

F. C. Schmitt

Factores pronósticos en el cáncer de mama tratado mediante cirugía conservadora

Prognostic factors in breast cancer treated by conservative surgery

SUMMARY

The purpose of this paper is to review the prognostic factors that were associated with local recurrence in breast cancer treated by conservative surgery, emphasizing on the search of informations which may prove useful to help clinicians and surgeons to select the most appropriate marker for specific situations to evaluate the risk of relapse and the use of complementary therapy. Young age (less than 35 years), extensive intraductal component, multicentricity and extensive margin involvement should be considered as high risk-factors for local recurrence in breast conservative surgery.

Instituto de Patología e Imunologia
Molecular da Universidade do Porto.
IPATIMUT. Oporto (Portugal).

Correspondencia:
Fernando Carlos Schmitt.
Ipatimup.
Rua Roberto Frias, s/n.
4200 Oporto (Portugal).

Palabras clave

Tratamiento conservador, Recidiva local, Factores pronósticos, Cáncer de mama.

Key words

Breast conservation, Local recurrence, Prognostic factors, Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El pronóstico es una parte esencial de la práctica médica. Su importancia ha crecido rápidamente en el manejo de las enfermedades tumorales, especialmente en el cáncer de mama que constituye la malignidad más frecuente entre las mujeres en el mundo occidental y la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres europeas.¹ Uno de los rasgos más destacables y todavía pobremente entendidos de esta enfermedad es la variabilidad de su comportamiento biológico. La identificación de factores predictivos de recidiva o de supervivencia en pacientes con cáncer de mama podría mejorar la selección de la terapia y guiar las investigaciones adicionales en las cuestiones biológicas básicas relativas a tales tumores.

Hasta hace poco los factores pronósticos fueron usados después de la mastectomía para identificar a los pacientes apropiados para tratamiento adyuvante y para estimar la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.¹ En los últimos años el trata-

miento del cáncer de mama ha cambiado considerablemente. Mientras que una mastectomía radical o modificada fue usada como tratamiento estándar, parece ahora claro que en los casos apropiados el tratamiento conservador de la mama consigue índices de supervivencia a largo plazo equivalentes.^{2,3} Recientemente algunos estudios han mostrado que la mayoría de los cirujanos tratan hoy el cáncer de mama tanto mediante cirugía conservadora como para ofrecer a la paciente la elección de conservación o mastectomía.^{4,5} Sin embargo, la recurrencia en la mama tratada (recidiva local) ocurre e incluso sólo afectando a una minoría de enfermas; es causa de considerable angustia.² Por otra parte, enfermas que han desarrollado un tumor mamario en la mama ipsilateral después de la cirugía conservadora dentro de los 4 años del diagnóstico original desarrollaron metástasis a distancia más frecuentemente.⁶ De este modo es necesario un análisis continuado de los factores que predisponen a la recurrencia.

TABLA 1
INDICES DE RECURRENCIA EN CÁNCER DE MAMA TRATADO POR CIRUGÍA CONSERVADORA

Estudio	Menos de 5 años (%)	5-10 años (%)	Más de 10 años (%)	Radioterapia
Dewar et al. ²		5	8	Con
García et al. ⁵		9,15		Con
Renton et al. ⁷		13		Con
		35		Sin
Veronesi et al. ⁸	0,3			Con
	8,8			Sin
Schmitt et al. ⁹	16			Sin
Wilson et al. ¹⁰		12		Con
Rigon et al. ¹¹	4,8			Con
Rambert et al. ¹²		8		Con
Mansfield et al. ¹³		7	15	Con

El propósito de este trabajo es revisar los factores pronósticos que están asociados con recurrencia en el cáncer de mama tratado por cirugía conservadora.

ÍNDICES DE RECIDIVA EN EL CÁNCER DE MAMA TRATADO POR CIRUGÍA CONSERVADORA

En la tabla 1 se resumen los índices de recurrencia para el cáncer de mama tratado por cirugía conservadora en diferentes series. Podemos comprobar que los índices de recidiva son considerablemente diferentes según se halla utilizado o no radioterapia. Estudios comparativos tales como los publicados por Renton et al.⁷ y Veronesi et al.⁸ han mostrado que la radioterapia local reduce de forma significativa el riesgo de recidiva local en las mujeres tratadas mediante cirugía conservadora. Además, el estudio de Schnitt et al.⁹ demostró claramente que incluso en un grupo muy selectivo de pacientes con cáncer de mama es estadio precoz y signos de buen pronóstico (tumores unicéntricos, de tipos ductal infiltrante T1, mucinosos o carcinoma tubular sin componente intraductal amplio, márgenes libres y ganglios linfáticos axilares negativos) tenían un considerable riesgo de recidiva local si se trataba exclusivamente mediante excisión amplia. Estos hallazgos apoyan los criterios utilizados por algunos autores de que la mayoría de los factores de selección que hacen a las enfermas no idóneas para la cirugía conservadora tienen que ver con su incapacidad para recibir radioterapia.³

FACTORES PRONOSTICOS EN CIRUGIA CONSERVADORA DE LA MAMA

Un factor pronóstico podría ser definido como aquel que en el momento del diagnóstico (o cirugía) es capaz de proporcionar alguna información sobre la evolución del tumor. El factor pronóstico debe estar relacionado con algunas características biológicas implicadas en la transformación celular o en el crecimiento tumoral y la progresión y/o en el desarrollo de la cascada metastásica. Los factores pronósticos deben diferenciarse de los factores predictivos. Los factores predictivos son cualquier factor capaz de proporcionar información útil para seleccionar aquellos pacientes que podrían responder a un terapéutica específica. Los receptores hormonales son el prototipo de factor predictivo.

En los pacientes con cáncer de mama tratado por cirugía conservadora los factores pronósticos deben ser utilizados para proporcionar una estimación del riesgo de recidiva. Aunque no puede asegurarse a ninguna enferma en concreto que carece de riesgo de recurrencia, la mayoría de las mujeres serán curadas mediante tratamiento locorregional. Un factor pronóstico ideal es aquel que ha demostrado tener un valor predictivo independiente y significativo en ensayos clínicos. Adicionalmente, los test para el marcador deben ser factibles, reproducibles, ampliamente asequibles y con calidad controlada. Los resultados de los test deben ser fácilmente interpretables por los clínicos y tener implicaciones terapéuticas.

Los factores pronósticos usados en la cirugía conservadora podrían ser divididos en aquellos relacionados con la enferma, con el tumor y con factores extrínsecos:

- *Relacionados con la enferma:* edad.
- *Relacionados con el tumor:* tamaño, tipo y grado histológico, multicentricidad, componente intraductal amplio, expresión del c-erbB2, otros factores biológicos (?).
- *Extrínsecos:* márgenes, tipo de cirugía y uso de tratamiento adyuvante.

Factores pronósticos relacionados con la enferma

Edad

Hay algunas evidencias en la literatura de que la edad influye en los índices de recidiva en el cáncer

TABLA 2
**ÍNDICES DE RECURRENCIA EN RELACIÓN
 CON LA EDAD EN EL CÁNCER DE MAMA TRATADO
 MEDIANTE CIRUGÍA CONSERVADORA**

Estudio	Edad	Índices de recidiva
Dewar et al. ²	< 40 años	14 vs 7% en 10 años con radioterapia.
Veronesi et al. ⁸	> 55 años	3,8 vs 8,8% (global) en 3 años sin radioterapia.
Rambert et al. ¹²	< 40 años	20 vs 7,3% en 8 años con radioterapia.
Fowble et al. ¹⁴	< 35 años	24% en 5 años con radioterapia.
	36-50 años	14% en 5 años con radioterapia.
	> 50 años	12% en 5 años con radioterapia.
Boyages et al. ¹⁵	< 35 años	16 vs 8% (global) en 5 años con radioterapia.

de mama tratado por cirugía conservadora.^{2, 8, 12, 14, 15} Las mujeres que desarrollaron cáncer de mama en edad joven tienen mayores índices de recidiva tras el tratamiento conservador incluso en series que usaron radioterapia complementaria (tabla 2). De hecho, diversas publicaciones han sugerido que el peor pronóstico del cáncer de mama que ocurre en edad joven puede estar relacionado con la naturaleza biológica del tumor. Walker et al.¹⁶ mostró que los carcinomas de mama en mujeres con una edad inferior a 35 años tenían una incidencia altamente significativa de tumores pobremente diferenciados que tenían altos índices de proliferación y que también tenían una significativa alta incidencia de tinción para la proteína p53. Fisher et al.¹⁷ confirmó estos hallazgos y demostró que hubo una reducción progresiva en la incidencia de metástasis ganglionares axilares, invasión vascular y la reacción linfoplasmocitaria estromal en relación con el aumento de edad. Además estos autores reportaron que algunos tipos especiales de tumores mamarios, tales como los carcinomas lobulillares y mucinosos, destacaron por ocurrir con mayor frecuencia en grupos de edad avanzada.

Uno de los hallazgos más relevantes en relación con las diferencias entre el cáncer de mama que ocurre en diferentes grupos de edad es el de que la angiogénesis inducida por el cáncer de mama es dependiente de la edad. Nuestro grupo demostró que los pacientes menores de 50 años tienen un mayor conteo medio de vasos, significativo estadísticamente, que los pacientes mayores de 70 años.¹⁸ Algunos modelos experimentales han mostrado que el crecimiento tumoral en animales viejos está asociado con

una menor formación de neovasos sanguíneos. Este hecho podría explicar el crecimiento tumoral más lento observado en los animales viejos cuando fueron comparados con otros más jóvenes. En los seres humanos aunque la edad avanzada representa un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer, se ha observado que una vez que el tumor se ha desarrollado el crecimiento y la diseminación ocurren de una forma más lenta en las personas de edad. En nuestra serie nosotros observamos que las metástasis a ganglios linfáticos axilares fueron menos frecuentes en los pacientes mayores de 70 años al compararlos con pacientes de grupos de edades más jóvenes. Además de los factores endocrinos, inmunológicos y nutricionales, la angiogénesis inducida por el tumor puede añadirse también a la cuenta de las diferencias observadas en el comportamiento del cáncer en las personas jóvenes y en las de edad avanzada.¹⁸

Factores pronósticos relacionados con el tumor

Tamaño

El tamaño tumoral y el estado de los ganglios axilares son los principales factores en la estimación del riesgo de recurrencia y de enfermedad metastásica en el cáncer de mama.¹ Los índices con ganglios axilares negativos varían desde el 11% en aquellas con tumores menores de 2 cm, al 22% para aquellas con tumores de 2-3 cm y al 24% para aquellas enfermas con tumores de más 5 cm.¹ Además, el tamaño tumoral se correlaciona inversamente con el tiempo de recidiva. De acuerdo con algunos autores, los tumores mayores de 3 cm siempre necesitan tratamiento complementario. En lo que se refiere a la cirugía conservadora, Gracia et al.⁵ muestran que los índices de recidiva son del 34,1% en los tumores mayores de 2 cm en comparación con el 14,55% para los tumores menores de 2 cm.

Tipo y grado histológico

El pronóstico está generalmente relacionado con los tipos histológicos específicos de cáncer de mama. Hay dos principales grupos que pueden ser estudiados independientemente cuando se estima la recidiva en la cirugía conservadora de la mama: carcinomas *in situ* e infiltrante. Primero se discutirán los

carcinomas infiltrantes. Aproximadamente del 20 al 30% de los carcinomas mamarios invasivos son variantes de carcinoma ductal infiltrante, sin otra especificación (SOE) y tienen un pronóstico característico.¹ Los carcinomas de tipo tubular, medular, adenóide quístico, mucinosos y papilar tienen un pronóstico más favorable que el carcinoma ductal infiltrante SOE. Los tipos menos favorables incluyen a los carcinomas sarcomatoide e inflamatorio. En relación con las recidivas de la cirugía conservadora, los carcinomas mucinoso y tubular tienen una baja incidencia de recidiva local.⁹ A pesar de la idea general de que el carcinoma lobulillar infiltrante tiene peor índice de recurrencia local, estudios específicos han mostrado que no había diferencias significativas a 5 años en los índices de recurrencia local entre los carcinomas ductal y lobulillar infiltrante cuando cada uno de ellos es tratado con terapia conservadora de la mama.¹⁹ La gradación histológica, basada en la formación de túbulos, el grado de pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico, constituye un método probado para estimar el pronóstico, siempre que el pronóstico para la graduación se realice adecuadamente.^{1,20} Nosotros hemos usado el sistema propuesto por Elston y Ellis que implica una evaluación semicuantitativa de los tres rasgos morfológicos citados previamente.²⁰ En relación con la recurrencia local después de un tratamiento conservador, los tumores de grado III tienen mayores índices de recidiva que los tumores de grado I y II, especialmente en los casos sin radioterapia.⁹

La utilización generalizada del *screening* mamográfico ha incrementado el diagnóstico de carcinoma *in situ* de mama.²¹ No obstante, el tratamiento óptimo de estos tumores continúa siendo controvertido. El manejo de los carcinomas *in situ* por mastectomía cura a casi todos los pacientes y permanece como el estándar sobre el cual son medidos los otros tratamientos. De la misma forma que la conservación de la mama ha llegado a ser un tratamiento alternativo para el cáncer invasivo, resulta obvio que podría realizarse una consideración similar para los pacientes con carcinoma *in situ*. El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa al grupo más importante de carcinomas *in situ* de la mama diagnosticados y tratados por cirugía conservadora. El índice de recurrencia local del CDIS después de cirugía conservadora de la mama varió entre el 5 y el 40%.²²⁻²⁴ A pesar de que la evaluación del tamaño del tumor y

TABLA 3
GRADO HISTOLÓGICO DE CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* BASADO EN LA VALORACIÓN DEL GRADO NUCLEAR Y DE LA NECROSIS²¹

Hallazgo histológico	Bajo grado	Grado intermedio	Alto grado
Grado nuclear*	1 y 2	1 y 2	3
Necrosis	Ausente	Presente	Generalmente presente

* El grado nuclear fue definido como de 1 a 3 en base al incremento del pleomorfismo con respecto al carcinoma infiltrante. El grado 1 fue caracterizado por monomorfismo, tamaño pequeño o intermedio y nucléolo inconspicuo. El grado 2 mostró moderado pleomorfismo, tamaño pequeño o intermedio y a menudo nucléolo evidente. El grado 3 evidenció marcado pleomorfismo, tamaño grande o intermedio y con frecuencia contenía nucléolos múltiples y llamativos.

la evaluación de la afectación del margen afectado son valiosos para el cuidado de los pacientes, los subtipos histológicos de CDIS parecen tener influencia en su comportamiento biológico. Recientemente nuestro grupo ha demostrado que los patrones arquitecturales no son suficientes para subdividir al CDIS en relación con el pronóstico.²¹ Nosotros subdividimos al CDIS en tres grupos diferentes: alto, intermedio y bajo grado tomando en consideración sólo el grado nuclear y la evaluación de la necrosis (tabla 3). Esta clasificación se correlacionó de forma significativa con los datos publicados para la mayoría de los demás parámetros, es decir, receptores hormonales, p53, c-erbB2 y la ploidía. En nuestras manos la expresión de c-erbB2 y la aneuploidía (patrón de histograma tipo IV de Auer por análisis de imagen) constituyen una evidencia adicional en favor del diagnóstico de malignidad de alto grado.²¹ Posteriormente esta clasificación histológica fue integrada en el Índice Pronóstico Van Nuys [*The Van Nuys Prognostic Index (VNPI)*].²³ El VNPI combina tres predictores significativos de recidiva local: tamaño tumoral, amplitud de los márgenes y clasificación histológica. La puntuación de 1 (mejor) a 3 (peor) se asignó a cada uno de los predictores y luego se obtuvo una puntuación global de VNPI que varía de 3 a 9. De acuerdo con Silverstein et al²³ los pacientes con puntuación de 3 a 4 del VNPI tenían solo un 2% de recurrencia local 8 años después del tratamiento conservador; los pacientes con puntuación de 5, 6 ó 7 tenían un 20% de recidiva local, y los pacientes con puntuación 8 ó 9 tenían un 56% de recidiva y un 38% de éstas como carcinoma infiltrante. Por esta razón en el CDIS tratado mediante cirugía conservadora es necesario in-

formar adecuadamente al clínico acerca del tamaño, amplitud de los márgenes y la clasificación histológica del tumor, ya que estas informaciones podrán ser cruciales para la decisión terapéutica.

Multicentricidad

Una de las características con más poder predictivo asociadas con la probabilidad de recidiva mamaria después del tratamiento conservador del cáncer de mama es la presencia de múltiples focos de invasión. Este hecho es demostrado en dos estudios independientes: Wilson et al.¹⁰ índice de recidiva del 25% comparado con una proporción del 12% en una población de lesión única tras un seguimiento de 72 meses con radioterapia complementaria, y Rambert et al.¹² 42,9 *versus* 8,9% en 8 años con radioterapia. Múltiples tumores en la misma mama podrían representar múltiples tumores primarios (multicentricidad) o la diseminación intramamaria de un único proceso carcinomatoso (multifocalidad). Mediante técnicas citogenéticas, Teixeira et al.²⁵ demostraron que los tumores mamarios múltiples y sincrónicos algunas veces surgen a través de la diseminación intramamaria de un único tumor primario, mientras que en otros casos son el resultado de carcinomas independientes simultáneos. Cuando los tumores están cerca uno del otro (en general menos de 3 cm) está aumentada la probabilidad de que tengan cariotipos relacionados. La mayoría de las recidivas en la mama ocurren precozmente y en, o adyacente a, la localización de tumor primario. Esto sugiere que estos casos representan una recurrencia causada por fallo en el tratamiento a corto plazo, no un segundo carcinoma primario en la mama ipsilateral. Pero mientras que la recidiva local a localizaciones distantes de la escisión constituye una pequeña minoría durante los 5 años después del tratamiento primario; esta proporción se incrementa al 45% después de 15 años.²⁵ Este patrón bifásico es coherente con la idea de dos mecanismos separados responsables de la aparición de tumores mamarios múltiples, tal como indican los hallazgos cariotípicos.

Componente intraductal extenso

El carcinoma de mama con componente intraductal extenso (CIE) es un carcinoma ductal infiltrante

que tiene más del 25% del CDIS dentro de los límites del tumor infiltrante y/o cualquier CDIS en el tejido mamario adyacente. Para algunos autores los tumores que son predominantemente CDIS con invasión focal también son clasificados como teniendo un CIE.²⁶ Los pacientes con CIE tenían un riesgo aumentado para recidiva en la mama. De hecho, Rambert et al.¹² mostraron que la recidiva local fue mayor en pacientes con carcinoma *in situ* extenso (19,2 *versus* 8,7%) cuando se comparó con pacientes sin CIE. En el estudio de Schnitt et al.²⁷ el índice de recurrencia local a 5 años fue del 20% para los pacientes con tumores positivos para CIE y del 7% para los pacientes con un tumor sin CIE. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa cuando nosotros consideramos sólo casos con verdaderos márgenes libres. Entre los pacientes con tumores para CIE el índice de recurrencia a 5 años fue del 0% cuando los márgenes eran negativos, pero fue del 50% cuando los márgenes tenían más que positividad focal. Estos hallazgos sugieren que la cantidad de CDIS residual después de la escisión del tumor podría ser el elemento clave en el riesgo de recurrencia. Este concepto es reforzado por el estudio de Holand et al.,²⁸ los cuales encontraron que la presencia de un CIE después de una escisión limitada fue predictivo no sólo para alguna enfermedad residual, sino para mayor enfermedad residual que la que fue hallada en pacientes con CIE negativo.

Expresión de c-erbB2

El protooncogen c-erbB2 está localizado en el cromosoma 17 y codifica una glicoproteína transmembrana de 185-kD con actividad tirosina kinasa, la cual tiene una secuencia estrechamente homóloga a la del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se ha mostrado que la sobreexpresión de c-erbB2 está asociada con un pobre pronóstico en los carcinomas mamarios.^{28,29} Sin embargo, el papel de la molécula en el crecimiento tumoral es bastante controvertido. Algunos estudios han mostrado que el c-erbB2 está implicado en el proceso de la motilidad y sirve como un factor promotor de la motilidad.^{29,30} La demostración de que la expresión de c-erbB2 se correlaciona con la extensión de CDIS (61% de los tumores mayores de 2 cm son positivos mientras que sólo el 10% de los tumores menores de 1 cm son positivos)²⁹ y de los CDIS y los carcinomas infiltrantes con CIE

muestran una mayor prevalencia de inmunorreactividad para c-erbB2 que los carcinomas mamarios infiltrantes «puros»²⁸ apoyan un supuesto papel del c-erbB2 en la movilidad y extensión de los carcinomas individuales más que en la fase incipiente de invasión extromal. De hecho, Haffy et al³¹ en un estudio caso-control mostró que la sobreexpresión de c-erbB2 parece tener un significado pronóstico en relación con la recidiva local en la mama tratada de forma conservadora. Tras un seguimiento de 10 años la recurrencia local fue más frecuente en los casos c-erbB2 positivos (56%) que en los casos c-erbB2 negativos (10%). En vista de estos hallazgos nosotros sugerimos recientemente que el c-erbB2 es un fuerte candidato a ser incorporado como un marcador biológico en el Índice Pronóstico Van Nuys.³⁰

Otros factores biológicos

Está fuera del alcance de esta revisión discutir los otros factores biológicos estudiados para establecer el pronóstico en los carcinomas infiltrantes de mama.¹ Hay algunos factores pronósticos relacionados con la biología del tumor estudiado, con resultados contradictorios en relación con la predicción de la supervivencia o el intervalo libre de enfermedad. Existen algunos recientes y emocionantes resultados acerca de la posibilidad de que las mutaciones de p53 puedan predecir la respuesta al tratamiento.³² En términos de cirugía conservadora Veronesi³³ sugirió que la presencia de invasión vascular es un indicador de la necesidad de tratamiento adicional para anticiparse e impedir la enfermedad sistémica; sin embargo, es importante señalar que la determinación de la invasión vascular en carcinomas mamarios es bastante subjetiva.¹

Factores pronósticos extrínsecos

Márgenes

Hay cierta controversia acerca del valor de los márgenes libres para la determinación de enfermedad residual en la mama; no obstante, no hay duda de que un margen de resección más amplio se correlaciona con un índice de recurrencia más bajo.³³ De hecho, Renton et al⁷ mostraron que la recurrencia local está estrechamente relacionada con el es-

pacio microscópico libre del tumor en milímetros, y aunque con una escisión inadecuada la radioterapia es esencial, ésta no puede compensar una cirugía inadecuada. Schnitt et al²⁷ mostraron que los índices de recurrencia a 5 años para cáncer de mama tratado por cirugía conservadora difieren de acuerdo con el estado de los márgenes: 0% con márgenes libres (más de 1 mm), 4% con márgenes próximos (dentro de 1 mm del margen marcado con tinta), 6% con márgenes focalmente positivos (tumor en el margen en tres o menos campos de bajo aumento) y 21% con márgenes más que focalmente positivos. En relación a los márgenes de resección positivos, una rescisión parece ser el tratamiento adecuado en la mayoría de los casos, si bien la presencia de un componente intraductal extenso requiere una rescisión mamaria muy amplia.

La manipulación adecuada del espécimen quirúrgico con la correlación mamográfica, pintando la muestra para identificar el margen y valorando cuidadosamente la afectación de los márgenes minimizan el riesgo de recurrencia en la mama.³ Por otra parte es importante enfatizar que se considera un margen libre auténtico cuando hay parénquima mamario normal o grasa entre el tumor y el margen marcado con tinta.

Tipo de cirugía y uso de tratamiento adyuvante

Nosotros no estamos discutiendo aquí las opciones de la cirugía y la terapia adyuvante en el tratamiento conservador de la mama, pero es importante destacar que el riesgo de fracaso en la mama es inversamente proporcional a la cantidad de tejido mamario resecado.³ No obstante, la necesidad de reconciliar las escisiones amplias con los buenos resultados cosméticos permanece como el problema más importante en la cirugía conservadora de la mama.³³

La radioterapia es considerada un componente esencial en la conservación de la mama. Hasta el momento el fracaso en el uso de la radioterapia debe ser considerado un factor de riesgo para recurrencia local en la cirugía conservadora del cáncer de mama.

COMENTARIOS FINALES

Se han realizado muchos progresos en el tratamiento del cáncer de mama desde un abordaje con-

servador. Hoy día, la mayoría de las mujeres con cáncer de mama son candidatas potenciales para la conservación de la mama. El principal desafío es el de identificar los factores pronósticos que permitan al cirujano adaptar la «agresividad» del tratamiento al comportamiento biológico de la enfermedad. La edad joven (menos de 35 años), el componente intraductal extenso, multicentricidad y la afectación amplia de los márgenes deben ser considerados factores de alto riesgo para la recidiva local en la cirugía conservadora de la mama.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación para la Ciencia y la Tecnología, Portugal (Praxis XXI/PSAU/C/SAU/12/96 y Praxis XXI BCC/6445/95).

RESUMEN

En este estudio se evalúan los factores pronósticos asociados a recidiva local en el cáncer de mama tratado con cirugía conservadora, enfatizando la información que puede ayudar tanto a clínicos como a cirujanos a seleccionar los indicadores más apropiados para la evaluación de situaciones específicas de riesgo de recidiva y la utilización del tratamiento complementario. Una edad joven (menos de 35 años), componente intraductal extenso; multicentricidad e infiltración de los márgenes quirúrgicos deben considerarse factores de alto riesgo para la recidiva local en la cirugía conservadora de la mama.

REFERENCIAS

- Schmitt FC. Prognóstico do cancro da mama: avaliação do impacto de novos métodos face aos factores prognósticos tradicionais. *Arquivos de Medicina* 1994; 8: 319-24.
- 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 (Institut Gustave Roussy 1970-1982). *Cancer* 1995; 76:2260-5.
- Osteen RT. Selection of patients for breast conserving surgery. *Cancer* 1994;74:366-71.
- Harries SA, Lawrence RN, Scrivener R, Fieldman NR, Kissin MW. A survey of the management of breast cancer in England and Wales. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:197-202.
- García AS, Ferrero FF, Uriarte JG, Nájera AG, Manteca JC, Serrano PM, Regadera JP, Gonzalez EL. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Estudio sobre 284 casos. *Rev Senología y Patol Mam* 1996; 10:20-6.
- Haffty BG, Reiss M, Beinfeld M, Fisher D, Ward B, McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996; 14:52-7.
- Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sucliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:17-22.
- Veronesi U, Luini A, Del-Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, Rilke F, Sacchini V, Saccozzi R, Saviio T. Radiotherapy after breast-preservin surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328:1587-91.
- Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, Eberlein TJ, Love SM, Myzel K, Osteen RT, Nixon AJ, Pierce S, Connolly JL, Cohen P, Schneider L, Silver B, Recht A, Harris JR. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996; 77:1094-100.
- Wilson LD, Beinfeld M, McKhann CF, Haffty BG. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. *Cancer* 1993; 72:137-42.
- Rigon A, Friso L, Lora O, Pignataro M, Berti F, Mazzarotto R, Simonato F, Calzavara F. Analysis of recurrences following conservative treatment of breast carcinoma. *Radiol Med Torino* 1995;90:794-6.
- Rambert P, Lasry S, Hennebelle F, Des-Guetz G, Zhu D, Gentile A, Floiras JL. Local recurrence after conservative therapy of breast cancer: risk factors, site of recurrence, evolution. *Bull Cancer Paris* 1994;81:616-24.
- Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR, Rosato FE, Moses ML, Haghbin M, Taylor J. Ten year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75:2328-36.
- Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, Orel S, Glick JH. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:23-33.
- Boyages J, Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Gelman R, Kooy H. Early breast cancer predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1990;19:29-41.
- Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer* 1996;74:1796-800.
- Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 1997;75:593-6.
- Marinho A, Soares R, Ferro J, Lacerda M, Schmitt FC. Angiogenesis in breast cancer is related to age but not to other prognostic parameters. *Pathol Res Pract* 1997;193:267-73.
- Wite JR, Gustafson GS, Wimbish K, Ingold JA, Lucas RJ, Levine AJ, Matter RA, Martínez A, Vicini FA. Conservative surgery and radiation therapy for infiltrating lobular carcinoma of the breast. The role of preoperative mammograms in guiding treatment. *Cancer* 1994; 74:640-7.

20. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
21. Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, Maia NC, Lopes CS. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53 and c-erbB-2 protein. *Cancer* 1995;75:2123-31.
22. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, Gierson ED, Coburn WJ, Waisman JR, Gamagami P. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1425-7.
23. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-74.
24. Fisher B, Constantino J, Redmond C, Fisher ER, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:1581-6.
25. Teixeira MR, Pandis N, Bardi G, Anderesen JA, Bohler PJ, Qvist H, Heim S. Discrimination between multicentric and multifocal breast carcinoma by cytogenetic investigation of macroscopically distinct lesions. *Genes, Chromosomes & Cancer* 1997;18:170-4.
26. Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendricks JHCL, Verbeed ALM, 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: 113-88.
27. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duba RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR. 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;74:1746-51.
28. Schmitt FC, Figueiredo P, Lacerda M. Expression of c-erbB2 protein and DNA ploidy in breast carcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:815-20.
29. De Potter CR, Schelfhout AM, Verbeeck P, Lakhani SR, Brunken R, Schroeter CA, Van Den Tweel JG, Schauer AJ, Sloane J. New overexpression correlates with extent of disease in large cell ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Hum Pathol* 1995;26:601-6.
30. Schmitt FC. Comments on p53 protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular *in situ* carcinomas of the breast. *Eur J Cancer* 1997;33:1903.
31. Haffty BG, Brown F, Carter D, Flynn S. Evaluation of HER-2 neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case-control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:751-7.
32. Aas T, Borrensen AL, Geisler S, Sorensen BS, Johnsen H, Varhaug JE, Akslen LA, Lonning PE. Specific p53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nature Medicine* 1996;2:811-4.
33. Veronesi U. Breast cancer - trials on conservative surgery. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:231-9.