

ORIGINAL

Incidencia y seguimiento a 5 años de la recidiva locorregional durante 4 años consecutivos en una unidad multidisciplinar de patología mamaria



Sergio Salido Fernández^{a,*}, Patricia Tejedor Togores^a, Irene López Rojo^a,
Alicia Cazorla Jiménez^b, Olivia Benítez Dupin^c, Sonia Rivas Fidalgo^a,
Joaquín Gómez Ramírez^a y Mariano Díaz-Miguel Maseda^a

^a Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Recibido el 9 de diciembre de 2014; aceptado el 29 de abril de 2015

Disponible en Internet el 22 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Mama;
Cáncer;
Recidiva;
Receptor;
HER2;
Triple negativo

Resumen

Objetivos: Analizar la incidencia de recidiva locorregional y la evolución de las pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama con seguimiento de larga evolución.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes intervenidas por carcinoma infiltrante de mama entre enero de 2006 y diciembre de 2009. Criterios de inclusión: seguimiento mínimo de 24 meses, diagnóstico de recidiva locorregional de mama confirmado mediante biopsia. Se recogieron características diagnósticas y terapéuticas del tumor primario y la recidiva, la biología molecular, el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global a 5 años.

Resultados: Cuatrocientos setenta y dos pacientes cumplieron los criterios de inclusión, con una mediana de seguimiento de 66 meses (47-85). Quince (3,2%) pacientes presentaron recaída locorregional. El diagnóstico fue carcinoma ductal infiltrante, la mediana del tamaño tumoral fue de 18 mm (12-30) y 16 mm en la recidiva (8-28). De las piezas analizadas, en 5 casos (2 luminal A, 2 luminal B y un HER2) la biopsia de la recidiva mostró un cambio histopatológico a triple negativo. Se observó un mayor índice de proliferación celular en la recidiva frente al tumor primario (45 vs. 30%; $p=0,068$). La supervivencia libre de enfermedad en meses fue mayor en las pacientes con tumores que no eran triple negativo (33 vs. 28 meses; $p=0,199$). Solo una paciente (6%) falleció a lo largo del periodo de seguimiento.

Conclusiones: La incidencia de recidiva locorregional a 5 años permanece baja y dentro de los estándares actuales. La selección a triple negativo mostró peores tasas de supervivencia libre de enfermedad.

© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sergio.salido@fjd.es (S. Salido Fernández).

KEYWORDS

Breast;
Cancer;
Recurrence;
Receptor;
HER2;
Triple-negative

Incidence and 5-year follow-up of locoregional recurrence during 4 consecutive years in a multidisciplinary breast unit

Abstract

Aims: To evaluate our results in locoregional recurrences in a cohort of patients with infiltrating breast cancer.

Methods: A retrospective study was performed over patients with breast cancer who underwent surgery for breast cancer from January 2006 to December 2009 in Breast Surgery Unit of Fundación Jiménez Díaz University Hospital. Those with a minimum follow-up of 2 years and a locoregional recurrence confirmed by biopsy were selected. We analyzed patient and tumor's characteristics, time to recurrence confirmed by biopsy and long-term oncological outcomes.

Results: 472 completed the inclusion criteria with a median follow-up of 66 months (47-85). Of them, 15 patients (3.2%) had a locoregional recurrence. A triple-negative breast cancer was found in 5 patients at the time of relapse (2 luminal A, 2 luminal B and one HER2), compared to one patient at the initial surgery. A higher cellular proliferation index was observed in recurrence tumors (45 vs. 30%; $P = .068$). Disease-free survival was higher in triple-negative non-selected patients (33 vs. 28 months; $P = .199$). During the follow-up period, one patient died (6%).

Conclusions: In our experience, locoregional recurrence of breast cancer is low and similar to the existing standard guidelines. Patients with triple-negative selected tumors showed worst disease-free survival rates.

© 2014 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es el tipo más frecuente en Europa actualmente, con una incidencia de 110 casos por 100.000 mujeres. Así mismo, es el más frecuente entre la población femenina española, constituyendo hasta un cuarto de todos los cánceres diagnosticados en nuestro país, con una incidencia de 93,6 casos por cada 100.000 mujeres-año¹. Actualmente el abordaje diagnóstico-terapéutico de las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales incluye el control quirúrgico locorregional de la enfermedad. Dentro de este esquema, aproximadamente el 60-80% de las pacientes en estadios iniciales pueden ser tratadas mediante cirugía conservadora con similares tasas de supervivencia libre de enfermedad y global que aquellas tratadas mediante mastectomía². Posteriormente al tratamiento completo, el seguimiento periódico se realiza para detectar precozmente la presencia de recidiva o progresión de la enfermedad³. Con estos esquemas de tratamiento las tasas de recidiva locorregional en el cáncer de mama han pasado de cerca del 10% en la década de 1990 hasta alrededor del 3% actualmente⁴, con una supervivencia global del 96,6% de las pacientes a los 5 años de seguimiento⁵. Son múltiples los factores relacionados con la recidiva locorregional del cáncer de mama, y la clasificación molecular del tumor es uno de los más influyentes. De esta manera, aquellos tumores inicialmente más agresivos muestran un mayor número de recaídas. Los tumores clasificados como HER2 positivos y los triple negativos tienen menor tasa de supervivencia libre de enfermedad (69 y 72%, respectivamente) frente a aquellos con presencia de receptores hormonales, también llamados luminales⁶.

Existen pocos estudios que relacionen la concordancia entre la clasificación molecular del tumor primario y de

la recidiva. En algunos casos se detecta una configuración molecular diferente entre el tumor primario y la recidiva que, en la mayoría de los casos, supone una pérdida de la expresión de receptores hormonales⁷. Varias hipótesis se han postulado respecto a este fenómeno aún poco estudiado, como la inestabilidad genética de los tumores y su heterogeneidad, la resistencia a los tratamientos iniciales que propicien una selección de los clones celulares más agresivos⁸, incluso la variabilidad que las técnicas de tinción por inmunohistoquímica pueden tener inter e intraobservador⁹.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la incidencia de recidivas locorregionales de cáncer de mama tratadas en nuestro centro a los 5 años de seguimiento y describir las características y evolución de dichas recidivas.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con carcinoma infiltrante de mama intervenidas quirúrgicamente entre enero de 2006 y diciembre de 2009 en la Unidad de Cirugía de Mama del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Se realizó una revisión exhaustiva de todos los casos tratados en la unidad, incluyendo aquellos que se trataron mediante mastectomía y los que fueron tratados mediante cirugía conservadora de la mama (lumpectomía o segmentectomía) más radioterapia posterior. Se definió la recidiva local como aquellas lesiones diagnosticadas en la mama ipsilateral a la lesión primaria mediante métodos de imagen y confirmadas mediante biopsia con aguja gruesa. Los criterios de inclusión fueron todos los casos de carcinoma infiltrante de mama intervenidos con un seguimiento mínimo de 24 meses y la presencia de recidiva

locorregional. Se excluyeron todas las pacientes que no completaron al menos un seguimiento mínimo de 24 meses y aquellas con estadio IV al diagnóstico.

Todos los casos fueron evaluados prequirúrgicamente por un comité multidisciplinar formado por cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, cirujanos plásticos y radiólogos. En dicho comité se decidió el esquema terapéutico individualizado valorando el estadio de presentación de la enfermedad, las características biológicas del tumor y las características morfológicas de las mamas que se trataron. El tratamiento quirúrgico de los casos iniciales fue conservador salvo que el tamaño tumoral o las características del tumor lo contraindicaran, en cuyo caso se realizó mastectomía. En todos los casos sin evidencia radiológica de afectación axilar se realizó la técnica del ganglio centinela durante la intervención. En aquellos casos positivos para macrometástasis por el método OSNA (presencia de ARN mensajero del gen de la citoqueratina 19 mayor de 5.000 copias) se completó la cirugía con vaciamiento axilar de los 2 primeros niveles de Berg y del tercer nivel en caso de afectación macroscópica. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado para el tratamiento. El seguimiento de las pacientes se realizó cada 3 meses durante los 2 primeros años y durante 6 meses hasta el quinto año, con controles clínicos y radiológicos. En caso de sospecha de recidiva se realizó biopsia mediante aguja gruesa para confirmar el diagnóstico. Los casos confirmados se trataron quirúrgicamente, y en caso de estar indicado, se administró tratamiento sistémico y radioterápico.

El análisis de los receptores hormonales se realizó mediante técnicas de inmunohistoquímica. El número de células positivas fue definido como un porcentaje estimado visualmente y al que se le adjudicó una puntuación. Esta puntuación, junto con la intensidad de la reacción, aportan la suma final que se interpretó como positiva cuando el valor era igual o superior a 3. El estudio del receptor HER2 se llevó a cabo en todos los casos mediante la técnica de inmunohibridación in situ, considerando el resultado positivo cuando el número de copias genéticas fue superior a 6.

Se recogieron las características del tumor primario (tamaño, estado axilar, histopatología del tumor, estado de los receptores hormonales, HER2 y el índice de proliferación tumoral medido mediante Ki-67), las características del tratamiento del tumor primario (neoadyuvancia, tipo de cirugía y márgenes, biopsia del ganglio centinela y vaciamiento axilar, quimioterapia y radioterapia adyuvante), las características de la recidiva (tamaño, local o regional, supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y supervivencia global a los 5 años) y el tratamiento de la recidiva (tipo de cirugía, biopsia del ganglio centinela y vaciamiento axilar, quimioterapia y radioterapia adyuvante). Finalmente, se compararon el tamaño y la presencia de receptores y del índice Ki-67 entre el tumor primario y la recidiva utilizando a cada paciente como su propio control, y se comparó la supervivencia libre de enfermedad entre los casos cuyos receptores hormonales no variaron y aquellos en los que se negativizaron en la recidiva.

El estudio estadístico se realizó con el software SPSS® 19.0 para Windows®. Las variables cualitativas se expresaron como el número de eventos. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango intercuartílico como medidas de tendencia central y dispersión,

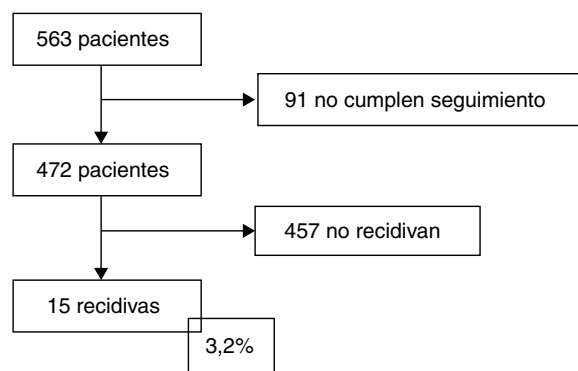


Figura 1 Algoritmo de inclusión de pacientes.

respectivamente. La comparación entre variables discretas se realizó con el test de Fisher y las variables cuantitativas continuas con el test de la U de Mann-Whitney. Para el cálculo de la supervivencia se aplicaron las curvas de Kaplan-Meier, obteniendo la supervivencia mediana y el intervalo de confianza al 95%.

Resultados

Inicialmente teníamos un total de 563 casos de cáncer de mama, de los cuales 472 cumplieron el seguimiento mínimo, con 66 meses de media (47-85). La mediana de edad de las pacientes estudiadas fue de 59 años (48-78). Cuarenta y nueve (10,3%) pacientes presentaron progresión de su enfermedad, con metástasis a distancia, y 15 (3,2%) fueron diagnosticadas de recidiva locorregional, siendo finalmente objeto de estudio (fig. 1). Veintitrés pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento, suponiendo una tasa de supervivencia global de un 95,9%.

Características y tratamiento del tumor primario

La mediana del tamaño del tumor primario fue de 18 mm (12-30). En todos los casos estudiados el diagnóstico fue de carcinoma ductal infiltrante. En 9 casos el tumor expresaba receptores estrogénicos, y en 6, de progesterona. Seis tumores fueron HER2 positivos. La mediana del índice de proliferación celular fue de 30% (15-40).

Seis pacientes recibieron neoadyuvancia; en 3 casos se administró quimioterapia clásica por tratarse de casos con estadios IIA, IIB y IIIC. Los 3 casos restantes fueron pacientes con tumores HER2 positivos que recibieron trastuzumab como tratamiento adyuvante. Se realizaron 11 cirugías conservadoras y 4 mastectomías. Se practicó biopsia selectiva del ganglio centinela en 11 casos, resultando uno de ellos positivo para micrometástasis. Se practicó vaciamiento axilar en la primera cirugía a las 4 pacientes restantes por sospecha radiológica de afectación ganglionar en 2 casos y confirmación histológica en los 2 restantes. Existieron 2 casos con márgenes afectados en los que se realizó la ampliación de márgenes, que fueron negativos en esta segunda instancia. Posteriormente al tratamiento quirúrgico los 11 casos que se trataron de manera conservadora recibieron irradiación de la mama afecta para completar el tratamiento local. Siete pacientes recibieron quimioterapia adyuvante,

Tabla 1 Características diagnóstico-terapéuticas de las 15 pacientes con recidiva de cáncer de mama

<i>Neoadyuvancia</i>	Quimioterapia	3
	Trastuzumab	3
<i>Cirugía</i>	Conservadora	11
	Mastectomía	4
<i>Manejo axilar</i>	Biopsia del ganglio centinela	11
	Vaciamiento axilar	4
<i>Estado de los márgenes</i>	Libre	13
	Afecto	2
<i>Adyuvancia</i>	Sí	7
	No	8
<i>Localización de la recidiva</i>	Local	9
	Regional	3
	Locorregional	3

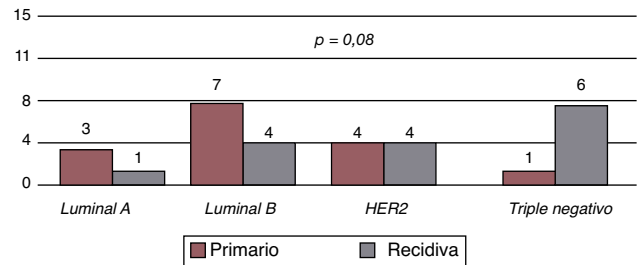
3 de ellas por estadio mayor o igual a II, y las restantes, con estadio I y factores de riesgo tales como valores altos de proliferación celular tumoral (60-80%) (tabla 1).

Características de la recidiva locorregional

La mediana de tiempo de aparición de recidiva locorregional fue de 33 meses (25,6-40,4), con un tamaño tumoral mediano de 16 mm (8-28). Del total de recidivas, 9 ocurrieron exclusivamente en la mama y se realizó tratamiento quirúrgico en esta, en 3 casos con vaciamiento axilar asociado por sospecha de afectación. Tres casos recidivaron en la mama y en la axila de manera sincrónica, realizando resección tumoral y vaciamiento axilar; las 3 restantes fueron 2 casos (13,3%) de recidiva supraclavicular, uno con vaciamiento axilar previo y el otro fue el caso cuyo ganglio centinela fue inicialmente positivo para micrometástasis, en los que se realizó resección de la adenopatía sospechosa. En el último caso, la recidiva ocurrió en la cadena ganglionar mamaria interna ipsilateral y se trató con radiación externa de dicha cadena. De las pacientes con cirugías conservadoras, en 8 casos la recidiva fue local, mientras que solo se observó recidiva local en un caso de mastectomía, siendo la mayoría regionales. En 2 casos se repitió la técnica del ganglio centinela en la recidiva, siendo ambos negativos. En todos los casos de recidiva el diagnóstico continuó siendo carcinoma ductal infiltrante, salvo un caso con carcinoma intraductal. En 5 casos la recaída expresaba receptores estrogénicos, y en 2, de progesterona. Seis recidivas se reportaron como HER2 positivas y 6 del total de recidivas no expresaban ningún receptor. La mediana del índice de proliferación celular en las recidivas fue de un 40% (30-70).

Comparación entre las características del tumor primario y la recidiva locorregional

Cuando se compararon las características del tumor primario y de la recidiva se obtuvo un tamaño tumoral similar (18 vs. 20 mm; $p=0,979$). Al comparar los receptores celulares (hormonales o HER2) y triple negativo entre el tumor primario y la recidiva se halló una tendencia significativa hacia la presencia de mayor número de casos triple negativo

**Figura 2** Comparación de los receptores celulares en los casos iniciales de cáncer de mama y las recidivas locorregionales.

en las recidivas (uno primario vs. 6 recurrencias; $p=0,08$) (fig. 2). Al comparar los datos de proliferación celular se encontró que en la recidiva existía una tendencia hacia valores medianos más altos frente a los del tumor primario, sin ser estadísticamente significativa (45 vs. 30%; $p=0,68$) (tabla 2).

Comparación de la evolución de las recidivas según su histopatología

Durante la evolución de la enfermedad primaria hacia la recidiva se observó que en varias pacientes cambió la expresión de los receptores; así, 2 pacientes con clasificación luminal A y 2 con luminal B mostraron una recidiva de características triple negativo, al igual que un caso HER2 positivo. Curiosamente, un caso luminal B negativizó los receptores hormonales pero desarrolló expresión de HER2. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 28 meses en las pacientes con triple negativo, y de 33 en las que expresaron algún receptor. Finalmente, solo una paciente falleció como consecuencia de la progresión de la enfermedad, siendo la supervivencia global de las enfermas con recidiva locorregional a 5 años del 93,3% (fig. 3).

Discusión

El cáncer de mama es una de las enfermedades más prevalentes en nuestro medio, suponiendo aproximadamente un cuarto de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país¹. La mayoría de las enfermas (96,6%) permanecen vivas 5 años después del tratamiento inicial⁵. En el presente

Tabla 2 Comparación de las características entre el tumor primario y la recidiva

	Primario	Recidiva	p
<i>Tamaño tumoral, mm</i>	18	20	0,979
<i>Receptores celulares, n (%)</i>			
Estrógenos	9 (60)	5 (33,3)	0,272
Progesterona	6 (40)	2 (13,3)	0,215
HER2	6 (40)	6 (40)	1
Negativos	1 (6,7)	6 (40)	0,08
<i>Índice de proliferación celular, %</i>	30	45	0,68

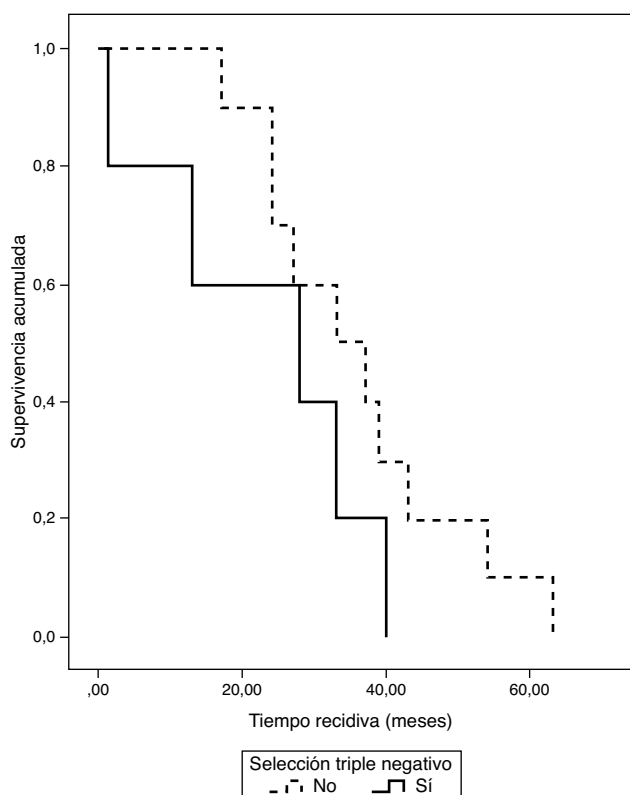


Figura 3 Comparación de la supervivencia libre de enfermedad entre casos seleccionados y no seleccionados a triple negativo.

trabajo se ha estudiado una cohorte de pacientes seguida durante 5 años para valorar las tasas de recidiva locorregional. De las 472 pacientes incluidas, solo un 3,2% presentó una recidiva en la mama ipsilateral o en la axila en el periodo de estudio, y el 95,5% de las pacientes continuaron vivas al acabar el periodo de seguimiento. Estas tasas de supervivencia libre de enfermedad y global se sitúan dentro de los estándares de cuidado actuales^{2,4,10}. Un factor importante ha sido el manejo multidisciplinar que se aplica en nuestro centro, individualizando cada caso y encontrando la mejor opción terapéutica entre los diferentes especialistas implicados. Varios autores que han investigado el impacto del manejo multidisciplinar concluyeron que si el proceso se realiza en estas unidades atendidas por equipos especializados mejora el pronóstico de las pacientes^{11,12}. De hecho, si la atención no es especializada existe mayor riesgo de tratamiento inadecuado de la mama (47 vs. 24%) y de la axila (38 vs. 4%), así como de estadificación incorrecta (40 vs. 8%)¹¹.

El esquema terapéutico diseñado para cada paciente es fundamental para garantizar unas tasas bajas de recidiva. El correcto control local de la enfermedad, que garantice unos márgenes quirúrgicos libres, está directamente relacionado con los resultados a largo plazo, siendo imprescindible una resección R0, pero sin existir diferencias entre márgenes mayores o menores¹³. En cuanto al tratamiento sistémico, un correcto esquema quimioterápico tanto neoadyuvante como adyuvante y el uso de trastuzumab en tumores HER2 positivos consiguen una reducción de las recidivas locorregionales

y de la supervivencia global^{4,14}. Por último, hoy en día es imprescindible el uso de radioterapia dentro del plan terapéutico de la cirugía conservadora, que no solo ha logrado igualar los resultados frente a la mastectomía², sino que, como recientemente se ha demostrado en un metaanálisis que incluyó 22 ensayos clínicos y 8.135 pacientes, disminuye la tasa de recidivas y la mortalidad asociada al cáncer de mama en todas las pacientes con afectación axilar, sea esta mayor o menor a 3 adenopatías implicadas^{15,16}.

En cuanto a los factores influyentes en la recidiva locorregional del cáncer de mama referentes a las características tumorales, existen unos factores clásicos como el tamaño, el cual no fue significativamente influyente en nuestra cohorte, con un tamaño mediano de 18 mm. Igualmente influyen el grado tumoral, la invasión vascular y el estadio al inicio. Más recientemente se ha correlacionado la biología molecular del tumor con el riesgo de recidiva, mostrando que los tumores que no expresan receptores tienen peor tasa de recidivas que aquellos que sí expresan receptores hormonales, pero no ocurre igual en los tumores HER2 positivos, que se comportan también de manera agresiva^{6,17,18}. En nuestra serie, las proporciones de las diferentes subpoblaciones moleculares se mantuvieron inicialmente, y sin embargo, es mayor la frecuencia de tumores luminales entre las recidivas, lógicamente, por ser más numerosos. Sin embargo, la mediana de supervivencia libre de enfermedad de 33 meses que hemos encontrado en el grupo estudiado se sitúa dentro de las supervivencias descritas por otros autores^{19,20}. También se han mantenido las proporciones descritas tanto para el lugar de la recidiva, que en la mayoría de los casos (60%) ocurrió en la mama, como para la distribución de la misma, predominante en mama en cirugía conservadora (72,7%) y regional en las mastectomías (75%).

Finalmente, es de especial mención los resultados observados al comparar el tumor primario con el de la recidiva. Aunque no se vio afectada la estirpe celular, es muy llamativa la evolución del resultado histológico por inmunohistoquímica de la presencia de receptores hormonales y HER2. Aunque la muestra estudiada es muy pequeña, existe cierta tendencia hacia la negativización de los receptores hormonales de un porcentaje importante de pacientes, que supone hasta un tercio de la muestra. Esta discordancia ha sido descrita en el 14-40% de los casos y se ha relacionado con peores supervivencias tras la recidiva^{7,21,22}. Existen varias hipótesis acerca de este fenómeno. Se ha postulado que un tumor inicialmente heterogéneo podría sufrir un proceso de selección de clones resistentes al tratamiento con la subsecuente aparición posteriormente de tumores más agresivos. Otra idea novedosa es el aumento de células madre oncogénicas que se ha observado in vitro tras el uso de terapia hormonal como el tamoxifeno. Estas células madre de cáncer de mama desarrollan resistencia a tamoxifeno y a fulvestrant en segunda línea. De esta forma, los tratamientos actuales eliminarían la mayor parte de la masa tumoral y enriquecerían el ambiente en células madre oncogénicas, que podrían potenciar una recidiva de células menos diferenciadas²³. Así mismo, las células en la recidiva muestran también un mayor índice de proliferación celular que se podría relacionar, igualmente, con cierta pérdida de diferenciación progresiva, como se ha descrito en algún trabajo previo²². Otra propuesta es la aparición de errores de medida por variabilidad técnica en la cuantificación

inmunohistoquímica de los receptores, que estaría en relación con las diferentes técnicas utilizadas entre el caso primario y la recidiva, el estudio de ambas muestras por diferentes patólogos y el tipo de estudio, dado que aquellas investigaciones con un diseño mejor han mostrado menos tasa de discordancia. Así, en un estudio en el que se revisaron de nuevo todas las muestras de anatomía patológica por 2 patólogos expertos independientes se corroboró la necesidad de disminuir el sesgo introducido por las variaciones en la técnica de tinción, aunque en algunos casos seguían existiendo discordancias a pesar del estudio minucioso de las muestras⁹. Por último, similares datos sobre discordancia (20,5%) en la biología molecular han sido descritos entre el tumor primario y lesiones metastásicas biopsiadas, aportando una valiosa información para líneas de tratamiento futuras en pacientes con diseminación sistémica de la enfermedad⁸.

En conclusión, en la cohorte estudiada en nuestro centro se han mantenido unas tasas bajas de recidiva locoregional y una tasa alta de supervivencia global acordes con los estándares actuales. La evolución de la enfermedad desde un punto de vista molecular supone un reto futuro que demanda un exhaustivo estudio de las pacientes y los tumores, aunque se necesitan más investigaciones para poder extraer conclusiones definitivas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Sergio Salido Fernández y Patricia Tejedor Togores: investigadores principales, recolección de los datos, estudio estadístico, revisión bibliográfica y redacción del manuscrito.

Irene López Rojo: recolección de los datos, revisión bibliográfica y redacción del manuscrito (Introducción y Discusión).

Alicia Cazorla Jiménez: selección de los casos de la base de datos de anatomía patológica, revisión bibliográfica y redacción del manuscrito (Introducción y Discusión).

Olivia Benítez Dupin: revisión bibliográfica y redacción del manuscrito (Introducción y Discusión).

Sonia Rivas Fidalgo: revisión bibliográfica y redacción del manuscrito.

Joaquín Gómez Ramírez: revisión bibliográfica y redacción del manuscrito.

Mariano Díaz-Miguel Maseda: revisión bibliográfica y redacción del manuscrito.

Sergio Salido Fernández: responsable del diseño del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pollán M, García-Mendizabal M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V, Pastor R, et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología*. 2007;4:231–48.
- Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1143–50.
- Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi7–23.
- Van Laar C, van der Slangen MJ, Poortmans PM, Nieuwenhuijzen GA, Roukema JA, Roumen RM, et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: Trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer*. 2013;49:3093–101.
- Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol*. 2010;21:723–8.
- Moo TA, McMillan R, Lee M, Stempel M, Ho A, Patil S, et al. Impact of molecular subtype on locoregional recurrence in mastectomy patients with T1-T2 breast cancer and 1-3 positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1569–74.
- Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau SW, Symmans WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1953–8.
- Domenici G, Rábano M, Piva M, Iriondo O, Zabalza I, López-Ruiz JA, et al. Respuesta hormonal de las células madre de mama y resistencia a tamoxifeno. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27:149–56.
- Pérez-Fidalgo JA, Eroles P, Ferrer J, Bosch A, Burgués O, Martínez F, et al. An evaluation of the impact of technical bias on the concordance rate between primary and recurrent tumors in breast cancer. *Breast*. 2013;22:974–9.
- Lee JH, Kim EK, Oh JY, Kwon HC, Kim SH, Kim DC, et al. US screening for detection of nonpalpable locoregional recurrence after mastectomy. *Eur J Radiol*. 2013;82:485–9.
- Kingsmore D, Hole D, Gillis C. Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer*. 2004;90:1920–5.
- Zork NM, Komenaka IK, Pennington RE Jr, Bowling MW, Norton LE, Clare SE, et al. The effect of dedicated breast surgeons on the short-term outcomes in breast cancer. *Ann Surg*. 2008;248:280–5.
- Pilewskie M, Ho A, Orell E, Stempel M, Chen Y, Eaton A, et al. Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1209–14.
- Peterson DJ, Truong PT, Sadek BT, Alexander CS, Wiksyk B, Shenouda M, et al. Locoregional recurrence and survival outcomes by type of local therapy and trastuzumab use among women with node-negative, HER2-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3490–6.
- McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality:

- Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127–35.
16. Quan ML, Osman F, McCreedy D, Fernandes K, Sutradhar R, Paszat L. Postmastectomy radiation and recurrence patterns in breast cancer patients younger than age 35 years: A population-based cohort. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:395–400.
 17. Wang J, Xie X, Wang X, Tang J, Pan Q, Zhang Y, et al. Locoregional and distant recurrences after breast conserving therapy in patients with triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22:247–55.
 18. Chen J, Jiang P, Wang HJ, Zhang JY, Xu Y, Guo MH, et al. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast-conserving therapy: A 15-study meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014;12:212.
 19. Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group*. *Eur J Cancer*. 1999;35:32–8.
 20. Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJ, Elkhuizen PH, van Geel AN, Scheijmans LJ, et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41:2637–44.
 21. Soomro R, Beg MA, ur Rahman SS. Discordance of biomarker status in recurrent breast cancer. *J Pak Med Assoc*. 2014;64:163–5.
 22. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Domini M, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: A single-institution analysis. *Ann Oncol*. 2013;24:101–8.
 23. Aurilio G, Monfardini L, Rizzo S, Sciandivasci A, Preda L, Bagnardi V, et al. Discordant hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in bone metastases compared to primary breast cancer. *Acta Oncol*. 2013;52:1649–56.