

### Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial

Influence of breast cancer subtypes determined by immunohistochemistry in the local and distant recurrence in patients that underwent surgery as first treatment

Milko Garcés<sup>1</sup>, Joseph Pinto<sup>2</sup>, Manuel Marcelo<sup>3</sup>, Henry Gómez<sup>4</sup>.

#### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y es posible identificar, mediante técnicas simples, como la inmunohistoquímica, 4 subtipos con comportamiento biológico y clínico diferente. Nuestro objetivo fue evaluar la influencia de estos subtipos en las tasas de recurrencia local y a distancia. **Métodos:** Se evaluó retrospectivamente 2047 pacientes con cáncer de mama unilateral tratadas primariamente con cirugía radical o conservadora. Los subtipos de cáncer de mama fueron categorizados en luminal A (RE+ y/o RP+; HER2-), luminal B (RE+ y/o RP+;HER2+); HER2 (RE-,RP-;HER2+) y triple negativo (RE-;RP-;HER2-). Se evaluaron los patrones de recurrencia local y a distancia para cada subtipo y según las variables clinicopatológicas mediante la metodología de incidencias acumuladas. Adicionalmente evaluamos la influencia de cada variable en la sobrevida global (SG) mediante el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Los subtipos de cáncer de mama mostraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de incidencia a 5 años de recurrencia local (0,43%, luminal A; 1,94%, luminal B, 2,26%, triple negativo; 2,42%, HER2) y a distancia (12,41%, luminal A; 20,22%, luminal B; 20,36%, triple negativo, 31,72%, HER2). Ninguna variable clinicopatológica fue asociada con la recurrencia local, no obstante, se observó asociación de la recurrencia a distancia con la edad ≤40 años, compromiso ganglionar, extensión extracapsular y tamaño tumoral >2 cm. Debido a que hubo diferencias significativas en el tamaño tumoral entre las pacientes sometidas a cirugía conservadora o radical, el tipo de cirugía no fue una variable evaluable. **Conclusión:** Los subtipos de triple negativo y HER2 mostraron mayor incidencia de recurrencia a nivel local o a distancia. El compromiso ganglionar, el tamaño del tumor mayor a 2 cm y la edad ≤40 años, fueron factores de riesgo asociados a la recurrencia a distancia.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is a heterogeneous malignancy and it's possible to identify by simple techniques, such as immunohistochemistry, 4 subtypes with different clinical and biological behavior. Our aim was to evaluate the influence of these subtypes on the local and distant recurrence rates. **Methods:** We evaluated retrospectively 2047 unilateral breast cancer patients primarily treated with radical or conservative surgery. Breast cancer subtypes were categorized in luminal A (RE+ and/or RP+; HER2-), luminal B (RE+ and/or RP+;HER2+); HER2 (RE-,RP-;HER2+) and triple negative (RE-;RP-;HER2-). Patterns of recurrence for each subtype and clinicopathological variables were evaluated by the cumulative incidence methodology. In addition, we evaluated the influence of each variable on the overall survival (OS) by the Kaplan—Meier method. **Results:** Subtypes of breast cancer shown significant differences in 5-years incidence rates to local recurrence (0,43%, luminal A; 1,94%, luminal B, 2,26%, triple negative; 2,42%, HER2) or distant recurrence (12,41%, luminal A; 20,22%, luminal B; 20,36%, triple negative, 31,72%, HER2). None clinicopathological variable was associated with local recurrence; however, it was observed an association between the distant recurrence with an age ≤ 40 years old, nodal involvement and <2cm tumor size. Due to the differences in tumor size between patients with conservative and radical surgery, the type of surgery was not an evaluable variable. **Conclusions:** Triple negative and HER2 subtypes shown higher incidence of local and distant recurrence. The nodal involvement, a >2cm tumor size and the age ≤40 years were risk factors associated with distant recurrence.

**Palabras clave:** *Cáncer de Mama, Recurrencia Local, Recurrencia a Distancia, Mastectomía, Tumorectomía*

**Key words:** *Breast Cancer, Local Recurrence, Distant Recurrence, Mastectomy, Tumorectomy.*

#### Afiliaciones:

- 1, Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 2, División de Investigación, Oncosalud.
- 3, Escuela de Estadística, Universidad Nacional de Ingeniería.
- 4, Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

**Autor para correspondencia:**

Milko Garcés  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
Lima 34 – Perú  
Email: milkogarcés@gmail.com

Aceptado para publicación el 15 de Junio de 2012

## INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo, la clasificación de los tumores de mama se basó en características histológicas y otros factores clinicopatológicos como la edad al diagnóstico, estado menopáusico, tamaño del tumor, grado histológico, entre otros<sup>1-4</sup>; posteriormente, se incorporaron la expresión de receptores hormonales y HER2, los que han sido usados como variables de pronóstico del tratamiento y del curso clínico.<sup>5-9</sup> Adicionalmente, se ha sabido que existe un componente étnico que influye en la distribución de características clínicas y patológicas del cáncer de mama.<sup>10-15</sup>

Gracias a Perou *et al.*<sup>16</sup> y posteriormente a Sorlie *et al.*<sup>17</sup>, se identificaron subtipos de tumores de mama con similares características moleculares y clínicas, llegando a identificarse 4 grandes subtipos de cáncer de mama: los tipos luminal A, luminal B, HER2 y de tipo basal.<sup>18</sup> Estudios posteriores determinaron que mediante la evaluación inmunohistoquímica del receptor de estrógeno (RE), progesterona (RP), HER2, EGFR y Citokeratina 5/6 (los dos últimos para determinar los fenotipos basales), se podría categorizar dichos subtipos sin la necesidad de realizar complicadas técnicas moleculares.<sup>19-22</sup>

Las diferencias genéticas entre los subtipos de cáncer de mama se evidencian al observar la historia natural de la enfermedad, y es posible discriminar grupos de pacientes con pronósticos y patrones de recurrencia distintos.<sup>23-27</sup>

El objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en las tasas de recurrencia local y a distancia, así como en la sobrevida, en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Revisamos una cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes que tuvieron cirugía curativa como primer tratamiento, diagnosticadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima – Perú, durante los años 2000 y 2005 que reunieron los criterios de elegibilidad. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

### Selección de Pacientes

Se incluyeron pacientes con cáncer de mama histológicamente comprobado, tumor unilateral, estado conocido de receptores hormonales y HER2, tumor resecado por cirugía radical o conservadora y cualquier tratamiento adyuvante (hormonoterapia [HT], radioterapia [RT] o quimioterapia [QT]). Se excluyeron casos tratados con neoadyuvancia, tumores en estadio IV al diagnóstico o casos con recurrencia antes de los 2 meses de la cirugía, con falta de adherencia al tratamiento adyuvante, perdidos en el seguimiento y que hubiesen recibido terapia anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib).

### Categorización de los subtipos de cáncer de mama

Se revisó la expresión por inmunohistoquímica de los receptores hormonales y HER2. Se consideraron tumores RE(+) o RP(+), a aquellos con tinción nuclear  $\geq 10\%$  de las células tumorales; y HER2(+), a aquellos con expresión de 3 cruces (+++). Los subtipos se clasificaron en: luminal A: RE(+) y/o RP(+), HER2(-); luminal B: RE(+) y/o RP(+), HER2(+); HER2: RE(-), RP(-), HER2(+) y triple negativo: RE(-), RP(-), HER2(-).

### Análisis estadístico

Se describieron las principales variables clínico-patológicas y su asociación con el subtipo de cáncer de mama fue realizada mediante el análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas y Chi-cuadrado (o test de Fisher cuando fue apropiado) para variables cualitativas. La sobrevida global (SG) fue calculada mediante el método de Kaplan-Meier desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de muerte o fecha de último seguimiento. Las diferencias en la sobrevida entre los subtipos, tipo de cirugía u otras variables fueron calculadas mediante la prueba de Log-rank o Breslow.<sup>28</sup> Se calcularon los riesgos (*Hazard Ratio*, HR) de recurrencia y muerte para cada subtipo. Las curvas de incidencia acumulada fueron calculadas usando la metodología de riesgos competitivos. La comparación entre dos o más grupos fue realizada con el test de Gray<sup>29</sup> y el análisis de regresión logística fue ejecutado con el test de Fine y Gray.<sup>30</sup> Un valor  $P < 0,05$  denotó significancia estadística. Los datos fueron creados en Microsoft Excel 2007 y luego exportados a los softwares SPSS (v. 18.0) y R (v. 2.10), donde se realizaron los análisis estadísticos.

## RESULTADOS

## Características de las pacientes

Fueron elegibles 2047 mujeres. La media de la edad al diagnóstico fue de 51,2 años (desviación estándar [DE]:21,1; rango: 22-89 años); 987 (48,2%) fueron premenopáusicas y 1060 (51,8%) postmenopáusicas; los tumores se localizaron en la mama izquierda en 1054 casos (51,5%) y en la derecha en 993 (48,5%); 1723 (84,2%) fueron sometidas a mastectomía radical y 324 (15,8%) a cirugía conservadora.

Según la clasificación de la *American Joint Committee Cancer* (AJCC), 107 casos (5,2%) fueron Tx; 546 (26,7%) T1; 1190 (58,1%) T2; 135 (6,6%) T3 y 69 (3,4%) casos fueron T4. La mediana del tamaño tumoral patológico fue de 2,8cm (DE: 1,6; rango: 0,4 -18 cm); en 1894 casos (92,5%) se presentaron tumores unicéntricos y en 153 (7,5%) multicéntricos; 951 casos (46,5%) fueron N0; 573 (28%), N1; 261 (12,8%), N2 y 262 (12,8%) pacientes fueron N3. La mediana de ganglios comprometidos fue de 1 (DE: 0,15; rango: 0-67). Según los hallazgos observados en la cirugía, 341 casos (16,7%) presentaron un

**Tabla 1.** Asociación de las características clinicopatológicas con los subtipos de cáncer de mama.

Características	Subtipo Molecular				p-valor
	Luminal A N (%)	Luminal B N (%)	Triple Negativo N (%)	HER2 N (%)	
<b>Edad</b>					<b>&lt; 0,001</b>
Media	52,3	49,1	50,3	48,3	
<b>Edad (Intervalos)</b>					<b>&lt; 0,001</b>
≤ 40 años	206 (17,3)	43 (20,9)	83 (18,8)	53 (25,6)	
40 – 60]	674 (56,5)	133 (64,6)	272 (61,5)	134 (64,7)	
> 60 años	312 (26,2)	30 (14,6)	87 (19,7)	20 (9,7)	
<b>Estado menopáusico</b>					<b>0,012</b>
Premenopáusica	550 (46,1)	115 (55,8)	208 (47,1)	114 (55,1)	
Postmenopáusica	642 (53,9)	91 (44,2)	234 (52,9)	93 (4,9)	
<b>N patológico</b>					<b>&lt; 0,001</b>
N0	521 (43,7)	91 (44,2)	246 (55,7)	93 (44,9)	
N1	360 (30,2)	61 (29,6)	112 (25,3)	40 (19,3)	
N2	159 (13,3)	27 (13,1)	42 (9,5)	33 (15,9)	
N3	152 (12,8)	27 (13,1)	42 (9,5)	41 (19,8)	
<b>Extensión extracapsular</b>					<b>0,004</b>
Si	210 (17,6)	27 (13,1)	57 (12,9)	48 (23,2)	
No	982 (82,4)	179 (86,9)	385 (87,1)	159 (76,8)	
<b>T patológico</b>					<b>&lt; 0,001</b>
T1	360 (31,9)	54 (27,3)	87 (20,9)	45 (22,6)	
T2	672 (59,6)	123 (62,1)	265 (63,7)	130 (65,3)	
T3	60 (5,3)	17 (8,6)	41 (9,9)	17 (8,5)	
T4	35 (3,1)	4 (2,0)	23 (5,5)	7 (3,5)	
Desconocido	65	8	26	8	
<b>T tumor</b>					<b>&lt; 0,001</b>
≤ 2.0 cm	365 (32,4)	54 (27,3)	90 (21,6)	45 (22,6)	
> 2.0 cm	762 (67,6)	144 (72,7)	329 (78,4)	154 (77,4)	
Desconocido	65	8	26	8	
<b>Multicentricidad</b>					0,104
Si	86 (7,2)	24 (11,7)	28 (6,3)	15 (7,2)	
No	1106 (92,8)	182 (88,3)	414 (93,7)	192 (92,8)	
<b>Estadio patológico</b>					<b>&lt; 0,001</b>
Estadio I	221 (19,4)	41 (20,5)	55 (13,1)	24 (11,8)	
Estadio II	571 (50,1)	101 (50,5)	257 (61,2)	98 (48,3)	
Estadio III	348 (30,5)	58 (29,0)	108 (25,7)	81 (39,9)	
Desconocido	52	6	22	4	
<b>Grado histológico</b>					<b>&lt; 0,001</b>
Grado I	188 (19,0)	10 (5,6)	4 (1,0)	2 (1,0)	
Grado II	547 (55,2)	97 (54,2)	106 (27,8)	71 (36,8)	
Grado III	255 (25,8)	72 (40,2)	271 (71,1)	120 (62,2)	
Desconocido	202	27	61	14	
<b>Invasión vascular</b>					<b>&lt; 0,001</b>
Presente	533 (44,7)	105 (51,0)	177 (40,0)	117 (56,5)	
Ausente	659 (55,3)	101 (49,0)	265 (60,0)	90 (43,5)	

estadio patológico I; 1027 (50,2%) un estadio II (611 en estadio IIA y 416 en IIB) y 595 (29,1%) un estadio III (282 en estadio IIIA, 51 en IIIB y 262 en estadio IIIC). En 84 casos (4,1%) no se pudo determinar el estadio patológico.

Con relación a la histología, 1865 casos (91,1%) fueron carcinoma ductal infiltrante; 128 (6,3%), carcinoma lobulillar infiltrante; 2 (0,1%), carcinoma medular; 2 (0,1%), carcinoma coloide o papilar y 50 casos (2,4%) correspondieron a carcinoma mixto. La mayor proporción de tumores se presentó en grado histológico I (1865 casos; 91,1%) seguido de grado II (128 casos; 6,3%) y grado III (2 casos; 0,1%). En 2 casos no se pudo determinar el grado histológico. Se observó además que 342 pacientes (16,7%) presentaron tumores con extensión extracapsular y que 932 (45,5%) presentaron permeación vascular o linfática (45,5%). Recibieron quimioterapia 1555 pacientes (76%), 1394 (68,1%) recibieron hormonoterapia y 829 casos (40,5%) radioterapia.

### Subtipos de cáncer de mama

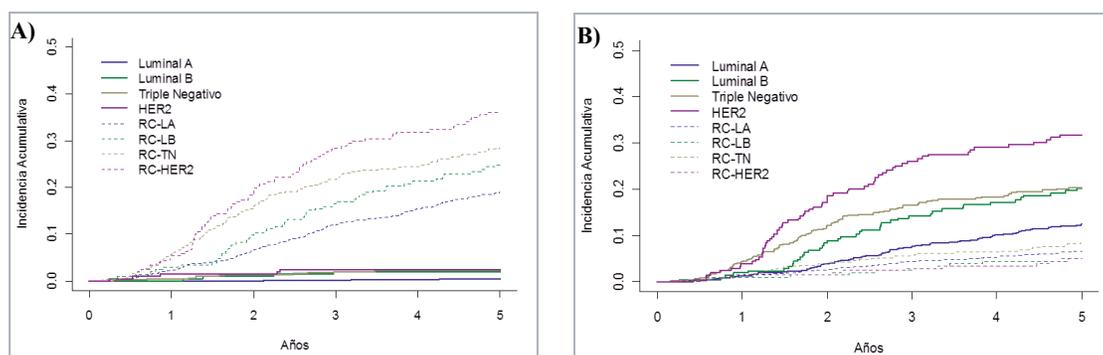
Los tumores RE(+) fueron los más frecuentes (1347 casos, 65,8%), seguido de los tumores RP(+) (1070 casos; 52,3%), mientras que 413 casos (20,2%), presentaron expresión de HER2. El subtipo luminal A se presentó en 1192 casos (58,2%), seguido de los triple negativo, en 442 casos (21,6%); HER2, en 207 casos (10,1%) y luminal B en 206 casos (10,1%).

### Asociación entre las variables clinicopatológicas y los subtipos de cáncer de mama

Las pacientes HER2 fueron más jóvenes ( $P < 0,001$ ). Una mayor proporción de pacientes premenopáusicas fueron luminal B ( $P = 0,012$ ). Los tumores luminal A presentaron mayor frecuencia de tumores con compromiso ganglionar ( $P < 0,001$ ). Los tumores HER2 presentaron más pacientes con  $> 9$  ganglios comprometidos ( $P < 0,001$ ), una mayor proporción de tumores con extensión extra capsular ( $P = 0,004$ ) y

**Tabla 2.** Influencia del subtipo del cáncer de mama en la recurrencia local y a distancia como primer evento.

	N (%)	N° de Eventos	%	Incidencia (%)			p
				1 año	3 años	5 años	
<b>RECURRENCIA LOCAL COMO PRIMER EVENTO</b>							
Total	2047 (100%)	30	1,47				
Luminal A	1192 (58,2%)	8	0,7	0,0	0,08	0,43	0,003
Luminal B	206 (10,1%)	6	2,9	0,0	1,94	1,94	
Triple negativo	442 (21,6%)	11	2,5	0,45	2,04	2,26	
HER2	207 (10,1%)	5	2,4	1,45	2,42	2,42	
<b>Riesgos Competitivo para la recurrencia local</b>							
Total	2047 (100%)	549	26,8				$< 0,001$
Luminal A	1192 (58,2%)	274	23,0	2,18	12,08	18,97	
Luminal B	206 (10,1%)	61	29,6	2,91	16,50	24,81	
Triple negativo	442 (21,6%)	132	29,9	5,66	21,72	28,50	
HER2	207 (10,1%)	82	39,6	5,31	28,50	36,10	
<b>RECURRENCIA A DISTANCIA COMO PRIMER EVENTO</b>							
Total	2047 (100%)	384					
Luminal A	1192 (58,2%)	177	14,8	1,25	7,64	12,41	$< 0,001$
Luminal B	206 (10,1%)	48	23,3	1,94	14,22	20,22	
Triple Negativo	442 (21,6%)	92	20,8	4,31	16,46	20,36	
HER2	207 (10,1%)	67	32,4	3,91	26,05	31,72	
<b>Riesgos competitivos para la recurrencia a distancia</b>							
Total	2047 (100%)	165	8,1				
Luminal A	1192 (58,2%)	97	8,1	0,92	4,45	6,59	0,24
Luminal B	206 (10,1%)	13	6,3	0,97	2,45	4,94	
Triple negativo	442 (21,6%)	40	9,0	1,36	5,48	8,54	
HER2	207 (10,1%)	15	7,2	1,46	2,94	5,07	



**Figura 1.** Incidencia acumulada de la recurrencia local (A) y a distancia (B) como primer evento, mostrado en líneas sólidas. Los eventos competitivos se muestran como líneas punteadas.

una más alta tasa de pacientes en estadio patológico III (39,9%). Los tumores triple negativo fueron de mayor tamaño, observándose una mayor proporción de T3 y T4 ( $P < 0,001$ ) ó  $> 2$  cm (**tabla 1**).

#### Influencia de los subtipos de cáncer de mama en las tasa de recurrencia local y a distancia.

En todo el periodo de seguimiento, se observaron 414 recurrencias (30 a nivel local y 384 a distancia). En los 5 primeros años, se observó una tasa de recurrencia local del 0.7% en tumores luminal A; 2,9% en luminal B; 2,5% en triple negativo y 2,4% en HER2. Se observaron diferencias significativas cuando se compararon las tasas de incidencia al quinto año entre los 4 subtipos de cáncer de mama ( $P = 0,003$ ). Las incidencias acumuladas y riesgos competitivos se describen en la **tabla 2** y **figura 1a**.

Durante los 5 primeros años, se observó una tasa de recurrencia a distancia del 14,8% en tumores luminal A; 23,3% en luminal B; 20,8% en triple negativo y 32,4% en HER2. Se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las tasas de incidencia al quinto año entre los 4 subtipos de cáncer de mama ( $P < 0,001$ ). Las diferentes características de las incidencias acumuladas y riesgos competitivos se describen en la **tabla 2**.

#### Evaluación de las variables clinicopatológicas que influyen en los riesgos de recurrencia local.

El análisis univariado de asociación entre variables clinicopatológicas con las tasas de recurrencia local, mostraron diferencias significativas en el estado del RE, con una tasa de incidencia a los 5 años para los tumores RE(+) del 0,67% vs 2,14% para RE(-) ( $P = 0,003$ ). Lo mismo ocurrió con el RP (RP(+), 0,66% vs RP(-), 1,74%;  $P = 0,02$ ). Los tumores HER2(+) presentaron una incidencia de recurrencia

local a los 5 años del 2,18% vs 0,92% en tumores HER2(-). Con respecto al tratamiento recibido, se observó que aquellos que recibieron hormonoterapia adyuvante presentaron una menor incidencia de recurrencia local a los 5 años (0,72%), comparado a los pacientes que no recibieron hormonoterapia (2,14%;  $P = 0,004$ ).

**Tabla 3.** Análisis multivariado para el tiempo a la recurrencia local y a distancia como primer evento.

Covariable	SHR	IC 95,0%	P - valor
<b>RECURRENCIA LOCAL</b>			
Luminal A	1 (referencia)		
Luminal B	4,67	1,25 – 17,46	<b>0,022</b>
Triple negativo	5,65	1,44 – 22,09	<b>0,013</b>
HER2	6,05	1,59 – 22,88	<b>0,008</b>
<b>RECURRENCIA A DISTANCIA</b>			
Luminal A	1		
Luminal B	1,61	1,14 – 2,26	<b>0,006</b>
Triple negativo	1,72	1,25 – 2,36	<b>0,001</b>
HER2	2,31	1,64 – 3,23	<b>&lt; 0,001</b>
<40 años	1		
≤ 40 años	1,55	1,07 – 2,22	<b>0,019</b>
<40-60 años]	1,37	0,99 – 1,88	0,055
Sin compromiso ganglionar	1		
Compromiso ganglionar	2,09	1,49 – 2,95	<b>&lt; 0,001</b>
Sin Ext. extracapsular	1		
Ext. extracapsular	1,62	1,25 – 2,12	<b>&lt; 0,001</b>
Tumor < 2,0 cm	1		
Tumor > 2.0 cm	1,41	1,04 – 1,89	<b>0,028</b>
Sin permeación vascular			
Permeación vascular	1,13	0,83 – 1,54	0,436
Grado 1			
Grado 2	1,54	0,96 – 2,47	0,071
Grado 3	1,57	0,96 – 2,57	0,073

Tabla 4. Variables clinicopatológicas que influyen en el riesgo de recurrencia a distancia.

	Nº de Pacientes	Nº de Eventos	%	Incidencia (%)			P
				1 año	3 años	5 años	
<b>Recurrencia a distancia</b>							
Total	2047 (100%)	384	18,7	2,25	12,03	16,83	-
<b>Intervalos de Edad</b>							
≤ 40 años	385 (18,8%)	93	24,2	3,38	16,44	21,94	<0,001
40 – 60 años	1213 (59,3%)	229	18,9	2,31	12,27	17,01	
> 60 años	449 (21,9%)	62	13,8	1,11	7,61	12,02	
<b>Estado Menopáusico</b>							
Premenopáusica	987 (48,2%)	200	20,3	2,34	13,63	17,91	0,16
Postmenopáusica	1060 (51,8%)	184	17,4	2,17	10,54	15,84	
<b>N Patológico</b>							
N0	951 (46,5%)	96	10,1	1,26	5,39	8,87	<0,001
N1	573 (28,0%)	91	15,9	2,09	11,02	14,68	
N2	261 (12,8%)	78	29,9	2,68	18,07	25,57	
N3	262 (12,8%)	119	45,4	5,74	32,31	41,87	
<b>T Patológico</b>							
T1	546 (26,7%)	63	11,5	1,10	7,18	9,68	<0,001
T2	1190 (58,1%)	240	20,2	2,18	12,90	18,41	
T3	135 (6,6%)	32	23,7	3,01	17,52	23,29	
T4	69 (3,4%)	28	40,6	11,59	26,08	33,44	
Desconocido	107	21	19,6	-	-	-	
<b>Estadio Patológico</b>							
Estadio I	341 (16,7%)	23	6,7	0,58	3,25	5,41	<0,001
Estadio II	1027 (50,2%)	142	13,8	1,85	8,91	12,75	
Estadio III	595 (29,1%)	209	35,1	4,21	23,31	31,44	
Sin estadio	84	10	11,9	-	-	-	
<b>Tamaño del tumor</b>							
≤2,0 cm	554 (86,2%)	66	11,9	1,26	11,44	9,91	0,003
> 2,0 cm	1386 (7,1%)	297	21,4	2,67	13,93	19,58	
Desconocido	107	21	19,6	-	-	-	
<b>Grado Histológico</b>							
Grado I	204 (10,0%)	19	9,3	0,49	3,43	7,51	<0,001
Grado II	821 (40,1%)	155	18,9	2,31	11,49	16,09	
Grado III	718 (35,1%)	166	23,1	3,21	16,87	22,43	
No determinado	304	44	14,5	-	-	-	
<b>Compromiso ganglionar</b>							
Negativo	951 (46,5%)	96	10,1	1,26	5,39	8,87	<0,001
Positivo	1096 (53,5%)	288	26,3	3,11	17,77	23,73	
<b>Extensión extracapsular</b>							
Positivo	342 (16,7%)	120	35,1	5,27	24,65	32,17	<0,001
Negativo	1705 (83,3%)	264	15,5	1,64	9,49	13,77	

#### Análisis multivariado para la recurrencia local

Las covariables incluidas fueron el subtipo molecular y el tratamiento sistémico con HT, las cuales resultaron significativas en el análisis univariado. También resultaron significativos los receptores hormonales y HER2 pero no se incluyen debido a que están correlacionados directamente con el subtipo. El SHR es el *Sub Hazard Ratio*, llamado así, debido a que está afectado por otras covariables. En la **tabla 3** se observa la influencia del subtipo en la recurrencia local.

#### Variables clinicopatológicas que influyen en los riesgos de recurrencia a distancia a 5 años.

A diferencia de la recurrencia local, en los riesgos de recurrencia a distancia se encontró un mayor número de variables asociadas. Una de las variables involucradas fue el intervalo de edad, donde la incidencia en el grupo de pacientes ≤40 años fue del 21,94% vs 17,01% para aquellas >40 a 60 años vs 12,02% para aquellas >60 años (P<0,001). Otra variable asociada fue el estadio N patológico, donde la incidencia fue del 8,87% para N0 vs

**Tabla 4 (continuación).** Variables clinicopatológicas que influyen en el riesgo de recurrencia a distancia.

	Nº de Pacientes	Nº de Eventos	%	1 año	Incidencia (%)		P
					3 años	5 años	
<b>Permeación Vascular</b>							
Positivo	932 (45,5%)	241	25,9	3,35	17,71	23,11	<0,001
Negativo	1115 (54,5%)	143	12,8	1,17	7,29	11,59	
<b>Multicentricidad</b>							
Positivo	153 (7,5%)	37	24,2	4,57	17,76	21,28	0,1
Negativo	1894 (92,5%)	347	18,3	2,06	11,57	16,48	
<b>Receptor de Estrógeno (RE)</b>							
RE +	1347 (65,8%)	207	15,4	1,34	8,26	12,77	<0,001
RE -	700 (34,2%)	177	25,3	4,02	19,37	24,78	
<b>Receptor de Progesterona (RP)</b>							
RP +	1070 (52,3%)	168	15,7	1,49	8,33	13,15	<0,001
RP -	977 (47,7%)	216	22,1	3,08	16,11	20,91	
<b>HER2</b>							
HER2+	413 (20,2%)	115	27,8	2,92	20,12	25,97	<0,001
HER2-	1634 (79,8%)	269	16,5	2,08	10,01	14,54	
<b>Fenotipo</b>							
Triple Negativo	442 (21,6%)	92	20,8	4,31	16,46	20,36	0,01
No triple negativo	1605 (78,4%)	292	18,2	1,68	10,81	15,87	
<b>Trat. adyuvante QT</b>							
Si	1555 (76,0%)	338	21,7	2,78	14,48	19,86	<0,001
No	492 (24,0%)	46	9,3	0,61	1,63	7,36	
<b>Trat. adyuvante RT</b>							
Si	829 (40,5%)	186	22,4	2,17	14,52	20,05	0,001
No	1218 (59,5%)	198	16,3	2,30	10,33	14,68	

14,68% para N1 vs 25,57% para N2 vs del 41,87% para N3 ( $P < 0,001$ ). El estadio T patológico estuvo asociado, con incidencia del 9,68% para los tumores T1 vs 18,41% para T2 vs 23,29% para T3 vs 33,44% para T4 ( $P < 0,001$ ).

Con respecto al estadio patológico, se observó una incidencia del 5,41% para el estadio patológico I vs 12,75% para estadio II vs 31,44% para estadio III ( $P < 0,001$ ). El tamaño del tumor también estuvo asociado y entre aquellos pacientes con un tumor  $\leq 2$  cm, la incidencia fue del 11,9% vs 21,4% en aquellos con un tumor  $> 2$  cm ( $P = 0,003$ ). El grado histológico fue otra variable influyente, observándose una incidencia del 7,51% en tumores con grado I vs 16,09% en grado II vs 22,43% en grado III. La incidencia de recurrencias a distancia como primer evento fue del 8,87% para pacientes sin compromiso ganglionar vs 23,73% para aquellos con metástasis ganglionar ( $P < 0,001$ ); para los tumores con permeación vascular la incidencia fue del 23% vs 11,59% para aquellos sin permeación vascular. Los resultados del análisis univariado se describen en la (tabla 4).

#### **Análisis multivariado para la recurrencia a distancia.**

Las variables que tuvieron un efecto significativo sobre la incidencia acumulada de la recurrencia a distancia frente a riesgos competitivos a los 5 años

de seguimiento fueron el subtipo molecular, la edad  $\leq 40$  años, la presencia de metástasis ganglionares, la extensión extracapsular y el tamaño tumoral  $> 2,0$  cm. Los resultados del análisis multivariado se describen en la tabla 3.

#### **Influencia del subtipo en la Sobrevida global**

La media de SG fue de 4,69 años (4,65 – 4,73; IC 95%) para todas las pacientes. No se alcanzó la mediana de sobrevida debido a que durante el tiempo de seguimiento no ocurrieron la cantidad suficiente de eventos (recurrencias local o a distancia). Se estima que el 86.0% de las mujeres permanecerán vivas luego de 5 años (84,5 – 87,5; IC 95%) (figura 2a).

La media de SG para luminal A fue 4,82 años (4,78 – 4,86; IC 95%), con una SG a 5 años del 90,7% (92,4 – 88,9; IC 95%). La media de sobrevida para luminal B fue 4,67 años (4,55 – 4,79; IC 95%), con una SG a 5 años del 84,1% (79,1 – 89,0; IC 95%). Para triple negativo, la media de SG fue de 4,47 años (4,36 – 4,58; IC 95%) con una SG a 5 años del 79,6% (75,7 – 83,5; IC 95%). Las pacientes con subtipo HER2 presentaron una media de SG de 4,69 años (4,65 – 4,73; IC 95%), con una SG a 5 años del 75,0% (69,1 – 80,1; IC 95%). Se encontraron diferencias significativas en la SG de los diferentes subtipos de cáncer de mama ( $P < 0,001$ ) (figura 2b).

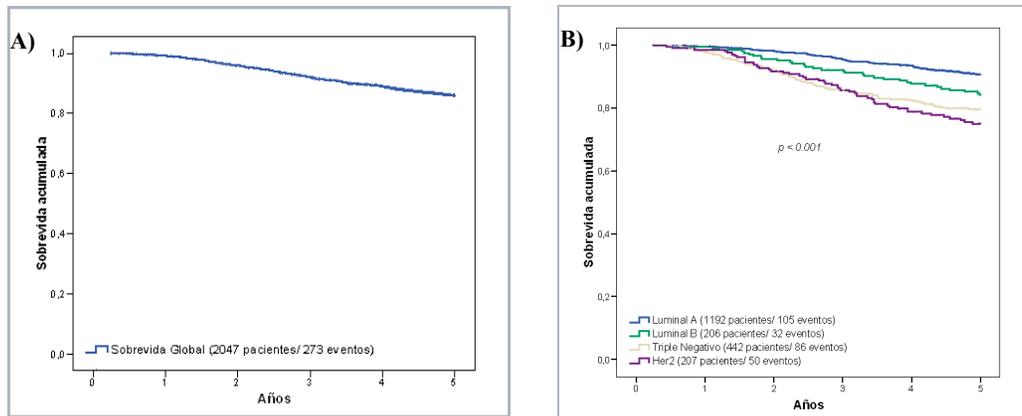


Figura 2. Sobrevida global para todas las pacientes (A) y según subtipo de cáncer de mama (B).

Debido a la no uniforme distribución de los estadios patológicos entre las pacientes que fueron sometidas a mastectomía total o cirugía conservadora, se observaron diferencias cuando se comparó la supervivencia para cada tipo de cirugía, observándose que los pacientes con tumorectomía presentan supervivencia más largas ( $P=0,002$ ); pero cuando se analiza la supervivencia según el tipo de cirugía en cada grupo de estadio patológico, no se pueden observar diferencias en la supervivencia (estadio patológico I,  $P=0,226$ ; II,  $P=0,715$  y III,  $P=0,362$ ).

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama describe a un grupo heterogéneo de enfermedades con distintos perfiles de expresión genética, los cuales se han agrupado en subtipos con similares características clínicas y biológicas.<sup>18</sup> A pesar de que inicialmente estos subtipos fueron identificados por estudios de cDNA Microarrays<sup>31</sup>, actualmente es posible llegar a una aproximación mediante el estudio inmunohistoquímico de marcadores como RE, RP y HER2.<sup>32-38</sup>

La distribución de los subtipos de cáncer de mama en una población está influenciada por la etnicidad, la edad y medio ambiente.<sup>39-40</sup> Un trabajo previo de Vallejos et al.<sup>40</sup> en 1524 pacientes peruanas mostró que nuestra población presenta una frecuencia más alta de tumores triple negativos que las poblaciones caucásicas.<sup>20, 41</sup>

El proceso de metástasis de las células tumorales es altamente ineficiente y depende la expresión simultánea de un conjunto de genes que la hacen posible.<sup>42</sup> Debido a esto es predecible que los distintos subtipos de cáncer de mama muestren diferentes patrones de recurrencia, influyendo en el lugar de recurrencia y en el tiempo en la que esta ocurre.

Al comparar las tasas de recurrencia entre los subtipos de cáncer de mama, pudimos observar la mayor agresividad de los tumores HER2 y triple negativo. Los tumores HER2 fueron más comunes en pacientes jóvenes, así como en pacientes con >9 ganglios comprometidos, con estadio patológico III y con invasión vascular. En el subtipo triple negativo, comparado a otros subtipos, predominaron más tumores en estadio patológico T4, con un tumor mayor de 2 cm y con grado histológico III. Los tumores luminal A presentaron una proporción más alta de compromiso ganglionar, comparado a otros subtipos. Similares hallazgos son descritos por Vallejos et al.<sup>40</sup>

Con respecto a las tasas de recurrencia, se observó que los subtipos luminal B presentaron más tendencia a desarrollar metástasis locales, mientras que los tipos HER2 presentaron una mayor proporción de metástasis a distancia. Un estudio realizado por Nguyen et al.<sup>43</sup>, en 793 pacientes sometidas a cirugía conservadora de la mama, con una mediana de seguimiento de 70 meses, reportó una incidencia acumulada de recurrencias locales del 1,8%, donde la incidencia acumulada para el subtipo luminal A fue del 0,8%, para luminal B del 1,5%, para HER2 del 8,4% y para triple negativo del 7,1%.

En un estudio previo realizado en 299 pacientes peruanos, en donde se estudió la influencia de los receptores hormonales en casos que expresaban HER2, similarmente a nuestros hallazgos, se observó que aquellas pacientes que carecen de la expresión de receptores hormonales, presentan un riesgo de recurrencia mayor.<sup>44</sup> En otro estudio realizado por Onitilo et al.<sup>23</sup> en 1134 pacientes, se describió que el subtipo triple negativo tiene un menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años que los demás subtipos (triple negativo: 73,5%; HER2: 66,0%; luminal B: 83,2% y luminal A: 90,3%), pudiendo observarse además que en las

pacientes que expresaban HER2, la ausencia de la expresión de receptores hormonales se traducía en tiempos de sobrevida libre de enfermedad más cortas. Esto es el reflejo del impacto de la hormonoterapia adyuvante en los casos con receptores hormonales positivos.<sup>24-26</sup>

**Voduc et al.**<sup>27</sup> usando un panel de 6 marcadores de inmunohistoquímica para determinar los subtipos moleculares (RE, RP, HER2, Ki-67, Ck5/6 y EGFR), determinó que el subtipo luminal A presentó el riesgo más bajo de recurrencia locoregional en 2895 pacientes con cáncer de mama temprano, observándose que los subtipos basal y triple negativo no basal presentaron las peores tasas de recurrencia local a los 10 años de seguimiento.

La cirugía conservadora ha mostrado presentar similares tasas de recurrencia que la cirugía radical (34,1% vs 37,2%, respectivamente) y en un seguimiento de 20 años se observaron similares tasas de SG.<sup>45-46</sup>

En este estudio, el análisis multivariado indicó que las variables relacionadas con un riesgo mayor de recurrencia locoregional fueron el estado ganglionar N2 o N3, infiltración linfovascular y mastectomía radical modificada sin radioterapia adyuvante. La quimioterapia adyuvante fue un factor de protección. Desafortunadamente, en nuestra casuística no hubo muchos pacientes que fueron sometidos a cirugía de conservación (debido a protocolos Institucionales de esa época) por lo que no pudo realizarse un análisis comparativo entre ambos tipos de cirugía.

Los subtipos de cáncer de mama pudieron identificar distintos patrones de recurrencia; no obstante, hay variables clinicopatológicas que también influyen independientemente en los riesgos de recurrencia local o a distancia. Un trabajo realizado por **Millar et al.**<sup>47</sup> en 498 pacientes con cáncer de mama sometidos a cirugía conservadora determinó, en un análisis multivariado, que las variables influyentes en la recurrencia en la mama ipsilateral fueron tumor de grado histológico 3 (HR:3,372; P<0,04); márgenes positivos (HR:5,838; P<0,005). Notablemente, en este estudio los márgenes positivos predijeron riesgo de recurrencia, mientras que el estudio EORTC 22881/10882<sup>48</sup> que evaluó el uso o no del *Boost* luego de la cirugía de conservación en 5569 pacientes demostrara que los únicos factores de riesgo son tumores de alto grado y edad de las pacientes menor a 50 años.

En conclusión, la única variable influyente para el riesgo de recurrencia local es el subtipo de cáncer de mama, mientras que más variables influyen independientemente en el riesgo de recurrencia a distancia. Las variables identificadas fueron extensión extra capsular, tamaño tumoral > 2 cm y compromiso ganglionar. Probablemente, el significado biológico inferido de estos hallazgos sea que en tumores más pequeños, el subtipo de cáncer de mama

presenta mayor valor en los riesgos de recurrencia, en cambio tumores más grandes, un mayor conjunto de eventos asociados tal como micrometástasis, influyen en riesgo de recurrencia.

## REFERENCIAS

- Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24: 1071-1080.
- Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45:2917-24.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63: 181-187.
- du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast—the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer* 1989;60: 605-609.
- Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J ClinOncol* 1989;7: 1120-1128.
- Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al.HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J ClinOncol* 1992;10: 599-605.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:966-78.
- Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier MP, Nelson E, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res* 2006;8:R23.
- Sotiriou C, Piccart MJ. Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? *Nat Rev Cancer*. 2007;7:545-53.
- Kovi J, Mohla S, Norris HJ, Sampson CC, Heshmat MY. Breast lesions in black women. *Pathol Annu*. 1989;24:199-218.
- Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:705-12.
- Dignam JJ, Redmond CK, Fisher B, Costantino JP, Edwards BK. Prognosis among African-American women and white women with lymph node negative breast carcinoma: findings from two randomized clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). *Cancer*. 1997;80:80-90.
- Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:439-48.
- McBride R, Hershman D, Tsai WY, Jacobson JS, Grann V, Neugut Al. Within-stage racial differences in tumor size and number of positive lymph nodes in women with breast cancer. *Cancer*. 2007;110:1201-8.
- Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2007;110: 876-884.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-74.
- Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *PNAS* 2003;100:8418-8423.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
- Spitale A, Mazzila P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers : clinicopathologic features and short-term survival

- analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of Oncology* 2009; 20: 628–635.
21. Munjal K, Ambaye A, Evans MF, Mitchell J, Nandedkar S, Cooper K. Immunohistochemical analysis of ER, PR, Her2 and CK5/6 in infiltrative breast carcinomas in Indian patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10:773-8.
  22. Al Tamimi DM, Shawarby MA, Ahmed A, Hassan AK, AlOdaini AA. Protein expression profile and prevalence pattern of the molecular classes of breast cancer--a Saudi population based study. *BMC Cancer*. 2010;10:223.
  23. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7:4-13.
  24. Schaaqe C, Engelsman E, Hamersma E. Pilot study on adjuvant chemotherapy and hormonal therapy for irradiated inoperable breast cancer. *Recent Results Cancer Res*. 1978;68:113-7.
  25. Goldie JH, Bruchofsky N, Coldman AJ, Gudauskas GA. Steroid receptors in adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Can J Surg*. 1981;24:290-3.
  26. Minor DR. Adjuvant chemotherapy and hormonal therapy for operable breast cancer. *Front Radiat Ther Oncol*. 1983;17:115-23.
  27. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684-91.
  28. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
  29. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988; 16: 1141–1154.
  30. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999;94:496-509.
  31. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1284-91.
  32. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367–5374.
  33. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7: e1000279.
  34. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7: 96.
  35. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1168–1176.
  36. Ithemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Adams-Campbell L, Frederick WA. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res*. 2007;143:109-18.
  37. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736–750.
  38. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 123–139.
  39. Polidoro AS, Dufoth RM, Vieira DS, Zeferino LC, Schmitt F. Possible Relationship between Basal-Like Breast Carcinoma and Age. *Breast Care (Basel)*. 2009;183-187.
  40. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010 ;10:294-300.
  41. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:439-43.
  42. Weiss L. Metastatic inefficiency. *Adv Cancer Res* 1990, 54:159.
  43. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26:2373-8.
  44. Gómez HL, Castañeda CA, Vigil CE, Vidaurre T, Velarde RG, Cruz WR, et al. Prognostic effect of hormone receptor status in early HER2 positive breast cancer patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3:109-15.
  45. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456–1461.
  46. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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.
  47. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, Eggleton S, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol*. 2009;27:4701-8.
  48. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009 ;27:4939-47.

**Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.