

**FACTORES PREDICTIVOS DE  
RECAÍDA SISTÉMICA  
Y  
SUPERVIVENCIA CÁNCER-ESPECÍFICA TRAS  
RECAÍDA LOCORREGIONAL  
EN EL CÁNCER DE MAMA RESECADO**

**Trabajo de Investigación (Curso 2009-2010)**

**José García Sánchez**

---

**Director: Joan Carles Galcerán.  
Professor Associat del Departament de Medicina de la UAB**

**Co-director: Blanca Munárriz Gandía.  
Jefa de Sección - Hospital Universitari La Fe de Valencia**

---

**Convocatoria Septiembre 2010**

**Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona**

# ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>4</b>
<b>Material y Métodos .....</b>	<b>5</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>9</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>15</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>24</b>
<b>Tablas .....</b>	<b>28</b>
<b>Certificados</b>	

## RESUMEN

Se ha realizado un análisis retrospectivo de variables clínico-patológicas en una serie de 116 pacientes diagnosticadas de una recaída locorregional de cáncer de mama tras una resección quirúrgica con mastectomía o cirugía conservadora en el Hospital Universitario La Fe entre los años 1988 y 2008. La mediana de seguimiento desde el diagnóstico de la recaída locorregional ha sido de 60 meses. Cincuenta y tres pacientes (45,7%) desarrollaron una recaída sistémica siendo la tasa de supervivencia cáncer-específica tras la recaída local a los 5 y 10 años de 67% y 54% respectivamente. En el análisis multivariante la presencia de invasión vásculo-linfática y la afectación cutánea (cutánides) en la recaída permanecieron como factores predictivos independientes de recaída sistémica y supervivencia cáncer-específica. La presencia de estos factores identifica a un subgrupo de pacientes, con alto riesgo de progresión sistémica y muerte por cáncer de mama tras la recaída local, en las que se debe considerar un tratamiento más intensivo.

**Palabras clave:** Cáncer de Mama. Recaída Locorregional. Factores Predictivos.

## RESUM

S'ha realitzat un anàlisi retrospectiu de variables clínic-patològiques d'una sèrie de 116 malalties diagnosticades d'una recaiguda locorregional de càncer de mama després d'una resecció quirúrgica amb mastectomia o cirurgia conservadora a l'Hospital Universitari La Fe entre els anys 1988 i 2008. La mitjana de seguiment des del diagnòstic de la recaiguda locorregional ha sigut de 60 mesos. Cinquanta-tres malalties (45,7%) varen desenvolupar una recaiguda sistèmica amb una taxa de supervivència càncer-específica després de la recaiguda local als 5 i 10 anys de 67 i 54% respectivament. A l'anàlisi multivariant la presència d'invasió vàsculo-linfàtica i l'afectació cutànea (cutànides) a la recaiguda varen permanèixer com a factors predictius independents de recaiguda sistèmica i supervivència càncer-específica. La presència d'aquests factors identifica un subgrup de malalties d'alt risc de progressió sistèmica i mort per càncer de mama després de la recaiguda local a les que s'hauria de considerar un tractament més intensiu.

**Paraules Clau:** Càncer de Mama. Recaiguda Locorregional. Factors Predictius.

## INTRODUCCIÓN.

La recaída locorregional (RLR) en el cáncer de mama está asociada a un mayor riesgo de recaída sistémica (RS) y tiene un efecto deletéreo en la supervivencia de pacientes tratadas tanto con mastectomía como con cirugía conservadora (CC). Si la RLR, por sí misma, constituye la causa o es un mero indicador de una posterior RS sigue siendo un tema controvertido en la actualidad.<sup>1,3,37,38</sup> Además, es importante tener en cuenta que, las pacientes que desarrollan una RLR constituyen una población heterogénea.<sup>5,22,23</sup> No toda paciente con RLR desarrollará una recaída sistémica y, finalmente, fallecerá a causa de su enfermedad. De ahí que, el manejo óptimo de las pacientes con RLR de cáncer de mama también sea controvertido. El objetivo de este trabajo de investigación es identificar factores predictivos de RS y de supervivencia cáncer-específica (SCE) tras la RLR analizando retrospectivamente datos clínicos, patológicos y de tratamiento tanto del tumor primario como de la RLR con la finalidad de identificar subgrupos de pacientes, que presenten un alto riesgo de RS y muerte por cáncer de mama, en las que se deba considerar un tratamiento más agresivo de la RLR.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

### 1. Pacientes.

La población de la serie incluye a 134 pacientes con RLR de carcinoma de mama tras una resección quirúrgica inicial (estadio 0-III) tratadas y controladas en el Hospital Universitario La Fe de Valencia durante un período de 20 años (1988-2008). La RLR se ha definido como la presencia de carcinoma in situ o infiltrante, documentado histológicamente, que aparece en piel-lecho de mastectomía, parénquima de mama ipsilateral o ganglios linfáticos regionales (axilares, infraclaviculares y supraclaviculares ipsilaterales) tras la resección quirúrgica del tumor primario. Las recaídas en mama ipsilateral tras una CC se han clasificado como “*verdadera recaída local (VRL)*” si la recaída se localizaba a menos de 3 cm de la localización inicial del tumor primario o como “*nuevo tumor primario (NTP)*” si la recaída se localizaba a más de 3 cm, en otro cuadrante distinto o presentaba una histología claramente diferente a la del tumor primario.

Dieciocho pacientes desarrollaron una RS, en el momento o dentro de los tres meses previos o posteriores al diagnóstico de la RLR, por lo que han sido excluidas del estudio. Los registros médicos de las 116 pacientes restantes han sido revisados para obtener información sobre variables clínicas y patológicas, recaída de la enfermedad y supervivencia. Los siguientes datos han sido recopilados tanto para el tumor primario como para la recaída: edad en el momento del diagnóstico, estatus menopáusico, fecha del diagnóstico, antecedentes familiares de cáncer de mama, método diagnóstico, estadio clínico y patológico, tamaño tumoral y localización, tipo histológico y comportamiento (infiltrante/in situ), grado histológico, presencia de invasión vásculo-linfática (VL) y/o necrosis tumoral, tipo de cirugía practicada, estado de los márgenes quirúrgicos, estatus de los receptores hormonales y del oncogen her-2-neu, número de ganglios aislados e infiltrados por tumor, dosis y técnica de radioterapia, uso y tipo de tratamiento sistémico, recaída locorregional y sistémica y estado de la enfermedad al final del seguimiento. La estadificación de la enfermedad se ha realizado de acuerdo con la 7ª edición del *American Joint Committee on Cancer “Cancer Staging Manual”*.

## **2. Tratamiento.**

En el momento del diagnóstico, todas las pacientes fueron evaluadas por un cirujano oncológico para determinar la posibilidad de practicar una CC. Las pacientes fueron consideradas candidatas a CC de la mama en base a los hallazgos de la exploración física y de las pruebas de imagen. Los criterios de CC incluían: 1) Relación adecuada entre tamaño tumoral y tamaño de la mama, 2) ausencia de microcalcificaciones extensas en mamografía, 3) no infiltración de piel o pared torácica por el tumor primario, 4) ausencia de contraindicaciones para el uso de radioterapia adyuvante, 5) no evidencia de multicentricidad y 6) conformidad de la paciente para llevar a cabo una CC. Las pacientes que se consideraron candidatas a una CC fueron sometidas a tumorectomía con el objetivo de la resección completa del tumor con márgenes macroscópicos de tejido sano.

En el caso de que no se cumpliesen estos criterios las pacientes fueron sometidas a una mastectomía. En todas las pacientes se realizó una resección completa macroscópica del tumor primario. Aquellas pacientes en las que los márgenes estaban infiltrados microscópicamente por el tumor fueron sometidas a un re-excisión quirúrgica en la mayoría de los casos. En este momento del proceso terapéutico se planteó la realización de una linfadenectomía axilar (LA) a criterio del equipo médico.

Tras la cirugía, aquellas pacientes que se sometieron a una CC recibieron radioterapia adyuvante mediante dos campos tangenciales opuestos con una media de dosis total de 50 Gy. Un boost de 10-15 Gy se administró sobre el lecho tumoral usando campos de electrones o braquiterapia intersticial en algunas pacientes. En las pacientes tratadas con mastectomía la radioterapia adyuvante (50 Gy) se consideró en caso de tumor > 5 cm, infiltración de cuatro o más ganglios linfáticos axilares y/o afectación de piel o pared torácica. La administración de quimioterapia adyuvante fue valorada en pacientes con afectación ganglionar en el estudio patológico o con criterios de alto riesgo a pesar de no existir afectación ganglionar. El tratamiento hormonal fue considerado tras la quimioterapia adyuvante o tras la cirugía, si no se administró quimioterapia, en todas aquellas pacientes con receptores de estrógeno o progesterona positivos.

Las pacientes fueron seguidas con exploración física al menos cada 6 meses los cinco primeros años y después anualmente si permanecían libres de enfermedad. Una minuciosa historia clínica y exploración física se realizó en cada visita. Se practicaron mamografías 6 meses después de completar la radioterapia adyuvante y después anualmente. Se procedió a realizar una biopsia de cualquier lesión sospechosa detectada en la exploración física o en las pruebas de imagen. Todo carcinoma de nueva aparición que implicase a la mama ipsilateral, el lecho de mastectomía y/o los ganglios linfáticos regionales se consideró como una RLR. En aquellas pacientes en las que se confirmó histológicamente una RLR se realizaron los estudios de imagen rutinarios para descartar la existencia de una RS asociada.

Las modalidades de tratamiento de la RLR incluyeron la resección quirúrgica, la radioterapia (adyuvante, radical o paliativa), la quimioterapia (neoadyuvante, adyuvante o paliativa), la hormonoterapia y los agentes biológicos solas o en combinación. En todas las pacientes se valoró de entrada la resección quirúrgica amplia de la RLR siempre que fuese técnicamente posible. Las RLR se consideraron irresecables en aquellos casos en los que la recaída afectaba a toda la mama o existía una diseminación cutánea (cutánides) múltiple.

### 3. Análisis estadístico.

Se han utilizado métodos estadísticos descriptivos para evaluar las distribuciones de frecuencias entre los grupos. Las variables que pueden predecir el desarrollo de RS se compararon mediante el análisis estadístico de *Chi cuadrado* o la *prueba exacta de Fisher*. La supervivencia cáncer-específica (SCE) se ha definido como el intervalo entre la fecha del diagnóstico histológico de la RLR y el último seguimiento. Las pacientes que están vivas o han muerto de una causa distinta al cáncer de mama se han censurado para el análisis de supervivencia. Las curvas de SCE se han obtenido de acuerdo al método de Kaplan-Meier. Las diferencias estadísticas entre las curvas se han comparado mediante el test log-rank. Distintos grupos de pacientes y de características del tumor se han identificado en el análisis multivariante en base a los factores que se identificaron en el análisis univariante como predictores significativos de RS y SCE. Se ha realizado un análisis multivariante para determinar factores de riesgo independientes de RS mediante el método de regresión logística multinominal. El modelo de Cox se ha usado para el análisis multivariante de los factores pronóstico de SCE. Un valor de  $p \leq 0,05$  se ha considerado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se ha realizado en agosto de 2010 utilizando el software SPSS (versión 18.0).



## **RESULTADOS.**

### **a) Características de los pacientes.**

La mediana de seguimiento de la población del estudio ha sido de 115 meses (rango 12-457 meses) tras el diagnóstico del tumor primario. La mediana de edad al diagnóstico del tumor primario fue 52 años (rango 28-87 años). Treinta y nueve pacientes (33,6%) eran pre-menopáusicas en el momento del diagnóstico y setenta y siete (66,4%) eran peri o post-menopáusicas. Diecinueve pacientes (16,4%) tenían antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer o segundo grado. Diez mujeres (8,6%) desarrollaron un segundo carcinoma en la mama contralateral.

### **b) Características y tratamiento del tumor primario.**

La mediana de tamaño tumoral clínico al diagnóstico fue 2,4 cm (rango 0,5-12 cm). El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante (n=91 pacientes). Diecisiete pacientes tuvieron un carcinoma lobulillar infiltrante (14,7%) y el resto de mujeres desarrollaron carcinomas medulares, mucinosos, coloides o tubulares (6,8%). Veinticuatro pacientes (20,7%) presentaron enfermedad multifocal o multicéntrica. La mediana de tamaño tumoral patológico tras la resección quirúrgica fue 2,2 cm (rango 0,1-10,5).

En cuanto al tratamiento quirúrgico del tumor primario se procedió a realizar una CC en el 46,6% de las pacientes de la serie (n=54) practicándose una mastectomía en el resto (n=62). Se realizó linfadenectomía axilar (LA) en noventa y ocho pacientes (84,5%). En las pacientes restantes la LA se omitió debido a diagnóstico de carcinoma ductal in situ, ganglios axilares clínicamente negativos, biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) negativa, co-morbilidad asociada o rechazo del paciente. La mediana de ganglios linfáticos aislados fue 11, con una mediana de ganglios linfáticos con infiltración tumoral de 3 (rango 1-33). Cincuenta y una pacientes (44%) presentaron afectación ganglionar tras el estudio patológico, incluyendo a veintisiete pacientes (53%) con enfermedad pN1, dieciséis (31,3%) con enfermedad pN2 y ocho (15,6%) con enfermedad pN3.

La radioterapia adyuvante tras la cirugía inicial se administró a cincuenta y dos pacientes (44,8%), cuarenta y cinco tras una CC y siete tras mastectomía. De esta manera, recibieron radioterapia adyuvante el 83,3% de las pacientes en las que se practicó una CC y el 11,3% de las pacientes mastectomizadas. Dieciocho de las cincuenta y dos pacientes irradiadas (34,6%) recibieron además un boost entre 10-15 Gy sobre el lecho tumoral. Setenta y cuatro pacientes (63,8%) recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante, cuarenta y cinco de ellas (60,8%) con esquemas basados en antraciclinas y/o taxanos. Nueve pacientes (7,8%) recibieron quimioterapia neoadyuvante. Sesenta y tres pacientes (54,3%) llevaron tratamiento hormonal adyuvante basado en tamoxifeno (85,7%) o inhibidores de aromatasa (7,9%) en la mayoría de los casos. La tabla 1 muestra otras características adicionales tanto del tumor primario como de su tratamiento.

### **c) Características de la recaída local y de su tratamiento.**

La mediana de tiempo a la recaída local en la población del estudio fue 40 meses (rango 2-227 meses). Las características tumorales en la recaída local y su tratamiento están resumidas en la tabla 2. La mediana de edad al diagnóstico de la RLR fue 57 años (rango 29-90 años). El 75% de las mujeres (n=87) eran post-menopáusicas en el momento de la RLR. Cincuenta pacientes (43,1%) desarrollaron la recaída en el lecho de mastectomía y cuarenta y seis pacientes (39,7%) en la mama ipsilateral tras una CC, treinta y ocho a menos de 3 cm de la localización inicial del tumor primario (verdadera recaída local) y ocho pacientes (6,9%) a más de 3 cm o en un cuadrante distinto (nuevo tumor primario). Catorce pacientes (12,1%) desarrollaron una recaída ganglionar regional ipsilateral exclusiva, nueve a nivel de ganglios axilares y cinco a nivel de ganglios supraclaviculares. En seis pacientes (5,2%) la recaída local se presentó junto con una afectación ganglionar axilar. La mediana de tamaño tumoral en la recaída fue 2 cm (rango 0,3-17 cm). Nueve pacientes (7,8%) presentaron carcinomas in situ en el momento de la recaída, cuatro de las cuales (44,4%) habían desarrollado un carcinoma infiltrante como tumor inicial.

El tratamiento de la RLR no estuvo estandarizado. Las modalidades de tratamiento incluyeron cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento hormonal y agentes biológicos (anti-her2). Nueve pacientes (7,8%) fueron tratadas exclusivamente con tratamiento local (cirugía y/o radioterapia). Dos pacientes (1,7%) recibieron quimioterapia y tres (2,6%) hormonoterapia como única modalidad de tratamiento. Las 105 pacientes restantes (90,5%) fueron tratadas con cirugía y/o radioterapia como tratamiento local además de recibir algún tipo de tratamiento sistémico.

En noventa y siete pacientes (83,6%) la RLR fue considerada resecable desde el punto de vista quirúrgico. Entre las cuarenta y nueve pacientes en las que se había realizado una CC como tratamiento del tumor primario fue posible una nueva tumorectomía en siete pacientes (14,2%) mientras que las cuarenta y dos restantes (85,7%) fueron sometidas a una mastectomía. De las siete pacientes que fueron sometidas a una segunda CC tras la recaída local sólo una presentó una segunda recaída local en la mama ipsilateral que fue rescatada quirúrgicamente. Entre las pacientes intervenidas se consiguió realizar una cirugía radical de RLR con márgenes quirúrgicos finales negativos ( $> 10$  mm) en sesenta y una pacientes (62,2%), en catorce pacientes (14,3%) los márgenes quedaron próximos y en veintitrés (23,5%) fueron positivos ( $\leq 2$  mm).

Sesenta y siete pacientes (57,8%) recibieron tratamiento sistémico con quimioterapia en la RLR (neoadyuvante y/o adyuvante). La mayoría de estas pacientes (56,7%) recibieron esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas si no las habían recibido previamente. El 41% de las pacientes recibieron esquemas que contenían taxanos. Seis pacientes recibieron agentes biológicos (trastuzumab) como parte del tratamiento (28,5% de las RLR her-2 positivas). En setenta y nueve mujeres (68,1%) se administró hormonoterapia en el tratamiento de la RLR (100% de las RLR receptores hormonales positivos). Se utilizaron en el tratamiento hormonal en la RLR inhibidores de aromatasa de tercera generación en treinta y siete pacientes (46,8%), tamoxifeno en veintinueve (36,7%) y progestágenos en siete (14,2%). En cinco pacientes se practicó una castración química (análogos de LHRH) o radica. El 56,1% de las pacientes (n=65) recibieron radioterapia como parte del tratamiento de la RLR.

#### **d) Recaída sistémica tras RLR.**

La mediana de seguimiento desde el diagnóstico de la RLR ha sido 60 meses (rango 0,4-354 meses). La tabla 3 resume las recaídas RLR y RS de la población del estudio tras la primera RLR. Treinta y tres pacientes (28,4%) desarrollaron una segunda RLR con una mediana de tiempo desde la primera RLR de 21 meses (rango 1-213 meses). En 21 mujeres (62,5%) la 2ª recaída fue exclusivamente local en lecho de mastectomía en todos los casos salvo en una mujer en la que la recaída se localizó en la mama ipsilateral tras una segunda CC. En el resto de pacientes la segunda recaída tras la RLR inicial fue ganglionar regional exclusivamente en 6 mujeres (18,8%), locorregional en una (3,1%) y local + sistémica en cuatro (12,5%). El tratamiento de la segunda recaída fue multimodal incluyendo resección quirúrgica, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, agentes biológicos o una combinación de los mismos. Catorce pacientes (12,2%) desarrollaron una tercera RLR tras la recaída inicial.

Cincuenta y tres pacientes (45,7%) desarrollaron RS y en veintiséis de estas mujeres la RS se asoció a una segunda o tercera RLR. La mediana de tiempo desde la RLR inicial hasta el desarrollo de la RS fue de 26 meses (rango 2-187 meses). La tasa de supervivencia libre de RS a los 5 y 10 años desde la RLR fue de 63% y 47% respectivamente (Figura 1). Las pacientes que desarrollaron recaída sistémica se trataron usando distintas modalidades de tratamiento tanto local (cirugía y/o radioterapia paliativa) como sistémico (quimioterapia, tratamiento hormonal y/o agentes biológicos).

Los resultados del análisis univariante de factores predictivos de RS se muestran en las tablas 4 y 5. Las características del tumor primario que se han asociado significativamente con el desarrollo de RS son la realización de mastectomía como cirugía inicial, la clasificación patológica del tumor primario  $\geq$  pT2, la afectación ganglionar en el momento del diagnóstico (pN+), el grado histológico 3, la negatividad en los receptores de progesterona, la presencia de invasión VL en el tumor primario, la administración de quimioterapia adyuvante y el intervalo hasta la recaída local  $\leq$  4 años.

Las características de la RLR que se han asociado con el desarrollo de RS son la localización de la recaída local en lecho de mastectomía, la histología de carcinoma infiltrante, el tamaño de la recaída local > 2 cm, la irresecabilidad de la recaída, el grado histológico 3, la presencia de invasión VL en la RLR, la existencia de cutánides y el desarrollo de una segunda RLR.

En el análisis multivariante de regresión logística de las 67 pacientes en las que se disponía de los datos completos clínico-patológicos, la presencia de invasión VL ( $p = 0,004$ ) y la afectación cutánea (cutánides) en la RLR ( $p = 0,026$ ) permanecieron como factores predictivos independientes de RS.

#### **e) Supervivencia tras RLR.**

La mediana de supervivencia cáncer-específica (SCE) tras la RLR fue de 160 meses (rango 87-232) para toda la cohorte del estudio. En el último control, 55 pacientes (47,4%) estaban vivas y sin evidencia de enfermedad y ocho (6,9%) estaban vivas con enfermedad clínica. La tasa de SCE tras la RLR a los 5 y 10 años fue de 67% y 54% respectivamente (Figura 2). En el análisis univariante de las variables del tumor primario (Tabla 6) y de la RLR (Tabla 7), los siguientes factores fueron predictivos de SCE: edad mayor de 50 años y estado post-menopáusico en el momento del diagnóstico del tumor primario, la realización de mastectomía como cirugía inicial, la clasificación patológica del tumor primario  $\geq pT2$ , la afectación ganglionar en el momento del diagnóstico ( $pN+$ ), el grado histológico 3, la negatividad en los receptores de progesterona, la presencia de invasión VL en el tumor primario y el intervalo hasta la recaída local  $\leq 4$  años. Entre las características de la RLR que han resultado predictivas de SCE están la localización de la recaída local en lecho de mastectomía, la afectación de los márgenes quirúrgicos tras la resección de la recaída, la histología de carcinoma infiltrante, el tamaño de la recaída local > 2 cm, la irresecabilidad de la recaída, el grado histológico 3, la negatividad de los receptores de estrógeno y/o progesterona, la presencia de invasión VL en la RLR y la existencia de cutánides y/o ulceración de la piel.

El diagnóstico inicial de la recaída local a través de la exploración física (con o sin mamografía) en aquellas pacientes en las que se había practicado una CC como cirugía inicial estuvo asociado con un descenso en la SCE a los 5 y 10 años comparado con el diagnóstico inicial a través de mamografía exclusiva 78% y 61% vs 92% y 92%, sin embargo, esta diferencia no alcanza la significación estadística ( $p=0,056$ ). Además, aquellas pacientes con CC que tuvieron recaídas a más de 3 cm de la localización del tumor primario o en otro cuadrante (nuevo tumor primario) tuvieron una SCE mayor que las pacientes con recaídas a menos de 3 cm del tumor primario (verdadera recaída local), aunque esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa (100% vs 86%, respectivamente;  $p = 0,6$ ). Ninguna de las mujeres que desarrollaron recaídas no invasivas (carcinoma in situ) murieron por cáncer de mama a los 5 y 10 años de seguimiento mientras que el 35% a los 5 años y el 50% a los 10 años de las pacientes que presentaron un carcinoma infiltrante a la recaída murieron finalmente a causa de su enfermedad ( $p = 0,019$ ). No hubo diferencias en la SCE tras la RLR en base a la administración de radioterapia o tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia).

El análisis multivariante utilizando el modelo de Cox de las 59 pacientes en las que se disponía de los datos clínico-patológicos completos reveló que sólo la presencia de invasión VL ( $p=0,001$ ) y la afectación cutánea (cutánides) ( $p=0,025$ ) en la RLR permanecían como factores predictivos independientes de SCE (Figura 3 y 4).

## DISCUSIÓN.

En el trabajo de investigación presentado se han revisado los datos de 116 pacientes con carcinoma de mama que han desarrollado una RLR tras una resección quirúrgica inicial mediante mastectomía o CC. La tasa de SCE a los 10 años de la RLR para el global de la serie ha sido del 54%. Diferentes estudios en los que se analizan los datos de pacientes con RLR tras mastectomía o CC muestran unas tasas de SCE similares a esta serie.<sup>41-45</sup> En el estudio de van Tienhoven et al,<sup>43</sup> la tasa de SCE tras RLR fue similar para las pacientes mastectomizadas con respecto a las sometidas a CC (58% y 59% respectivamente,  $p=0,73$ ). En este estudio, las características de las pacientes con mastectomía y CC fueron similares con respecto a los factores pronóstico iniciales. En mi trabajo, las pacientes con mastectomía presentaban estadios iniciales más avanzados respecto a las pacientes con CC (estadio II-III 85,5% vs 50% respectivamente). En el análisis univariante, la recaída en el lecho de mastectomía se ha asociado significativamente a una peor SCE a los 5 y 10 años respecto a la recaída en la mama ipsilateral (52% y 42% vs 88% y 73% respectivamente;  $p=0,004$ ), sin embargo, en el análisis multivariante, el tipo de cirugía inicial no se ha mantenido como un factor predictivo independiente de supervivencia. En el análisis multivariante de Le et al<sup>44</sup>, la evolución de las pacientes tampoco se vio modificada por el tipo de cirugía inicial. En el análisis de Janni et al,<sup>45</sup> el tipo de tratamiento quirúrgico inicial estuvo en el límite de la significación estadística ( $p=0,05$ ), y la supervivencia a 5 años tras RLR en pared torácica o mama ipsilateral fue del 46% y 61%, respectivamente.

A través del análisis de las características tanto del tumor primario como de la RLR se ha intentado identificar factores que puedan predecir RS y SCE tras la RLR. El análisis final de los datos ha puesto de manifiesto que la presencia de invasión VL y la afectación cutánea (cutánides) en la recaída son factores predictivos independientes de RS y SCE. Estos factores podrían ser utilizados para estratificar a las pacientes en grupos de riesgo y evaluar la necesidad de administrar tratamientos más intensivos tras la RLR. Aquellas mujeres con afectación cutánea o invasión VL en el momento de la RLR representan un grupo con especial alto riesgo de RS y muerte por cáncer de mama. En estas pacientes se podría considerar un manejo más agresivo (tratamiento sistémico o nuevas terapias dirigidas) tras la RLR en base a estos criterios.

El impacto de la RLR en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama sometidas tanto a mastectomía como a CC con posterior radioterapia adyuvante es un tema que todavía permanece controvertido en la actualidad. La RLR es considerada en muchas ocasiones como una situación rescatable y manejada, generalmente, con cirugía (resección amplia o mastectomía) asociando, en ocasiones, un tratamiento sistémico. Sin embargo, existen ya numerosos estudios que demuestran que la RLR es un potente predictor independiente de RS, SCE y supervivencia global.<sup>1-11,16-18,26</sup> Desafortunadamente, no hay descritos en la literatura demasiados trabajos con datos de supervivencia a largo plazo tras RLR en cáncer de mama. Uno de los problemas a la hora de interpretar los datos existentes es el hecho de que no hay un tratamiento locorregional ni sistémico estandarizado en esta situación clínica. Concretamente, el papel de la quimioterapia y el tratamiento hormonal y su impacto en la supervivencia son inciertos. Otro de los potenciales factores de confusión en esta situación es la heterogeneidad de las pacientes que desarrollan una RLR.<sup>5,22,23</sup> A menudo, la recaída local tras una cirugía inicial es un evento aislado y el desarrollo sincrónico de una afectación ganglionar regional o sistémica es poco frecuente. No obstante, diferentes estudios publicados revelan que hasta un 50% de las mujeres que presentan una RLR desarrollarán una recaída sistémica en los próximos 5 años.<sup>2-4,10,11,16,17</sup> Definir factores predictivos de RS y SCE en base a las características tanto del tumor primario como de la RLR pueden ayudar a identificar a pacientes con un mayor riesgo de metástasis o muerte por cáncer de mama tras una RLR y que, por tanto, probablemente se beneficien más de un tratamiento sistémico tras el tratamiento local de la RLR.

En este trabajo se ha realizado un análisis univariante y multivariante de variables tanto del tumor primario como de la RLR para identificar factores que nos puedan ayudar a predecir el pronóstico de las mujeres que desarrollan una RLR. Varias características del tumor primario se han asociado con un mayor riesgo de RS y una menor SCE tras RLR, incluyendo la realización de mastectomía como cirugía inicial, la clasificación patológica del tumor primario  $\geq$  pT2, la afectación ganglionar en el momento del diagnóstico (pN+), el grado histológico 3, la negatividad en los receptores de progesterona, la presencia de invasión VL en el tumor primario y el intervalo hasta la recaída local  $\leq$  4 años.



Además un número similar de características de la recaída también se han asociado significativamente a un peor pronóstico, incluyendo la localización de la recaída local en lecho de mastectomía, la afectación de los márgenes quirúrgicos tras la resección de la recaída, la histología de carcinoma infiltrante, el tamaño de la recaída local > 2 cm, la irresecabilidad de la recaída, el grado histológico 3, la negatividad de los receptores de estrógeno y/o progesterona, la presencia de invasión VL en la RLR y la existencia de cutánides y/o ulceración de la piel.

Varios autores han intentado identificar factores que predigan el pronóstico a largo plazo de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que presentan una RLR tras una resección inicial.<sup>6,8,10,11,26-32</sup> Voogd et al,<sup>30</sup> del *Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation*, publicaron los resultados de 266 pacientes con recaída local en la mama ipsilateral tras una CC. En este estudio, se obtuvieron los datos de pacientes de 11 instituciones sanitarias de los Países Bajos con una mediana de seguimiento de 52 meses. Las pacientes no recibieron un tratamiento estandarizado. De forma similar a lo que se ha descrito en este trabajo de investigación, los autores encontraron que la afectación ganglionar inicial y la presencia de invasión VL en el tumor primario y el tamaño y comportamiento histológico (invasivo vs no invasivo) de la RLR estaban relacionados con un mayor riesgo de RS y muerte por cáncer de mama. Voogd et al también encontraron que el grado histológico del tumor primario era un potente predictor de supervivencia libre de RS (56% grado I-II vs 42% grado III;  $p=0,03$ ) al igual que ocurre en la serie presentada en este trabajo (67% grado I-II vs 33% grado III a los 10 años;  $p=0,002$ ) aunque éste no se ha mantenido como un factor independiente en el análisis multivariante. En el análisis de regresión de Cox del estudio del grupo holandés, excluyendo a las pacientes con recaídas no invasivas y/o con datos desconocidos, se identificaron cuatro variables pronóstico independientes para supervivencia global y supervivencia libre de RS: estatus ganglionar en el momento del diagnóstico, grado histológico del tumor primario, localización de la recaída local y tamaño de la recaída. El estudio proporciona importante información preliminar acerca de la estratificación de las pacientes con RLR en grupos de riesgo, aunque sus resultados son limitados debido al corto seguimiento.

Otro estudio publicado por Doyle et al examina los resultados a largo plazo de pacientes con recaída local tras CC.<sup>31</sup> Este trabajo incluyó a 112 mujeres con recaída local con una mediana de seguimiento de 44 meses. En las 93 pacientes que presentaron un recaída local invasiva, los autores identificaron sólo dos factores pronóstico de supervivencia global y SCE: el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta la RLR y el método diagnóstico en el momento de la RLR. Aunque en este trabajo los resultados no alcanzan la significación estadística debido al pequeño número de pacientes, se puede observar que las mujeres que desarrollan una recaída en la mama ipsilateral alejada de la localización inicial del tumor primario (nuevo tumor primario) han tenido un mejor pronóstico. Estos datos están en concordancia con otros estudios que demuestran que los segundos tumores primarios tras una CC inicial tienen una tasa de RS significativamente más baja que las verdaderas recaídas locales (a < 3 cm de la localización inicial del tumor primario).<sup>33,34</sup> Por tanto, la verdadera recaída local y el nuevo tumor primario parecen tener diferentes historias naturales y diferente pronóstico, lo cual remarca la importancia de distinguir ambas entidades en el momento de la recaída por las implicaciones que esto pueda tener en el manejo terapéutico.

Otros factores que parecen tener un valor pronóstico en la RLR son el tiempo a la RLR y la afectación ganglionar inicial (pN0 vs pN+).<sup>27,32,41,42</sup> En la serie publicada por el *Institut Gustave Roussy*,<sup>44</sup> el intervalo libre de RLR (ILR)  $\leq$  24 meses, la edad avanzada al diagnóstico y el alto grado histológico del tumor primario se asociaron a un mayor riesgo de RS y muerte. De manera similar, el análisis conjunto de los datos de dos ensayos aleatorizados de la EORTC<sup>43</sup> mostró que la afectación ganglionar regional inicial y un ILR corto son factores predictivos de supervivencia muy significativos. En mi serie la asociación de estas dos variables también parece tener un importante impacto en la supervivencia. La SCE a los 5 y 10 años tras la RLR de las pacientes con ganglios negativos y un ILR > 24 meses ha sido significativamente superior a la de aquellas mujeres con ganglios positivos y un ILR  $\leq$  24 meses (85% y 66% vs 26% y 17% respectivamente; p=0,013).

La extensión de la RLR se ha descrito también como un importante factor pronóstico.<sup>27,32,41,46</sup> Uno de los grandes estudios publicados sobre factores pronóstico tras la RLR en cáncer de mama es el dirigido por Galper et al desde el *Dana Farber Institute* y el *Brigham and Women's Hospital*.<sup>27</sup> En este estudio, 341 pacientes con RLR fueron seguidas por una mediana de 85 meses. Las variables que se asociaron significativamente con el desarrollo de RS y muerte por cáncer de mama fueron el comportamiento histológico de la RLR (infiltrante vs in situ), tiempo hasta la RLR, edad al diagnóstico inicial y la extensión de la RLR. Las mujeres en las que no se pudo realizar una resección quirúrgica de la RLR tuvieron un riesgo mayor de RS y SCE comparado con aquellas en las que se practicó una mastectomía o una cirugía desconocida (HR 3,2). En mi proyecto el 50% de las pacientes con una RLR irresecable murieron a los 10 años de seguimiento ( $p < 0,0001$ ). Además, en el estudio de Galper et al aquellas pacientes en las que se practicó una segunda CC tuvieron más riesgo comparadas con las pacientes en las que se practicó una mastectomía (HR 2). En mi serie, se pudo realizar una resección quirúrgica de la RLR en la mayoría de las pacientes (84%) y no hubo diferencias en cuanto a RS y SCE en función del tipo de cirugía practicada, ni siquiera en el caso de las recaídas tras una CC inicial (segunda CC vs mastectomía). Por tanto, no es posible hacer conclusiones definitivas sobre el impacto del tratamiento local en la RLR en la mama ipsilateral en este proyecto de investigación dado el escaso número de pacientes. En la misma línea, Kurtz et al,<sup>46</sup> describieron una SCE del 74% a los 5 años para aquellas pacientes con recaídas locales  $\leq 2$  cm. De acuerdo con mi análisis, la SCE a los 10 años fue significativamente superior en las RLR  $\leq 2$  cm respecto a las  $> 2$  cm (70% vs 45%;  $p = 0,003$ ).

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama invasivo generalmente tienen un peor pronóstico y cuándo se someten a una CC tienen un mayor riesgo de RLR.<sup>36</sup> La alta frecuencia de RLR entre las mujeres jóvenes representa un problema por sí mismo, pero numerosos estudios no han demostrado que la supervivencia sea significativamente diferente para las pacientes jóvenes en las que se practica una CC comparada con las mujeres mastectomizadas.<sup>43,44</sup> En el análisis multivariante de esta serie, la edad al diagnóstico no se mantuvo como un factor predictivo independiente de SCE.

De igual manera que en otras series,<sup>6,29,30</sup> en este trabajo se ha identificado la afectación cutánea en el momento de la RLR como un factor predictivo significativo de mal pronóstico. Estas recaídas, en realidad, pueden ser marcadores del potencial metastásico del tumor primario. Aunque en este trabajo se han catalogado a las recaídas que afectan a la piel (cutánides) como RLR, en ciertas pacientes, las recaídas cutáneas pueden representar metástasis del tumor primario a través de la trama linfocutánea y, por tanto, biológicamente pueden considerarse como RS por sí mismas.

Aunque se ha demostrado de forma bastante consistente que las pacientes que experimentan una RLR tienen aumentado el riesgo de desarrollar una RS,<sup>1-11, 16-18, 26</sup> es todavía un tema controvertido en la actualidad si la RLR es un marcador de una mayor agresividad biológica del tumor primario o si la RLR, por sí misma, es el origen de la diseminación sistémica posterior.<sup>1,16-18</sup> Las tasas de supervivencia similares para las pacientes sometidas a CC y mastectomía, a pesar de una mayor tasa de recaídas locales con la CC, sugieren que el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama está ligado a la presencia o ausencia de metástasis ocultas en el momento del diagnóstico.<sup>12-15</sup> De esta manera, muchos autores creen que la RLR es un marcador, más que una causa, de RS. Por el contrario, otros autores han propuesto que la prevención de la RLR puede mejorar la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama evitando la diseminación secundaria de las células tumorales desde la RLR.<sup>6,10,20,36</sup> Esta hipótesis está apoyada por el análisis de ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha comparado el efecto de la radioterapia adyuvante tras una CC<sup>21</sup>; estos trabajos han demostrado que la omisión de la radioterapia tras una CC triplica el riesgo de RLR y aumenta en un 8,6% el riesgo de muerte por cáncer de mama. De la misma manera, esta hipótesis también está avalada por los datos procedentes de estudios prospectivos en los que la supervivencia de mujeres con cáncer de mama y factores de alto riesgo mejoró tras recibir radioterapia adyuvante y tratamiento sistémico tras mastectomía.<sup>37,38</sup> En un trabajo reciente, se ha propuesto que una reducción absoluta del 20% de RLR conduce a una reducción absoluta de un 5% en la mortalidad por cáncer de mama.<sup>39</sup> Además, algunos investigadores han demostrado un retraso en el segundo pico de incidencia de RS en pacientes que desarrollan una RLR,<sup>6,10</sup> lo que soporta la teoría de que la RLR, por sí misma, es una causa de RS.

El hecho de que en esta serie presentada se haya identificado la presencia de invasión VL en la RLR como un factor predictivo independiente de RS y SCE apoya la hipótesis de que la RLR pueda ser, por sí misma, la causa de la diseminación sistémica e implique un mal pronóstico. Otros autores también han encontrado que la invasión VL en la recaída se comporta como un factor independiente de SCE.<sup>41</sup>

Si asumimos que la RLR representa no sólo un marcador de una mayor agresividad biológica del tumor primario con un mayor potencial de micrometástasis al diagnóstico sino también una causa de diseminación sistémica secundaria y, por tanto, de aumento de mortalidad, es importante identificar e intentar reducir los factores implicados en este proceso. Hasta la fecha, la edad joven, el tamaño tumoral, la invasión VL, los márgenes de resección afectos y la afectación ganglionar se han asociado con un aumento del riesgo de RLR.<sup>6,8,10,11,26,28-32</sup>

Hasta donde sabemos, todavía no está claro si el tratamiento sistémico adyuvante después de la RLR tiene un impacto en la supervivencia. En este trabajo de investigación, el uso de tratamiento sistémico era demasiado limitado para poder sacar conclusiones en cuanto a su eficacia. El desarrollo rápido de síntomas derivados de la enfermedad a distancia indica que en muchas pacientes la RLR se acompaña de una importante carga tumoral micrometastásica en el momento del tratamiento de rescate local. Esto indica que, en pacientes adecuadamente seleccionadas, el tratamiento sistémico puede jugar un papel muy importante en el control de la enfermedad. Por el contrario, si el tratamiento de la RLR se limita al control local se puede estar perdiendo la posibilidad de un tratamiento curativo en algunas pacientes. De manera similar al uso del tratamiento sistémico en la adyuvancia del cáncer de mama, el uso de terapia sistémica tras el tratamiento local de una RLR podría estar justificado debido a su potencial papel en la reducción de nuevas RLR y en el retraso en la RS.<sup>30</sup>

Es importante entender el impacto de la RLR en los resultados a largo plazo de las pacientes. En primer lugar, la RLR puede ocurrir hasta en un 10-15% de las pacientes, lo que implica a un gran número de mujeres. En segundo lugar, una falta de comprensión de las consecuencias de la RLR puede conducir a un tratamiento inadecuado locorregional en el momento de la presentación del tumor primario. Las pacientes que desarrollen una RLR después de una cirugía inicial tienen riesgo de RS posterior y se debe considerar en ellas el tratamiento sistémico, especialmente si se identifica alguno de los factores de riesgo asociados con la RS posterior.

## **CONCLUSIONES.**

Este trabajo sugiere que en aquellas pacientes con cáncer de mama que desarrollan una RLR tras mastectomía o CC la presencia de invasión VL o afectación cutánea (cutánides) en la RLR supone un potente indicador de RS y SCE. Estas pacientes constituyen un subgrupo de especial alto riesgo y, por tanto, se debe considerar la asociación de terapias sistémicas al control local de la RLR en estos casos.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991;338:327–31.
2. Whelan T, Clark R, Roberts R, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:11–16.
3. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:19 – 27.
4. Kemperman H, Borger J, Hart A, et al. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for Stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer.* 1995;31A:690–698.
5. Haffty BG, Reiss M, Beinfeld M, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol.* 1996;14:52–57.
6. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:101–109.
7. Elkhuzien PH, van de Vijver MJ, Hermans J, et al. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40:859–867.
8. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, et al. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol.* 2000;18:1696–1708.
9. Rouzier R, Extra JM, Carton M, et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breastconserving surgery. *J Clin Oncol.* 2001;19:3828–3835.
10. Vicini FA, Kestin L, Huang R, et al. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer.* 2003;97:910–919.
11. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer.* 2003; 97:926–933.
12. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet.* 1996;348:708–713.
13. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, 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;92:1143–1150.



14. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233–1241.
15. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227–1232.
16. Fowble B. Ipsilateral breast tumor recurrence following breast-conserving surgery for early-stage invasive cancer. *Acta Oncol*. 1999;38(Suppl 13):9–17.
17. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*. 2001;91:1679–1687.
18. della Rovere GQ, Benson JR. Ipsilateral local recurrence of breast cancer: determinant or indicator of poor prognosis? *Lancet Oncol*. 2002;3:183–187.
19. Demicheli R, Abbattista A, Miceli R, et al. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;41:177–185.
20. Koscielny S, Tubiana M. The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:11–24.
21. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:115–121.
22. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:44–48.
23. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer*. 1993;71:2395–2409.
24. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC cancer staging manual. *Surg Clin North Am*. 2003;83:803–819.
25. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3628–3636.
26. Lannin DR, Haffty BG. End results of salvage therapy after failure of breast-conservation surgery. *Oncology (Huntingt)*. 2004;18:272–279; discussion, 280–272, 285–276, 292.
27. Galper S, Blood E, Gelman R, et al. Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61: 348–357.
28. Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology*. 1993;188:189–194.
29. Gage I, Schnitt SJ, Recht A, et al. Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:480–486.

30. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer*. 1999;85:437–446.
31. Doyle T, Schultz DJ, Peters C, et al. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51: 74–80.
32. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for Stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001;19:1688–1697.
33. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence versus new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:1281–1289.
34. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer*. 2002;95:2059–2067.
35. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer*. 2004; 100:2269–2280.
36. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol*. 1995;13:2869–2878.
37. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 1997;337:949–955.
38. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;337:956–962.
39. Peto R. Effects of local therapy on breast cancer mortality. Oncology Leader commentary, breast cancer update, 2000. Available from URL: [http://www.breastcancerupdate.com/oncology\\_leader/peto/effects\\_therapy\\_bc\\_mort.html](http://www.breastcancerupdate.com/oncology_leader/peto/effects_therapy_bc_mort.html) [accessed February 22, 2005].
40. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a Phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*. 1994;12:2071–2077.
41. Shen J, Hunt K, Mirza N, Buchholz T, et al. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer* 2005;104:479-90.
42. Fodor J, Major T, Polgar C, Orosz Z, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *The Breast* 2008; 17: 302-308.

43. 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.
44. Le^ MG, Arriagada R, Spielmann M, Guinebretiere JM, Rochard F. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2002;94:2813–20.
45. Janni W, Shabani N, Dimpfl T, Starflinger I, Rjosk D, Peschers U, et al. Matched pair analysis of survival after chest-wall recurrence compared to mammary recurrence: a long-term follow up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:455–62.
46. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989;63:1912–7.

## TABLAS

**TABLA 1:**

**Características del tumor primario y del tratamiento**

Características	No de pacientes (%)
<b>Clasificación clínica del tumor</b>	
Tis	10 (8,6%)
T1	37 (31,9%)
T2	53 (45,7%)
T3	6 (5,2%)
T4	9 (7,8%)
No disponible	1 (0,9%)
<b>Estatus ganglionar clínico</b>	
N0	79 (68,1%)
N1	31 (26,7%)
N2	6 (5,2%)
<b>Tipo de cirugía</b>	
Cirugía conservadora	54 (46,6%)
Mastectomía	62 (53,4%)
Linfadenectomía axilar	98 (84,5%)
BSGC	10 (8,6%)
<b>Clasificación tumoral patológica</b>	
pTis	12 (10,3%)
pT1	36 (31%)
pT2	52 (44,8%)
pT3	6 (5,2%)
pT4	10 (8,6%)
<b>Estado final de los márgenes quirúrgicos</b>	
Negativo (> 10 mm)	98 (84,5%)
Próximo (2-10 mm)	7 (6%)
Positivo (≤ 2 mm)	10 (8,6%)
No disponible	1 (0,9%)
<b>Metástasis ganglionares</b>	
Sí	51 (44%)
No	47 (40,5%)
No linfadenectomía	18 (15,5%)

<b>Extensión extracapsular (en pN+)</b>		
Presente		19 (37,2%)
Ausente		32 (62,7%)
<b>Estadio patológico AJCC (7ª edición)</b>		
Estadio 0		12 (10,3%)
Estadio I		24 (20,7%)
Estadio II-A		33 (28,4%)
Estadio II-B		19 (16,4%)
Estadio III-A		15 (12,9%)
Estadio III-B		5 (4,3%)
Estadio III-C		8 (6,9%)
<b>Tipo histológico</b>		
Ductal		91 (78,4%)
Lobulillar		17 (14,7%)
Medular		4 (3,4%)
Coloide/Mucoide		2 (1,7%)
Tubular		2 (1,7%)
<b>Comportamiento histológico</b>		
Carcinoma infiltrante		75 (64,7%)
Carcinoma in situ		12 (10,3%)
Infiltrante + áreas de carcinoma in situ		29 (25%)
<b>Grado histológico</b>		
Grado I		22 (19%)
Grado II		44 (37,9%)
Grado III		42 (36,2%)
No disponible		8 (6,9%)
<b>Necrosis tumoral</b>		
Presente		31 (26,7%)
Ausente		83 (71,6%)
No disponible		2 (1,7%)
<b>Invasión vásculo-linfática</b>		
No		77 (66,4%)
Sí		34 (29,3%)
No disponible		5 (4,3%)
<b>Receptor de estrógeno</b>		
Positivo		66 (56,9%)
Negativo		46 (39,7%)
No disponible		4 (3,4%)

<b>Receptor de progesterona</b>		
<b>Positivo</b>		59 (50,9%)
<b>Negativo</b>		46 (39,7%)
<b>No disponible</b>		11 (9,5%)
<b>Estatus oncogen Her-2-neu (IHQ +/- FISH)</b>		
<b>Negativo</b>		59 (50,9%)
<b>Positivo</b>		23 (19,8%)
<b>Desconocido</b>		34 (29,3%)
<b>BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela</b>		

**TABLA 2.**

**Características de la recaída local y de su tratamiento.**

<b>Características</b>	<b>No de pacientes (%)</b>
<b>Método diagnóstico</b>	
Exploración física	78 (67,2%)
Mamografía	15 (12,9%)
Ambas	23 (19,8%)
<b>Localización de la recaída</b>	
Lecho de mastectomía	50 (43,1%)
Mama ipsilateral (CC)	
≤ 3 cm del tumor primario	38 (32,8%)
(Verdadera RL)	
>3 cm del tumor primario	8 (6,9%)
(2º tumor primario)	
Recaída ganglionar regional exclusiva	14 (12,1%)
Recaída local + ganglionar regional	6 (5,2%)
<b>Tamaño de la recaída en cm: Mediana (rango)</b>	<b>2 (0,3-17)</b>
<b>Tipo de cirugía de la RLR (n=98)</b>	
Tumorectomía	7 (7,1%)
Mastectomía	42 (42,9%)
Excisión	49 (50%)
<b>Estado final de los márgenes quirúrgicos RLR</b>	
Negativo (> 10 mm)	61 (62,2%)
Próximo (2-10 mm)	14 (14,3%)
Positivo (≤ 2 mm)	23 (23,5%)
<b>Comportamiento histológico</b>	
Carcinoma infiltrante	107 (92,2%)
Carcinoma in situ	9 (7,8%)
<b>Grado histológico</b>	
Grado I	14 (12,1%)
Grado II	40 (34,5%)
Grado III	51 (44%)
No disponible	11 (9,5%)
<b>Invasión vasculo-linfática</b>	
No	60 (51,7%)
Sí	49 (42,2%)
No disponible	7 (6%)

<b>Receptor de estrógeno</b>		
Positivo		69 (59,5%)
Negativo		44 (37,9%)
No disponible		3 (2,6%)
<b>Receptor de progesterona</b>		
Positivo		61 (52,6%)
Negativo		47 (40,5%)
No disponible		8 (6,9%)
<b>Estatus oncogen Her-2-neu (IHQ +/- FISH)</b>		
Negativo		64 (55,2%)
Positivo		21 (18,1%)
Desconocido		31 (26,7%)
<b>Necrosis tumoral</b>		
Presente		32 (27,6%)
Ausente		65 (56%)
No disponible		19 (16,4%)
<b>Afectación cutánea</b>		
Sí		20 (17,2%)
No		96 (82,8%)
<b>Cutánides</b>		
Sí		21 (18,1%)
No		95 (81,9%)
<b>Quimioterapia</b>		
No		49 (42,2%)
Sí		67 (57,8%)
<b>Hormonoterapia</b>		
No		37 (31,9%)
Sí		79 (68,1%)
<b>Radioterapia</b>		
No		51 (44%)
Sí		65 (56,1%)



**TABLA 3****Recaída locorregional y sistémica tras primera RLR**

<b>Características</b>	<b>No de pacientes (%)</b>
<b>Recaídas tras la primera RLR</b>	
<b>Sí</b>	64 (55,2%)
RLR exclusiva	11 (9,5%)
RS exclusiva	27 (23,3%)
RLR + RS	26 (22,4%)
<b>No</b>	52 (44,8%)
<b>Recaída ganglionar regional</b>	
Ganglios axilares	13 (44,8%)
Ganglios supraclaviculares	9 (31%)
Pared torácica + ganglios regionales	4 (13,8%)
Mama ipsilateral + ganglios regionales	3 (10,3%)
<b>Recaída Sistémica</b>	
<b>Sí</b>	53 (45,7%)
<b>No</b>	63 (54,3%)
<b>Mediana de tiempo desde la RLR inicial hasta RS (meses)</b>	26 (2-187)
<b>Situación en último control:</b>	
Vivas sin evidencia de enfermedad	55 (47,4%)
Vivas con enfermedad	8 (6,9%)
Exitus por cáncer de mama	45 (38,8%)
Exitus por otra causa	6 (5,2%)
Pérdida de seguimiento	2 (1,7%)

**TABLA 4. Análisis univariable de factores predictivos de RS.**

**Características de las pacientes y del tumor primario**

Variable	Nº total de pacientes	No de pacientes con RS (%)	p
<b>Edad al diagnóstico</b>			NS
≤ 50 años	55	22 (40%)	
> 50 años	61	31 (54,8%)	
<b>Estado menopáusico al diagnóstico</b>			NS
Pre-menopáusica	39	16 (41%)	
Post-menopáusica	77	37%	
<b>Tipo de cirugía</b>			0,0001
Cirugía conservadora	54	15 (27,8%)	
Mastectomía	62	38 (61,3%)	
<b>Estado final márgenes quirúrgicos</b>			NS
Negativo/Próximo	105	48 (45,7%)	
Positivo (≤ 2 mm)	10	5 (50%)	
<b>Clasificación patológica del tumor</b>			0,025
pTis-pT1	48	16 (33,3%)	
pT2-pT3-pT4	68	37 (54,4%)	
<b>Tamaño patológico (cm)</b>			NS
≤ 2 cm	52	19 (36,5%)	
> 2 cm	59	32 (54,2%)	
<b>Estatus ganglionar</b>			0,0001
pN0	51	34 (66,7%)	
pN+	57	19 (33,3%)	
<b>Grado histológico</b>			0,009
Grado I-II	66	24 (36,4%)	
Grado III	42	26 (61,9%)	
<b>Necrosis tumoral</b>			NS
Presente	31	12 (38,7%)	
Ausente	83	41 (49,4%)	
<b>Invasión vásculo-linfática</b>			0,005
No	77	30 (39%)	
Sí	34	23 (67,6%)	
<b>Receptor de estrógeno</b>			NS
Positivo	66	28 (42,4%)	
Negativo	46	22 (47,8%)	

<b>Receptor de progesterona</b>			0,05
Positivo	59	22 (37,3%)	
Negativo	46	26 (56,5%)	
<b>Estatus oncogen Her-2-neu</b>			NS
Negativo	59	31 (52,5%)	
Positivo	23	7 (30,4%)	
<b>Radioterapia adyuvante</b>			NS
Si	52	21 (40,4%)	
No	64	32 (50%)	
<b>Radioterapia: Boost 10-15 Gy</b>			NS
Si	18	7 (38,9%)	
No	33	13 (39,4%)	
<b>Quimioterapia adyuvante</b>			0,005
Si	74	41 (55,4%)	
No	42	12 (28,6%)	
<b>Hormoterapia adyuvante</b>			NS
Si	63	27 (42,9%)	
No	53	26 (49%)	
<b>Intervalo tiempo hasta RLR</b>			0,028
≤ 4 años	66	36 (54,5%)	
> 4 años	50	17 (34%)	

**TABLA 5. Análisis univariable de factores predictivos de RS.**

**Características de las pacientes y del tumor en la RLR**

<b>Características</b>	<b>Nº total de pacientes</b>	<b>No de pacientes con RS (%)</b>	<b>p</b>
<b>Estado menopáusico</b>			NS
Pre-menopáusicas	29	14 (48,3%)	
Post-menopáusicas	87	39 (44,8%)	
<b>Método diagnóstico RLR (CC previa)</b>			NS
Mamografía	15	2 (13,3%)	
Exploración física o ambas	48	18 (37,5%)	
<b>Localización de la recaída I</b>			0,002
Lecho de mastectomía	50	30 (60%)	
Mama ipsilateral (CC)	46	13 (28,3%)	
<b>Localización de recaída II: CC previa</b>			NS
Verdadera recaída local	38	12 (31,6%)	
2º tumor primario	8	1 (12,5%)	
<b>Localización de la recaída III:</b>			NS
<b>Recaída local vs recaída ganglionar</b>			
Recaída local exclusiva	96	43 (44,8%)	
Recaída ganglionar	20	10 (50%)	
<b>Resecabilidad de la RLR</b>			0,003
Resecable	97	39 (40,2%)	
Irresecable	18	14 (77,8%)	
<b>Estado final de los márgenes quirúrgicos RLR</b>			NS
Negativo/Próximo			
Positivo ( $\leq 2$ mm)	75	29 (38,7%)	
	23	10 (43,5%)	
<b>Tipo de cirugía de RLR en CC previa</b>			NS
2ª Tumorectomía	7	1 (14,3%)	
Mastectomía	42	13 (31%)	
<b>Comportamiento histológico</b>			0,004
Carcinoma infiltrante	107	53 (49,5%)	
Carcinoma in situ	9	0 (0%)	
<b>Tamaño de la RLR (cm)</b>			0,011
$\leq 2$ cm	54	17 (31,5%)	
$> 2$ cm	14	20 (58,8%)	

<b>Grado histológico</b>			< 0,0001
Grado I-II	54	14 (25,9%%)	
Grado III	51	34 (66,7%)	
<b>Invasión vasculo-linfática</b>			< 0,0001
No	60	13 (21,7%)	
Sí	49	39 (79,6%)	
<b>Receptor de estrógeno</b>			NS
Positivo	69	28 (40,6%)	
Negativo	44	23 (52,3%)	
<b>Receptor de progesterona</b>			NS
Positivo	61	25 (41%)	
Negativo	47	26 (55,3%)	
<b>Estatus oncogen Her-2-neu</b>			NS
Negativo	64	32 (50%)	
Positivo	21	7 (33,3%)	
<b>Necrosis tumoral</b>			NS
Presente	32	13 (40,6%)	
Ausente	65	30 (46,2%)	
<b>Afectación cutánea (ulceración)</b>			NS
Sí	20	13 (65%)	
No	96	40 (41,7%)	
<b>Cutánides</b>			< 0,0001
Sí	21	19 (90,5%)	
No	95	34 (35,8%)	
<b>Quimioterapia</b>			NS
No	49	21 (42,9%)	
Sí	67	32 (47,8%)	
<b>Hormonoterapia</b>			NS
No	37	16 (43,2%)	
Sí	79	37 (46,8%)	
<b>Radioterapia</b>			NS
No	51	21 (41,2%)	
Sí	65	32 (49,2%)	
<b>Segunda RLR</b>			0,014
Si	33	21 (63,6%)	
No	83	32 (38,6%)	

**TABLA 6.**

**Análisis univariable de factores predictivos de SCE tras RLR a los 5 y 10 años:  
Características de las pacientes y del tumor primario**

Variable	SCE a los 5 años (%)	SCE a los 10 años (%)	p
<b>Edad al diagnóstico</b>			< 0,0001
≤ 50 años	83	70,9	
> 50 años	53	-	
<b>Estado menopáusico al diagnóstico</b>			0,005
Pre-menopáusica	83	-	
Post-menopáusica	60	-	
<b>Tipo de cirugía</b>			0,001
Cirugía conservadora	87	74	
Mastectomía	52	39	
<b>Estado final márgenes quirúrgicos</b>			NS
Negativo/Próximo	68	52	
Positivo (≤ 2 mm)	-	-	
<b>Clasificación patológica del tumor</b>			0,002
pTis-pT1	92	72	
pT2-pT3-pT4	53	43	
<b>Tamaño patológico (cm)</b>			0,021
≤ 2 cm	83	67	
> 2 cm	56	44	
<b>Estatus ganglionar</b>			0,008
pN0	82	64	
pN+	52	42	
<b>Grado histológico</b>			0,002
Grado I-II	77	67	
Grado III	54	33	
<b>Necrosis tumoral</b>			NS
Presente	69	59	
Ausente	67	51	
<b>Invasión vasculo-linfática</b>			< 0,0001
No	75	62	
Sí	50	34	

<b>Receptor de estrógeno</b>			NS
Positivo	73	61	
Negativo	63	48	
<b>Receptor de progesterona</b>			0,006
Positivo	79	63	
Negativo	56	42	
<b>Estatus oncogen Her-2-neu</b>			NS
Negativo	65	51	
Positivo	89	62	
<b>Radioterapia adyuvante</b>			NS
Si	75	60	
No	62	50	
<b>Radioterapia: Boost 10-15 Gy</b>			NS
Si	65	65	
No	83	60	
<b>Quimioterapia adyuvante</b>			NS
Si	59	51	
No	87	63	
<b>Hormoterapia adyuvante</b>			NS
Si	72	56	
No	60	52	
<b>Intervalo tiempo hasta RLR</b>			0,008
≤ 4 años	59	46	
> 4 años	80	65	

**TABLA 7**

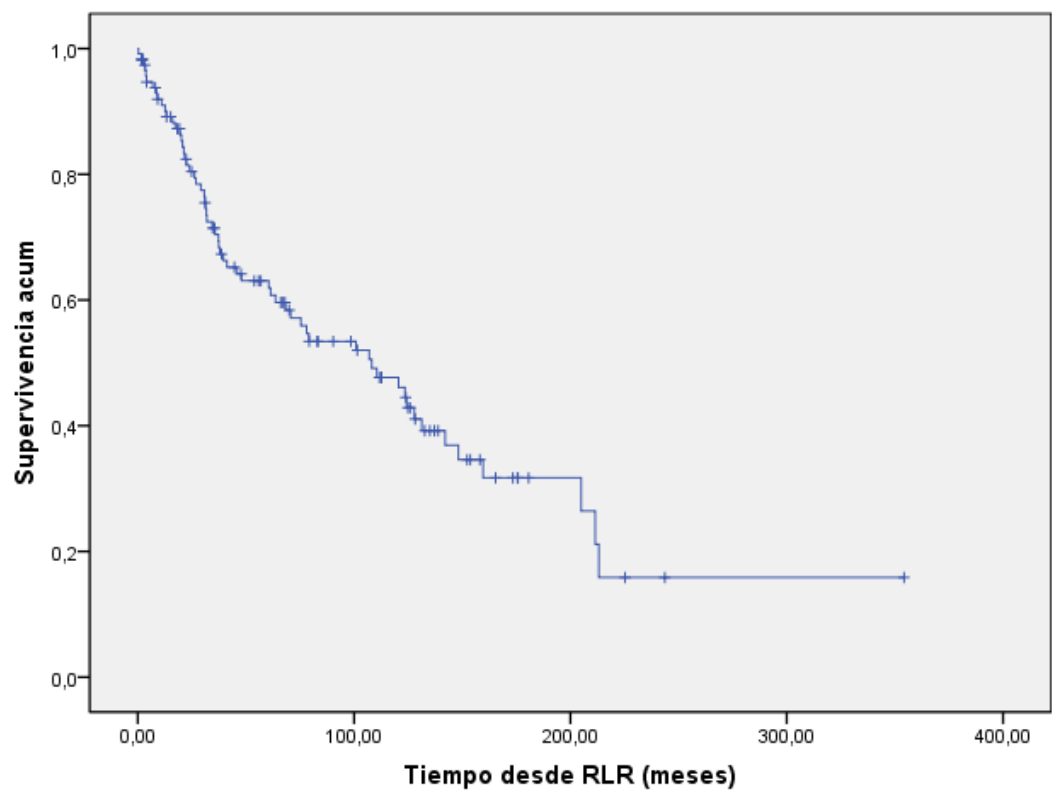
**Análisis univariable de factores predictivos de SCE tras RLR a los 5 y 10 años:  
Características de las pacientes y del tumor en la RLR**

Características	SCE a los 5 años (%)	SCE a los 10 años (%)	p
<b>Estado menopáusico</b>			NS
Pre-menopáusicas	78	66	
Post-menopáusicas	64	49	
<b>Método diagnóstico RLR (CC previa)</b>			NS
Mamografía	92	92	
Exploración física o ambas	78	61	
<b>Localización de la recaída I</b>			0,004
Lecho de mastectomía	52	42	
Mama ipsilateral (CC)	88	73	
<b>Localización de recaída II: CC previa</b>			NS
Verdadera recaída local	86	73	
2º tumor primario	100	67	
<b>Localización de la recaída III:</b>			NS
<b>Recaída local vs recaída ganglionar</b>			
Recaída local exclusiva	71	57	
Recaída ganglionar	63	63	
<b>Resecabilidad de la RLR</b>			< 0,0001
Resecable	75	60	
Irresecable	50	50	
<b>Estado final de los márgenes quirúrgicos RLR</b>			0,012
Negativo/Próximo			
Positivo ( $\leq 2$ mm)	81	68	
	56	30	
<b>Tipo de cirugía de RLR en CC previa</b>			NS
2ª Tumorectomía	100	100	
Mastectomía	86	69	
<b>Comportamiento histológico</b>			0,019
Carcinoma infiltrante	65	50	
Carcinoma in situ	100	100	
<b>Tamaño de la RLR (cm)</b>			0,003
$\leq 2$ cm	83	70	
$> 2$ cm	60	45	

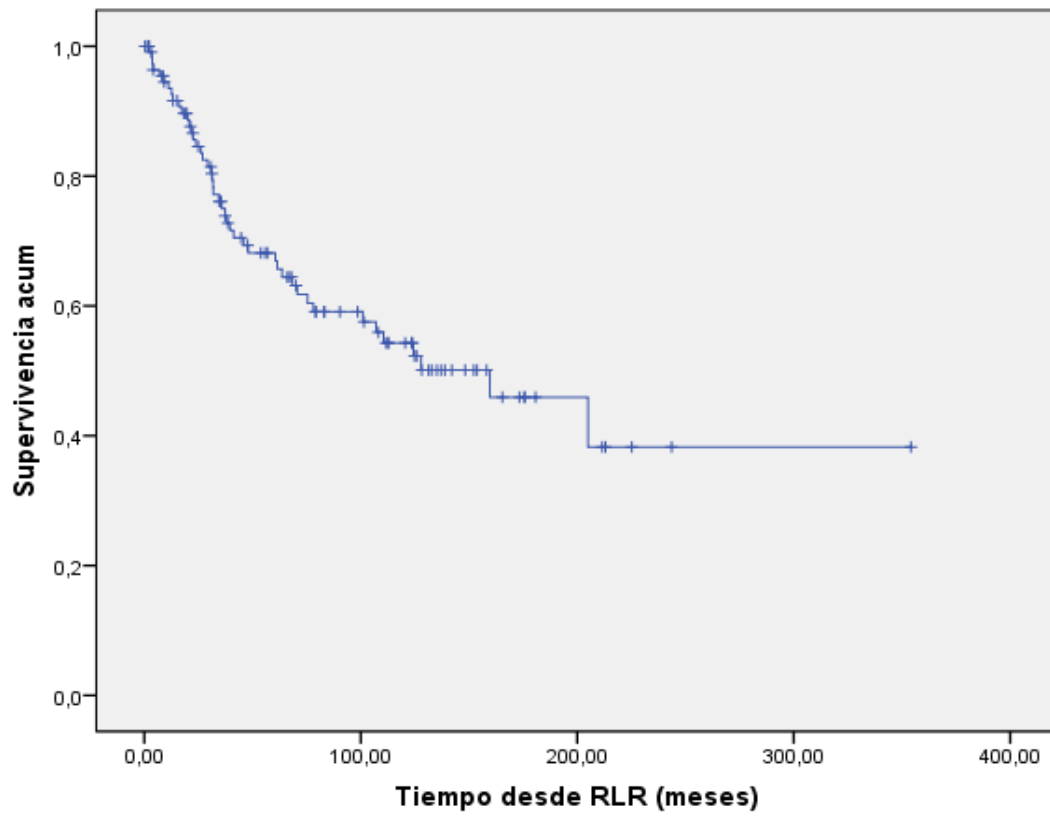


<b>Grado histológico</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
Grado I-II	87	80	
Grado III	49	27	
<b>Invasión vasculo-linfática</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
No	91	87	
Sí	43	21	
<b>Receptor de estrógeno</b>			<b>0,019</b>
Positivo	77	63	
Negativo	59	41	
<b>Receptor de progesterona</b>			<b>0,012</b>
Positivo	77	61	
Negativo	58	42	
<b>Estatus oncogen Her-2-neu</b>			<b>NS</b>
Negativo	67	52	
Positivo	89	72	
<b>Necrosis tumoral</b>			<b>NS</b>
Presente	65	55	
Ausente	77	57	
<b>Afectación cutánea (ulceración)</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
Sí	32	16	
No	75	62	
<b>Cutánides</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
Sí	41	41	
No	79	66	
<b>Quimioterapia</b>			<b>NS</b>
No	70	53	
Sí	67	55	
<b>Hormonoterapia</b>			<b>NS</b>
No	64	54	
Sí	70	57	
<b>Radioterapia</b>			<b>NS</b>
No	75	59	
Sí	62	49	
<b>Segunda RLR</b>			<b>NS</b>
Si	56	46	
No	74	58	

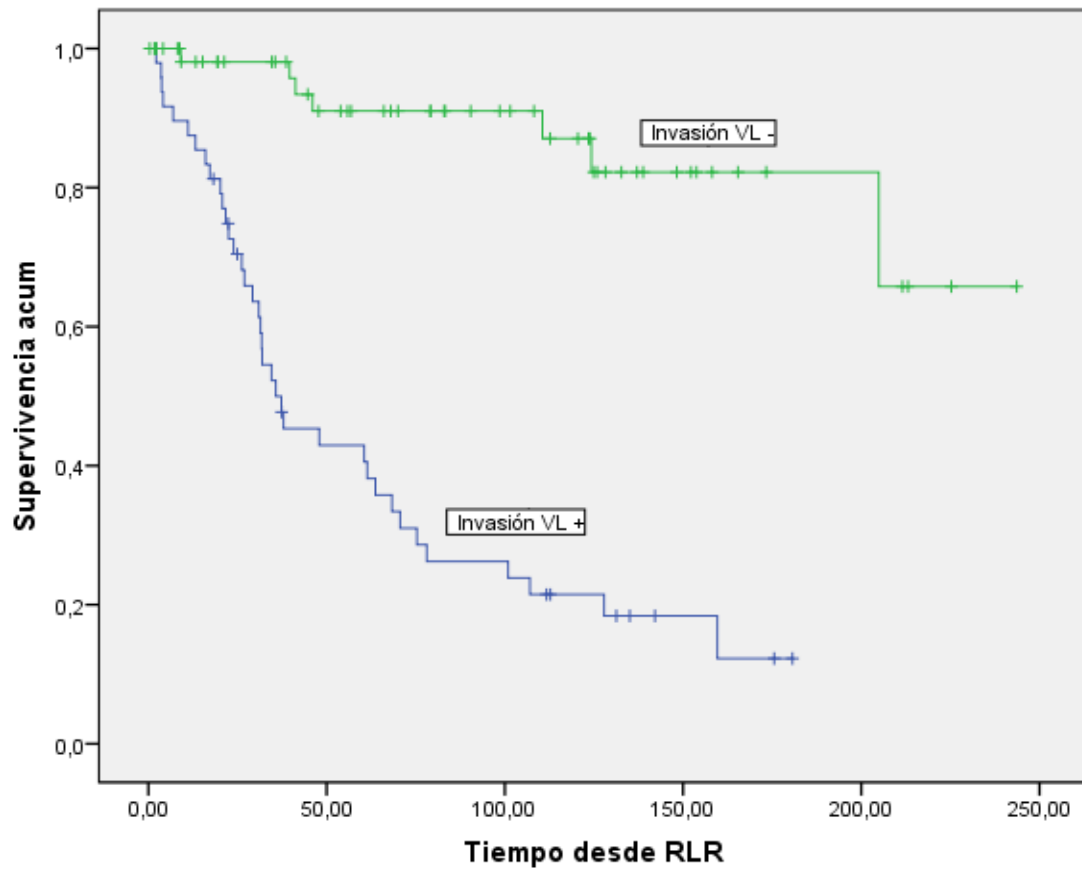
**FIGURAS.**



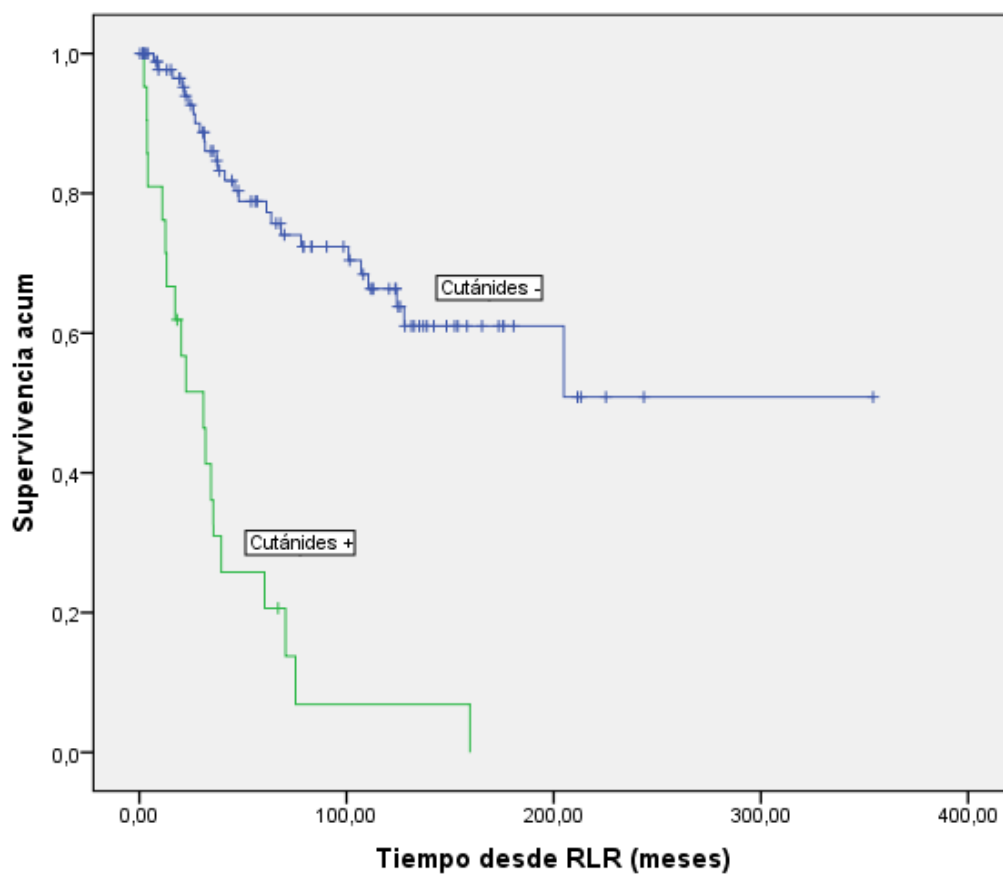
**Figura 1. Supervivencia libre de recaída sistémica tras recaída locorregional.**



**Figura 2. Supervivencia cáncer-específica tras recaída locorregional.**



**Figura 3. Supervivencia cáncer específica tras recaída locorregional en pacientes con (+) y sin (-) invasión VL en la recaída (p=0,001)**



**Figura 4. Supervivencia cáncer-específica tras RLR in pacientes con (+) y sin (-) cutánides en la recaída (p=0,025).**