axilar, con muy bajos índices de recidivas. Creemos que en países como el nuestro, en que por razones económicas probablemente el estudio de factores sofisticados como los genéticos y moleculares no sea disponible por muchos años, es importante tener en cuenta factores clásicos como los mencionados en este estudio, a la hora de la selección de nuestras pacientes para someterlas al tratamiento conservador del cáncer de mama.

Bibliografía

1. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N et al. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327-31.
2. Stotter A, Atkinson EN, Fairston BA, McNeese et al. Survival following locorregional recurrence after breast conservation therapy for cancer. *Ann Surg* 1989; 212(2): 166-72.
3. Chauvet B, Reunaud-Bougnoix A, Calais G, Panel N, Lansac J et al. Prognostic significance of breast relapse after conservative treatment in node-negative early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1125-30.
4. Fisher E, Redmond C, and others for the National Surgical Adjuvant Breast Project. Systemic Therapy in Node-Negative Patients; Updated findings from NSABP clinical trials. *JNCI Monographs* 1992; 11: 105-6.
5. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Survival and prognostic factors in node-negative breast cancer: results of long term follow studies. *JNCI Monographs* 1992; 11: 159-62.
6. Mouridsen HT, Andersen J, Andersen KW, Axelsson C, Blichert-Toft M et al. Classical prognostic factors in node-negative breast cancer: the DBCG experience. *JNCI Monographs* 1992; 11: 163-6.
7. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, Chamnes GC, Radvin PM, Clark GM. Treatment decisions in axillary node-negative breast cancer patients *JNCI Monographs* 1992; 11: 172-80.

8. **Dressler LG, Eudey L, Gray R, Tormey DC, Mc Guire WL, Gilchrist KW, et al.** Prognostic potential of DNA flow cytometry measurements in node-negative breast cancer patients: preliminary analysis of an intergroup study (INT-0076). *JNCI Monographs* 1992; 11: 167-72.
9. **Harris AL, Nicholson S, Sainsbury R, Wright C, Farndon J.** Epidermal growth factor receptor and other oncogenes as prognostic markers. *JNCI Monographs* 1992;11: 181-7.
10. **Demaree EW.** Local recurrence following surgery for cancer of the breast. *Ann Surg* 1951; 134: 863-7.
11. **Pawlias KT, Dockerty MB, Ellis FH.** Late local recurrent carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1958; 148: 192-7.
12. **Zimmerman KW, Montague E, Fletcher GH.** Frequency, anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer. *Cancer* 1966; 19: 67-74.
13. **Saphner T, Tormey DC, Gray R.** Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1966; 14: 10, 2738-46.
14. **Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R.** The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(1): 17-22.
15. **Sibbering DM, Galea MH, Morgan DA, Elston CW, Ellis IO, Robertson Jf et al.** Safe selection criteria for breast conservation without radical excision in primary operable invasive breast cancer. *Eur J Cancer* 1995, 31A: (13-14): 2191-5.
16. **Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, Benhamou E, Bretel JJ, Pellae-Cosset B et al.** Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institute Gustave Roussy 1970-1982) IGR Breast Cancer Group. *Cancer* 1995; 76(11): 2260-5.
17. **Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR et al.** Ten-years results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75(9): 2328-36.
18. **Hibberd AD, Harwood LJ, Wells JE.** Long term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. *Br Med J* 1983, 286: 1777-9.
19. **Anderson BO, Senie RT, Vetto JT, Wong GY, McCormick B, Borgen PI.** Improved survival in young women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995; 2(5): 407-15.
20. **Veronessi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M et al.** Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1.973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A (10): 1574-9.
21. **Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, Doldan R, Zubizarreta E.** Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4): 765-75.
22. **Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McColloch P 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(22): 1659-64.
23. **McCready DR, Hanna W, Kahn H, Chapman JA, Wall J, Fish EB et al.** *Ann Surg Oncol* 1966; 3(4): 358-66.
24. **Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tuibiana N, Martin PM et al.** Age as prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1955; 62(2): 137-44.
25. **Moore MP, Kinne DW.** Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. *Important Adv Oncol* 1996; 245-50.
26. **Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ, Cady B, Love S, Osteen RT et al.** The use of pathologic features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. *Ann Surg* 1985; 201: 164-9.
27. **Recht A, Silver B, Schmitt S, Connolly J, Hellman S, Harris JR.** Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1271-6.
28. **Page DL, Johnson JE.** Controversies in the local management of invasive and non-invasive breast cancer. *Cancer Lett* 1995; 90(1): 91-6.
29. **Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, Fontaine F, Travagli JP et al.** Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 137-45.
30. **Fisher B, Slack NH, Bross IDJ.** Cancer of the breast. Size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1071.
31. **Quiet CA, Rerguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S.** Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995; 13(5): 1144-51.
32. **American College of Surgeons Commission on Cancer.** Final report on long term patient care evaluation study for carcinoma of the female breast. *ACS Bulletin* 1979; 1-42.
33. **Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Huttler RV.** Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1 a,b N0 M0). *Cancer* 1995; 76(11): 2266-74.