

ORIGINALES

Factores de riesgo de recidiva local en cáncer invasivo de mama

S. Grau-Piera, M. Catalina, I. González-Blanco, M. González-Sagrado, F.J. Marina e I. Tarancón

Unidad de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

ABSTRACT

Objectives: To identify and evaluate the predictive factors of local recurrence in those patients who have had surgery for invasive breast cancer. Given that local recurrence is directly related with the appearance of distant metastases, and may therefore be considered the best indicator of mortality.

Material and methods: A descriptive, retrospective study. A total of 66 and 93 patients who had been operated on in our center between 1996-98, for primary invasive breast cancer, having either conservative surgery or mastectomy. The variables studied are: age, size, site, side, type and histological grade, axilla, margin, metastases and local recurrence. These variables have been related using multiple regression.

Results: The age, size and margins are the only variables that have statistically significant differences in the descriptive analysis in both surgical groups. The levels of local recurrence were 7.7% and 9.8% at 5 years, in the conservative and radical surgery respectively (NS).

Conclusions: None of the variables studied were significantly related to the presence of local recurrence as the number of cases was too small. Although the affected margin was the variable which was closest to having significance, being able to relate this factor to a greater risk of metastases and a worse prognosis.

INTRODUCCIÓN

La tasa de incidencia de cáncer de mama en España, según las estimaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC) en el año 2000, fue de 73,7 casos/100.000 mujeres. Se considera la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres y,

según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2000, provoca 5.677 defunciones (prácticamente igual que en el año anterior con 5.684 casos), lo que supone casi el 20% del total de muertes por cáncer. Hoy día, se estima que la mitad de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama vivirán el resto de su vida sin recurrencias, y una tercera parte morirá a causa de la enfermedad.

El riesgo de recidiva local varía entre el 4 y el 14% en los 20 años siguientes a la mastectomía, y el 90% de ellas ocurrirá en los primeros años tras la cirugía. La recidiva tras cirugía conservadora es algo más frecuente (el 7% a los 5 años, el 14% a los 10 años y el 20% a los 20 años). Existe suficiente evidencia científica para afirmar que la presencia de recidiva local en el cáncer de mama es el mejor predictor de mortalidad, ya que se relaciona directamente con la aparición posterior de metástasis a distancia^{1,2}. Encontrar y analizar los parámetros relacionados con mayor riesgo de recidiva local puede ayudarnos a seleccionar a las pacientes de alto riesgo y actuar en consecuencia. El propósito de este estudio es identificar los factores relacionados con la recidiva local en pacientes intervenidas de cáncer de mama, buscando si existen diferencias entre las pacientes tratadas con cirugía conservadora o cirugía radical.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo de todos los cánceres intervenidos en nuestro servicio durante el período 1996 a 1998. De un total de 159 pacientes con cáncer de mama primario, diferenciamos un primer grupo tratado mediante cirugía conservadora (grupo 1) y un segundo grupo tratado con cirugía radical (grupo 2). De este modo, a todas las pacientes del primer grupo se les realizó una tumorectomía con linfadenectomía y radioterapia adyuvante con 50 Gy; mientras que a las del segundo grupo se les practicó una mastectomía radical modificada tipo

Aceptado para su publicación el 8 de enero de 2004.

TABLA I. Resultados. Media aritmética por cada variable en cada grupo y presencia o no de significación estadística entre ambos grupos quirúrgicos

	CIRUGÍA CONSERVADORA	CIRUGÍA RADICAL	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Edad	53,66	62,43	< 0,001
Tamaño	19,20	25,01	0,004
TNM			
T ₁	42 (71,2)	38 (48,7)	0,027
T ₂	16 (27,1)	36 (46,2)	
T ₃	1 (1,7)	4 (5,1)	
Cuadrante			
Superoexterno	20 (48,8)	33 (62,3)	
Inferoexterno	3 (7,3)	6 (11,3)	0,285
Superointerno	5 (12,2)	2 (3,8)	
Inferointerno	12 (29,3)	12 (22,6)	
Periareolar	1 (2,4)		
Lado			
Derecho	27 (45,8)	37 (44,6)	0,889
Izquierdo	32 (54,2)	46 (55,4)	
Tipo histológico			
Ductal infiltrante	53 (80,3)	68 (77,3)	
Lobulillar infiltrante	2 (3,0)	8 (9,1)	0,381
Mixto infiltrante	5 (7,6)	3 (3,4)	
In situ	6 (9,1%)	8 (9,1)	
Otros		1 (1,1)	
Grado histológico			
Grado I	14 (23,7)	17 (22,7)	
Grado II	24 (40,7)	29 (38,7)	0,935
Grado III	21 (35,6)	29 (38,7)	
Axila			
Positiva	21 (36,8)	37 (46,8)	0,245
Negativa	36 (63,2)	42 (53,2)	
Márgen			
Afectado	22 (34,9)	14 (66,7)	0,011
Libre	41 (65,1)	7 (33,3)	
Metástasis			
Sí	4 (6,3)	14 (15,1)	0,089
No	60 (93,8)	79 (84,9)	
Recidiva local			
Sí	5 (7,7)	9 (9,8)	0,651
No	60 (92,3)	83 (90,2)	

Madden, con linfadenectomía. Los pacientes se siguieron durante los 5 años posteriores a la cirugía, según los protocolos oncológicos para el cáncer invasivo de mama. Los parámetros clínicos y patológicos que se van a estudiar se han obtenido mediante la consulta de la historia clínica de las pacientes, y son: la edad (años), el tamaño tumoral (milímetros), el tipo histológico (ductal infiltrante, lobulillar infiltrante, mixto infiltrante e *in situ*, entre otros), la localización (cuadrante superoexterno, inferoexterno, superointerno, inferointerno, periareolar), el grado tumoral (G-III, II, I), los márgenes quirúrgicos (afectados si < 10 mm de tejido sano alrededor, libres), y la presencia de ganglios axilares (afectados o no).

Se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple para comparar la asociación de diferentes variables con la presencia o no de recidiva local, comparando ambos grupos quirúrgicos, y evaluando si existían diferencias significativas para poder encontrar factores predictores de recurrencia local de la enfermedad en cada grupo quirúrgico. El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se ha realizado mediante las habituales medidas de centralización, dispersión, posición y forma (media ± desviación estándar [DE]). Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje. Para comparar la distribución normal de los valores de una variable cuantitativa se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov. Se ha empleado la prueba de la *t* de Student para la comparación de medias en el caso de variables cuantitativas con valores distribuidos normalmente, y el test de la *U* de Mann-Whitney para los valores sin distribución normal. Para determinar la asociación entre variables cualitativas se ha realizado la prueba de la χ^2 , más la prueba exacta de Fisher y la corrección de Yates cuando las condiciones lo requerían. Se ha considerado significativo en todos los tests realizados un nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$). La base de datos y el cuadro estadístico se realizó con el programa de SPSS para Windows versión 11.5 (SPSS® 1989-1999).

RESULTADOS

Del total de pacientes, el 41,5% (66) fueron intervenidos mediante cirugía conservadora y el 58,5% (93) restante mediante cirugía radical. La mayoría de las pacientes tenía más de 40 años; la edad media ± DE en el primer y el segundo grupo fue de $53,66 \pm 13,48$ y de $62,43 \pm 11,94$, respectivamente. La edad media del segundo grupo fue mayor que la del primero con significación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El tamaño medio ± DE fue de $19,20 \pm 10,25$ mm y $25 \pm 12,66$ mm, en cada uno de los grupos, con diferencias significativas entre ambas ($p = 0,004$). Hubo diferencias significativas en cuanto a la mayor aparición de tumores < 20 mm (T_1) en la cirugía conservadora respecto la radical, con un test de la χ^2 de 7,196 ($p = 0,027$). En el primer grupo de cirugía predominan dichos tumores (T_1) en un 71,2%, mientras que en el segundo grupo encontramos una proporción equiparable de T_1 y T_2 en un 48,7 y un 46,2%. La localización más frecuente fue en el cuadrante superoexterno en el 48,8 y el 62,3%, en los grupos 1 y 2, respectivamente, con un test de la χ^2 de 5,024 ($p = \text{NS}$). En cuanto a la mama afectada, existe una discreta diferencia en ambos grupos; predomina en el lado izquierdo en un 54,2 y un 55,4%, respectivamente (χ^2 de

0,020; $p = \text{NS}$). El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante en el 80,3 y el 77,3%, respectivamente (χ^2 de 4,188; $p = \text{NS}$). El grado histológico predominante encontrado en las biopsias fue el grado II en un 40,7%, seguido del grado III en un 35,6% para la cirugía conservadora. En la cirugía radical predominan los grados II y III por igual, con un 38,7%. El test de la χ^2 para el grado histológico fue de 0,133 ($p = \text{NS}$). Existe un mayor número de pacientes con axila negativa en ambos grupos con un 63,2 y un 53,2%, con unas pruebas de χ^2 de 1,352 ($p = 0,245$). En los pacientes intervenidos mediante cirugía conservadora, en la mayoría, un 65,1% (41), los márgenes se mantuvieron libres, mientras que en el resto se realizó mastectomía de rescate (34,9%). El valor de χ^2 para dicha variable fue de 6,481 ($p = 0,011$).

La tasa de recidivas locales en el grupo de cirugía conservadora fue del 7,7% a 5 años, mientras que en la cirugía radical fue del 9,8% a 5 años ($p = \text{NS}$). Aunque la presencia de metástasis fue mayor en el grupo de cirugía radical (un 15,1 frente a un 6,3% en la conservadora), la prueba de la χ^2 no establece diferencias estadísticamente significativas (tabla I).

Al aplicar un método analítico de regresión múltiple, introduciendo en el modelo las variables que habían resultado con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ninguna de ellas consiguió explicar la aparición o no de recidivas locales y/o metástasis a distancia de manera significativa. Del análisis estadístico podemos concluir que el margen afectado fue la variable que más cerca de la significación estuvo ($p = 0,315$), mientras que, por el contrario, la edad de la paciente y el tamaño del tumor fueron las variables que menos significación estadística presentaron ($p = 0,932$ y $0,939$, respectivamente).

DISCUSIÓN

En la bibliografía no existe un acuerdo en los factores de riesgo independientes de recidiva local y metástasis a distancia, aunque la mayoría de los trabajos científicos identifican como factor predictor de recidivas locales tras cirugía conservadora el estado de los márgenes³. En cuanto a la cirugía radical, existe evidencia significativa de que el estado de los márgenes y el grado histológico son factores predictores de recidiva local^{4,5}.

Comparando nuestros resultados con los obtenidos en otros trabajos científicos se concluye que, sin poder llegar a la significación estadística por falta de número de casos, existe una mayor tendencia a la recidiva local en las pacientes cuyas piezas presentan márgenes afectados y un grado histológico mayor (G-II, III). Estos resultados coinciden con los de la ma-

yoría de los estudios realizados con un mayor número de pacientes, que consideran dichas variables como factores predictores de recidiva local, con resultados estadísticamente significativos.

RESUMEN

Objetivos: Identificar y evaluar los factores predictores de recidiva local en las pacientes intervenidas de cáncer de mama invasivo. Dado que la recidiva local se relaciona directamente con la aparición de metástasis a distancia, puede considerarse el mejor indicador de mortalidad.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Un total de 66 y 93 pacientes intervenidas de cáncer de mama invasor primario mediante cirugía conservadora o mastectomía, respectivamente, entre 1996 y 1998 en nuestro servicio. Las variables estudiadas son la edad, el tamaño, la localización, el lado, el tipo y el grado histológico, la axila, el margen, la metástasis y la recidiva local. Estas variables se han relacionado mediante regresión múltiple.

Resultados: La edad, el tamaño y los márgenes son las únicas variables que durante el análisis descriptivo presentan significación estadísticamente significativa entre ambos grupos quirúrgicos. Las tasas de recidiva local fueron del 7,7 y el 9,8% a los 5 años, en la cirugía conservadora y radical, respectivamente (no significativo).

Conclusiones: Ninguna de las variables estudiadas consiguió relacionarse significativamente con la presencia de recidiva local por falta de número de casos. El margen afectado fue la variable que estuvo más cerca de la significación, y este factor se puede relacionar con un mayor riesgo de metástasis y un peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:910-9.
2. Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Furstenberg G, Richter R, et al. The process of metastasis for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1794-806.
3. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:926-33.
4. Wallgren A, Bpnetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003;21:1205-13.
5. McBain CA, Young EA, Swindell R, Magee B, Stewart AL. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:25-31.