

# IMPACTO PROGNÓSTICO DA RECORRÊNCIA LOCAL EM PACIENTES COM CÂNCER INICIAL DE MAMA SUBMETIDAS A TRATAMENTO CONSERVADOR

## THE PROGNOSTIC IMPACT OF LOCAL RECURRENCE ON EARLY BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH BREAST CONSERVING THERAPY

Daniel Guimarães Tiezzi<sup>1</sup>; Jurandyr Moreira de Andrade<sup>2</sup>;  
Francisco Jose Candido dos Reis<sup>3</sup>; Danilo Jorge Pinho Deriggi<sup>5</sup>;  
Fabio Eduardo Zola<sup>4</sup>; Heitor Ricardo Cosiski Marana<sup>1</sup>

**RESUMO: Objetivo:** investigar o impacto da recorrência local no prognóstico de pacientes com câncer de mama em estágio inicial tratado com cirurgia conservadora. **Método:** foi realizado estudo de coorte retrospectivo incluindo 192 pacientes com câncer de mama em estágio inicial submetidas a tratamento conservador. Utilizando critérios clínicos e patológicos (tempo para recorrência, local da recorrência e tipo histológico) classificamos as pacientes em três grupos. O grupo de recorrência local verdadeira (RLV), o grupo de novo tumor primário (NP) e o grupo livre de recorrência local (LRL). Foi comparada a evolução entre os diferentes grupos. **Resultados:** menor idade e uma maior proporção de pacientes na pré-menopausa foram observadas no grupo NP. A presença de RLV foi o mais importante fator prognóstico sendo que 40% das pacientes deste grupo desenvolveram doença metastática sincrônica à recorrência local. Doença metastática ocorreu em 28,5% e 4,7% nos grupos NP e LRL, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 75% no grupo RLV, 100% no grupo NP e 98,2% no grupo LRL ( $p < 0,0001$ ). Tipo histológico, margens cirúrgicas, metástase em linfonodos axilares e expressão de receptores hormonais não foram preditores de recorrência local. Pacientes que não foram submetidas a hormonioterapia adjuvante e a idade foram os mais importantes fatores preditores de recorrência local. **Conclusão:** recorrência local verdadeira é um fator prognóstico em pacientes com câncer de mama inicial tratado com cirurgia conservadora. A idade é o mais importante fator na recorrência local neste grupo de pacientes. O alto risco de recorrência local nestas pacientes é um fator limitante da cirurgia conservadora (*Rev. Col. Bras. Cir.* 2008; 35(5): 284-291).

**Descritores:** Neoplasias da mama; Cirurgia; Recidiva local de neoplasia; Prognóstico.

## INTRODUÇÃO

O conceito atual sobre o tratamento local do câncer de mama é que a intensidade do tratamento local não influencia a sobrevida global.<sup>1,2</sup> A cirurgia conservadora da mama (CCM) seguida de radioterapia externa fornece controle local para 80% a 96% das pacientes com câncer de mama em estágio inicial<sup>3-5</sup>. Portanto, tanto a quadrantectomia ou tumorectomia mais radioterapia adjuvante (QUART e TART, respectivamente) são procedimentos aceitáveis como alternativa terapêutica à mastectomia para este grupo de pacientes.

Vários fatores de predição de recorrência local já foram relatados: idade<sup>5-7</sup>, tipo e grau de diferenciação histológicos<sup>5,8</sup>, tamanho do tumor<sup>7</sup>, metástase em linfonodos axilares<sup>9</sup>, margem de ressecção cirúrgica<sup>5,10</sup>, expressão de receptores hormonais<sup>7</sup> e tratamento adjuvante sistêmico<sup>10</sup>. No

entanto, a verdadeira implicação da recorrência local no risco de desenvolvimento de doença metastática e no impacto na sobrevida global ainda não está claramente estabelecido. Alguns estudos têm demonstrado que a recorrência local é um preditor de doença metastática com implicação direta no prognóstico<sup>11-15</sup>. Por outro lado, outros estudos têm relatado bons resultados com mastectomia de resgate<sup>16-20</sup> e que a recorrência local-regional isolada é uma condição potencialmente curável com cirurgia<sup>21</sup>.

Uma das preocupações a respeito da recorrência local é a definição da natureza do tumor recorrente. A recorrência pode ser verdadeira, definida como a progressão de células malignas não removidas pela cirurgia primária e resistentes à radioterapia adjuvante ou, ela pode ser decorrente de nova neoplasia originária do tecido mamário residual<sup>22</sup>. O tratamento ideal para o carcinoma da mama com recorrência local permanece indefinido. A consolidação do conhecimento de que

1. Médico Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Serviço de Mastologia – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
2. Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Serviço de Mastologia – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
3. Professor Associado (Livre-Docente) do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Serviço de Mastologia – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
4. Médico Assistente do Departamento de Clínica Médica – Serviço de Oncologia Clínica – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
5. Aluno de Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Recebido em 14/03/2008

Aceito para publicação em 10/06/2008

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Serviço de Mastologia – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

a recorrência local e um novo tumor primário apresentam diferentes comportamentos biológicos é determinante no planejamento terapêutico de resgate. O objetivo deste estudo foi comparar o impacto da recorrência local verdadeira e de um novo tumor primário na sobrevida livre de doença (SLD) e na sobrevida global (SG) em pacientes com câncer de mama inicial submetidas a tratamento conservador da mama.

## MÉTODO

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo incluindo 192 mulheres com câncer de mama em estágio inicial submetidas à cirurgia conservadora no período de 1992 a 2003. A mediana da idade foi de 56 anos (21 – 86). O estágio clínico (EC) foi definido após exame clínico completo e exames de rastreamento de metástase (raio-x de tórax, ultrassonografia hepática e cintilografia óssea). Nove pacientes (4,7%) tinham lesão não palpável da mama (EC 0), Oitenta pacientes eram EC I (41,7%), noventa e cinco pacientes (49,4%) era EC IIa e apenas oito pacientes (4,2%) eram EC IIb (T2N1M0 e T < 3cm). Todas as pacientes foram submetidas ao tratamento cirúrgico após diagnóstico histológico de carcinoma invasivo da mama em material de biópsia obtido por biópsia de fragmento com agulha grossa ou biópsia cirúrgica.

Procedimento cirúrgico. Todas as pacientes eram elegíveis para tratamento conservador da mama segundo os achados clínicos e radiológicos. O objetivo da operação foi a ressecção do tumor com margens cirúrgicas negativas na avaliação anátomo-patológica intra-operatória. Tanto a tumorectomia ou a quadrantectomia podem ter sido o procedimento necessário para atingir o objetivo proposto. A dissecação axilar nos níveis I, II e III foi realizada em todas as pacientes. A tumorectomia foi realizada em 148 (77%) pacientes. A quadrantectomia foi realizada em 44 (33%) pacientes.

Todo os blocos de parafina de peças cirúrgicas das pacientes submetidas à excisão do tumor em outro serviço foram revisados pelos professores do Departamento de Patologia do nosso hospital. Todas essas pacientes foram submetidas à nova abordagem cirúrgica. As pacientes com margens cirúrgicas comprometidas na avaliação histológica definitiva foram submetidas a novo procedimento cirúrgico de ampliação de margens. Quer por recusa de nova abordagem cirúrgica pela paciente quer por impossibilidade anatômica de ampliação de margens cirúrgicas, doze pacientes (6,2%) com margens cirúrgicas positivas não foram submetidas a ampliação de margens.

Tratamento adjuvante sistêmico. A quimioterapia adjuvante foi oferecida a todas as pacientes com tumor maior que 1 cm no maior diâmetro patológico (pT1c) ou com metástase axilar diagnosticada em estudo histológico, índice de Karnofsky maior que 70% e idade abaixo de 70 anos. O protocolo de quimioterapia seguiu o esquema CMF (ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>, metorexate 60 mg/m<sup>2</sup> e 5-fluoruracil 600 mg/m<sup>2</sup> em infusão endovenosa no D1 a cada 21/21 dias) para pacientes com três ou menos linfonodos axilares positivos ou esquema FEC (5-fluoruracil 600 mg/m<sup>2</sup>, epirrubina 60 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> em infusão endovenosa no D1 a cada 21/21 dias) para pacientes com mais de três linfonodos axilares positivos.

A hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno 20 mg via oral foi oferecida para todas as pacientes com expressão positiva de receptores hormonais ou pacientes menopausadas (menopausa há mais de um ano ou ooforectomia bilateral) com receptores hormonais desconhecidos por um período de 60 meses ou até recorrência da doença. A hormonioterapia adjuvante foi iniciada após a quimioterapia adjuvante ou após a ressecção nas pacientes que não receberam quimioterapia.

Radioterapia adjuvante. A radioterapia foi administrada com técnica padrão utilizando campos medial e lateral tangenciais até atingir uma dose total de 50Gy, com uma dose de 2 Gy por fração, em todo o tecido mamário residual. O tratamento foi diário, cinco dias por semana por cinco semanas e iniciado após o término da quimioterapia ou após a recuperação da cirurgia em pacientes que não foram submetidas a quimioterapia adjuvante. A fossa supra-clavicular foi irradiada em todas as pacientes com mais de três metástases em linfonodos axilares.

Obtenção dos dados relativos à peça cirúrgica. As seguintes variáveis a respeito da peça cirúrgica foram anotadas: dimensão do tecido mamário ressecado, maior diâmetro do tumor, tipo e grau de diferenciação histológica, presença ou ausência de componente intraductal extenso (CIE) e margens cirúrgicas no exame macroscópico e à microscopia de luz. Margens negativas foram definidas se a distância mais próxima entre o tumor e a margem fosse maior que 1 mm. O volume total de tecido mamário excisado foi estimado em 186 pacientes onde três dimensões da peça cirúrgica foram aferidas. A fórmula para cálculo de um corpo elipsóide foi utilizada  $[(4/3) \times \pi \times \text{diâmetro}1 \times \text{diâmetro}2 \times \text{diâmetro}3]$ . A expressão de receptores hormonais foi avaliada em 100 pacientes (estudo imunohistoquímico). Avaliação histológica padrão de todos os linfonodos foi realizada e o número de linfonodos positivos foi anotado.

Seguimento. Todas as pacientes foram orientadas para permanecer em seguimento em nosso serviço. As consultas médicas foram realizadas a cada três meses durante dois anos, a cada semestre entre o terceiro e quinto ano e anual após quinto ano. A mamografia foi realizada seis meses após a ressecção e anualmente após os exames de rastreamento de metástase foram realizados anualmente nos cinco primeiros anos de seguimento. O diagnóstico de recorrência local foi confirmado por avaliação histológica em material obtido por biópsia de fragmento ou biópsia cirúrgica. O tempo médio de seguimento foi de 67,5 meses.

Critérios de classificação para recorrência local verdadeira (RLV) e novo tumor primário (NP). A classificação segundo o padrão de recorrência local foi baseada no local do tumor primário e da recorrência, o tempo decorrente entre a cirurgia primária e a recorrência e o tipo histológico das lesões. Nós consideramos pacientes com recorrência verdadeira aquelas com tumor recorrente no mesmo quadrante que o tumor primário, do mesmo tipo histológico e que tenha sido diagnosticado nos cinco primeiros anos após a ressecção primária.

Para comparar o impacto da recorrência local verdadeira e de um novo tumor primário na sobrevida livre de doença (SLD) e na sobrevida global (SG) em pacientes com câncer

de mama inicial tratadas com cirurgia conservadora foram aplicadas as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. As curvas de sobrevida foram comparadas utilizando o teste *Log-Rank* e o *hazardous ratio* (HR) foi obtido. A SLD foi estimada de acordo com o diagnóstico de doença metastática confirmado por exame radiológico ou estudo histológico ou citológico da lesão. Também foi avaliado o impacto das características clínicas e histo-patológicas no prognóstico. Para comparação entre três ou mais variáveis, utilizamos o *Log-Rank for trend*.

Com o intuito de avaliar o papel do volume de ressecção do tecido mamário no controle local da doença, nós utilizamos o volume da peça cirúrgica e o maior diâmetro na avaliação histopatológica do tumor correspondente. Utilizando o coeficiente de correlação de Pearson, nós estimamos a relação da ressecção de tecido sadio da mama com o tamanho do tumor pela razão entre a raiz cúbica do volume da peça (cálculo para normalização de valores) e o maior diâmetro do tumor.

O risco de recorrência local foi avaliado de acordo com parâmetros clínico (idade, estágio clínico, menopausa, tipo de cirurgia e tratamento adjuvante) e histo-patológicos (tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho do tumor, volume da peça cirúrgica, margem de ressecção e expressão de receptores hormonais). As variáveis descritas acima foram analisadas com tabela de contingência (teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher) ou teste não paramétrico para análise de variância (Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunnett's). Para risco de morte pela doença, as variáveis identificadas como fatores de predição em teste univariado foram testadas em análise multivariada de acordo com a regressão linear. Os softwares GraphPad Prism versão 4.00 para Mac OS X (GraphPad Software, San Diego California USA) e JMP 6.0 para Mac OS X foram usados para os cálculos estatísticos. Nós consideramos diferença estatística para  $p < 0,05$ .

As características clínicas (idade, estágio clínico, estado da menopausa, tipo de cirurgia realizada e tratamento adjuvante) e histopatológicas (tipo histológico, grau de diferenciação histológica, tamanho do tumor, metástase axilar, margens cirúrgicas e expressão de receptores hormonais) foram avaliadas como possíveis fatores de prognóstico.

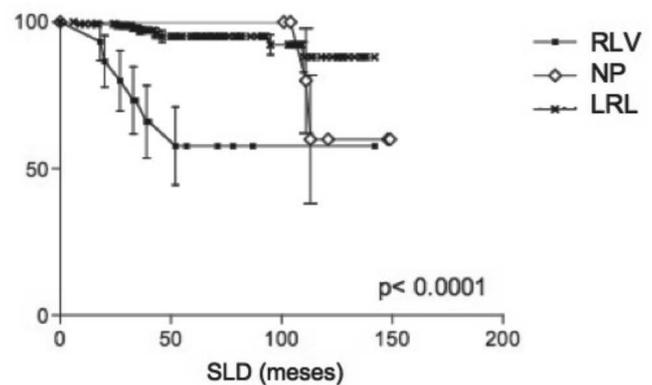
## RESULTADOS

Recorrência loco-regional e sobrevida livre de doença e sobrevida global. A taxa de recorrência loco-regional observada foi de 11,4% (vinte e duas pacientes). Em duas pacientes a recorrência ocorreu na mama contra-lateral. A recorrência ipsi-lateral ocorreu em 10,4% dos casos. De acordo com nosso critério, em sete pacientes (3,6%) a recorrência local foi classificada como um novo tumor primário (grupo NP) e em quinze pacientes (7,8%) a recorrência local foi classificada como verdadeira (grupo RLV). O tempo médio para recorrência loco-regional foi de 49,9 meses para o grupo NP e 31,4 meses para o grupo RLV.

A taxa de recorrência à distância foi de 8,8% e a morte por progressão da doença foi observada em 5,7% das pacientes. A presença de recorrência local verdadeira foi o fator prognóstico

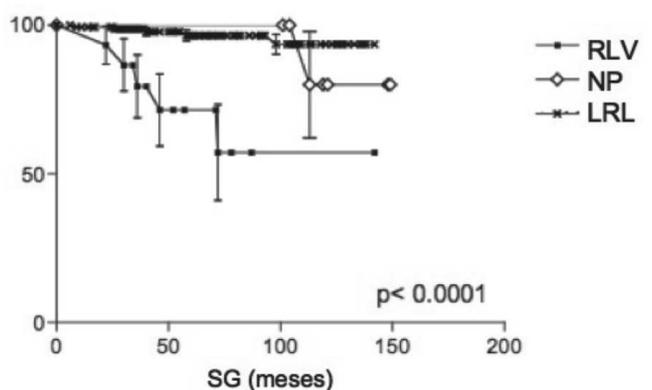
mais importante. Em 40% das pacientes com recorrência local verdadeira foi observada doença metastática sincrônica. A doença metastática ocorreu em 28,5% e em 4,7% das pacientes do grupo NP e LRL, respectivamente ( $p < 0,0001$ ; teste *Log-Rank*). A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 75% no grupo RLV, 100% no grupo NP e 98,2% no grupo LRL ( $p < 0,0001$ ; teste *Log-Rank*). As figuras 1 e 2 mostram as curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de doença e sobrevida global para os grupos RLV, NP e LRL.

**Características das pacientes.** Nós comparamos as características clínicas e histopatológicas entre as pacientes dos grupos NP, RLV e LRL. A mediana de idade no grupo NP foi 34 anos (24 – 55), no grupo RLV a mediana da idade foi 59 anos (31 – 72) e no grupo LRL ela foi 57 anos (21 – 86). A mediana da idade foi menor no grupo NP ( $p = 0,0001$ ; one-way ANOVA). De acordo o estado menopausal, o grupo NP apresentou mais pacientes na pré-menopausa ( $p = 0,014$ ; qui-quadrado). Não houve diferença no estado menopausal entre os grupos RLV e LRL ( $p = 1,0$ ; Fisher). O estágio clínico II foi o



NP= novo tumor primário; RLV= recorrência loco-regional verdadeira; LRL= livre de recorrência local.

**Figura 1** - Sobrevida livre de doença (SLD). As pacientes foram divididas em grupos de acordo com o padrão de recorrência loco-regional.



NP= novo tumor primário; RLV= recorrência loco-regional verdadeira; LRL= livre de recorrência local.

**Figura 2** - Sobrevida global (SG). As pacientes foram divididas em grupos de acordo com o padrão de recorrência loco-regional.

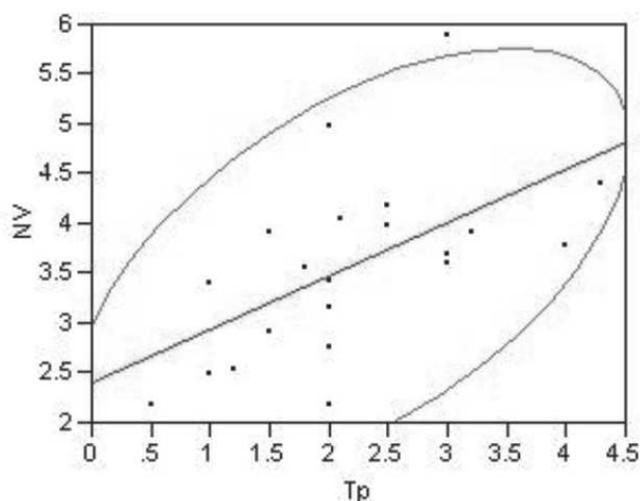
mais freqüente em todos os grupos e não foi observado diferença na distribuição entre os grupos ( $p=0,09$ , qui-quadrado).

A quadrantectomia foi realizada em 3 pacientes (42,8%) do grupo NP e em 29 pacientes (24,1%) no grupo LRL. Nenhuma paciente do grupo RLV foi submetida a quadrantectomia sendo todas tratadas com tumorectomia. Foi observado diferença na proporção de quadrantectomias realizadas entre os grupos RLV e LRL ( $p=0,045$ , Fisher).

O volume médio das peças cirúrgicas foi calculado. No grupo NP a mediana do volume foi  $40,5 \text{ cm}^3$  e, nos grupos RLV e LRL, as medianas do volume foram  $60 \text{ cm}^3$  e  $54,75 \text{ cm}^3$ , respectivamente. Embora a mediana do volume das peças cirúrgicas tenha sido menor no grupo NP, a diferença não foi significativa ( $p=0,2$ ; Kruskal-Wallis) e a comparação entre os grupos NP e LRL e os grupos RLV e LRL também não identificou diferenças ( $p>0,05$  para ambas comparações; comparação múltipla de Dunnett's).

O tamanho histológico do tumor ( $p=0,2$ ; Kruskal-Wallis), o grau de diferenciação histológica ( $p=0,5$ ; qui-quadrado), as margens de ressecção cirúrgica ( $p=0,16$ ; qui-quadrado) e o estado da axila ( $p=0,7$ ; qui-quadrado) foram similares em todos os grupos. A análise de correlação entre o volume de ressecção cirúrgica e o maior diâmetro do tumor demonstrou que existe uma correlação positiva tanto para as pacientes que apresentaram recorrência loco-regional ( $p=0,005$ ) como para aquelas livre de doença ( $p<0,0001$ ). As figuras 3 e 4 mostram os gráficos de dispersão para a correlação entre o volume normalizado da peça cirúrgica e o maior diâmetro histológico do tumor para pacientes que apresentaram recorrência local e para o grupo LRL, respectivamente.

A expressão dos receptores hormonais foi avaliada em cem pacientes (66,7%) e, na maioria das pacientes que apresentaram recorrência local, o estudo imunohistoquímico não foi realizado. Não observamos diferença significativa na expressão de receptores hormonais entre os grupos do estudo ( $p=0,38$ ; qui-quadrado). A tabela 1 descreve as características das pacientes e suas associações com o controle local.



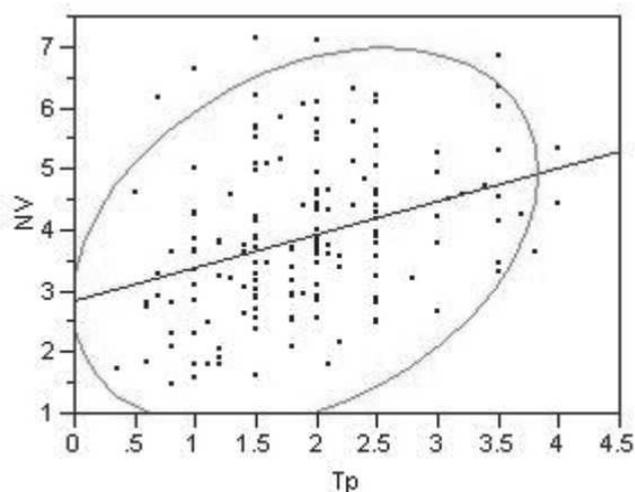
**Figura 3** - Gráfico de dispersão da correlação entre o volume da peça cirúrgica (NV) e o tamanho histológico do tumor (Tp) em 22 pacientes com recorrência loco-regional de câncer de mama submetidas a tratamento conservador da mama.

Tratamento sistêmico adjuvante. Foi comparado o tipo de tratamento sistêmico adjuvante nas pacientes dos grupos NP, RLV e LRL. Nós observamos que a terapia hormonal adjuvante foi oferecida para um número maior de pacientes do grupo LRL. A hormonioterapia foi oferecida para 110 pacientes deste grupo (64,7%). No grupo NP, a terapia hormonal foi oferecida para uma paciente (14,2%) e, no grupo RLV ela foi oferecida para cinco pacientes (33,3%). Existe uma diferença significativa entre os grupos ( $p=0,002$ ; qui-quadrado). Por outro lado, no grupo NP, a quimioterapia adjuvante foi oferecida para um maior número de pacientes que nos grupos RLV e LRL ( $p=0,02$ ; qui-quadrado). Todas as pacientes do grupo NP receberam quimioterapia. Este tratamento foi oferecido para doze pacientes (80%) no grupo RLV e em 97 pacientes (57%) do grupo LRL. A Tabela 2 lista os resultados do tratamento adjuvante nas pacientes dos grupos NP, RLV e LRL.

Entre todas as características clínicas, apenas a idade teve influência na sobrevida livre de doença ( $p=0,009$ ; HR= 3,88 com IC 95%= 1,64 a 38,7; teste Log-Rank). Dentre as características histo-patológicas avaliadas, apenas a presença de metástase axilar influenciou a sobrevida livre de doença ( $p=0,035$ ; Log-Rank for trend). O grau de diferenciação histológica ( $p=0,03$ ; Log-Rank for trend), o acometimento axilar ( $p=0,03$ ; Log-Rank for trend) e a expressão de receptores hormonais ( $p=0,03$ ; HR= 8,6 e IC 95% = 1,28 a 423,8) influenciaram a sobrevida global. Em análise multivariada, apenas a expressão de receptores hormonais teve correlação com o risco de morte pela doença ( $p=0,04$ ; regressão linear).

## DISCUSSÃO

A cirurgia conservadora da mama tem sido utilizada como procedimento padrão para o tratamento local do câncer de mama em estágios iniciais. Como consequência da preservação de tecido mamário, a recorrência ipsi-lateral em parte



**Figura 4** - Gráfico de dispersão da correlação entre o volume da peça cirúrgica (NV) e o tamanho histológico do tumor (Tp) em 163 pacientes com câncer de mama inicial tratadas com cirurgia conservadora e que não apresentaram sem recorrência loco-regional.

**Tabela 1** - Características clínicas e histopatológicas das 192 pacientes.

	NP	RLV	LRR	p	Teste
<b>Mediana idade em anos</b>	34 (24 - 55)	59 (31 - 72)	57 (21 - 86)	<b>0,0001</b>	ANOVA
<b>Estado menopausal (n)</b>					
Pré	6	5	55		
Pós	1	10	155	<b>0,014</b>	Qui-quadrado
<b>Estágio Clínico (n)</b>					
0	0	1	8		
I	1	2	77		
IIa	6	12	77		
IIb	0	0	8	0,3	Qui-quadrado
<b>Cirurgia (n)</b>					
Tumorectomia	4	15	129		
Quadrantectomia	3	0	41	<b>0,045</b>	Qui-quadrado
<b>Volume peça cirúrgica (cm3)</b>	39,9	61,4	77,7	0,48	Kruskall-Wallis
<b>Tamanho tumor (cm)</b>	2,0	2,2	1,8	0,18	Kruskall-Wallis
<b>Histologia (n)</b>					
Ductal	7	12	154		
Outros	0	3	16	0,28	Qui-quadrado
<b>Grau histológico (n)</b>					
I	2	3	57		
II	5	8	90		
III	0	3	13	0,5	Qui-quadrado
Desconhecido	0	1	10		
<b>Margens cirúrgicas (n)</b>					
Negativa	7	11	149		
Positiva	0	4	21	0,16	Qui-quadrado
<b>Axila (n)</b>					
Negativa	5	9	122		
Positiva: 1- 3	2	4	32		
Positiva: >3	0	2	14	0,7	Qui-quadrado
<b>Receptores Hormonais (n)</b>					
Positivo	1	4	75		
Negativo	1	2	17	p=0,38	Qui-quadrado
Desconhecido	5	9	78		

NP= novo tumor primário; RLV= Recorrência loco-regional verdadeira; LRR= Livre de recorrência local; n= número de pacientes.

das pacientes é previsível. Nós observamos uma taxa de recorrência ipsi-lateral de 10,4% em um período médio de seguimento de 67,5 meses. Esta taxa de recorrência local está dentro da faixa descrita por outros autores que varia de 5% a 10% em cinco anos<sup>23-25</sup>. Usando um critério baseado na localização e no tipo histológico do tumor recorrente e no período de tempo entre o diagnóstico do tumor primário e secundário, nós identificamos dois grupos de tumores recorrentes. De acordo com esse critério, a recorrência local verdadeira foi de 7,8% e a ocorrência de um novo tumor primário foi de 3,6%.

Nós observamos que as pacientes que apresentaram recorrência verdadeira (grupo RLV) apresentaram prognóstico pior que as pacientes com novo tumor primário (grupo NP) e as pacientes livre de recorrência local (grupo LRL). As pacientes que apresentaram um novo tumor primário não tiveram

redução da sobrevida global quando comparadas com as pacientes do grupo LRL. Esta observação foi descrita em outro estudo recente<sup>26</sup> e suporta a efetividade do critério de classificação que utilizamos e o conceito de que essas duas apresentações clínicas apresentam comportamentos biológicos distintos<sup>19, 27-29</sup>. Além disso, a presença de um novo tumor primário está relacionado com menor idade e o estado pré-menopausa. Por outro lado, não encontramos diferenças clínicas entre os grupos de pacientes com recorrência verdadeira e aquelas pacientes livres de recorrência local.

Essas observações são importantes para o planejamento terapêutico de pacientes que apresentam recorrência local. Uma meta-análise do *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) apresentou os resultados de 78 estudos clínicos randomizados avaliando a extensão da cirurgia e o uso da radioterapia no impacto na mortalidade

**Tabela 2** - Terapia adjuvante 192 pacientes com câncer de mama inicial submetidas à cirurgia conservadora. As pacientes foram divididas em três grupos conforme a recorrência local.

	NP (n)	RLV (n)	LRL (n)	p	Teste
<b>Hormonioterapia</b>					
Sim	1	5	110		
Não	6	10	60	<b>0,0023</b>	Qui-quadrado
<b>Quimioterapia</b>					
Sim	7	12	97		
Não	0	3	73	<b>0,02</b>	Qui-quadrado

NP= novo tumor primário; RLV= recorrência loco-regional verdadeira; LRL= livre de recorrência local; n= número de pacientes.

pelo câncer de mama. Este estudo demonstrou que um aumento no controle local nos primeiros cinco anos de tratamento resulta em significativo aumento tanto na sobrevida livre de doença como na sobrevida global aos 15 anos pós-tratamento<sup>30</sup>. Esse cenário condiz com o que nós observamos neste estudo. A recorrência loco-regional verdadeira se deve, provavelmente, à progressão de uma neoplasia resistente ao tratamento inicial onde as células remanescentes são resultado de uma seleção clonal induzida pela quimioterapia e pela radioterapia e a sua associação com o desenvolvimento de doença sistêmica e morte pela doença é reflexo de seu fenótipo agressivo.

Por outro lado, é esperado que o desenvolvimento de um novo tumor primário não tenha influencia na sobrevida global, pelo menos até certo período de observação. Provavelmente, se ampliarmos o tempo de seguimento, é esperado que as pacientes que apresentaram um novo tumor tenham uma redução na sobrevida se comparadas com as pacientes livre de doença. Isso seria resultado do fator prognóstico da nova neoplasia. Portanto, nós acreditamos que as pacientes que desenvolvem um novo tumor primário devem ser tratadas com mastectomia de resgate seguida de terapêutica adjuvante de primeira linha. Por outro lado, pacientes que apresentam recorrência local verdadeira devem ser consideradas refratárias ao tratamento de primeira linha. Nossos dados demonstraram que a progressão local está associada com doença metastática sincrônica em 40% das pacientes. Assim, acreditamos que estas pacientes teriam maior benefício com quimioterapia sem resistência cruzada de segunda linha em adjuvância à mastectomia de resgate.

É amplamente aceito que as margens cirúrgicas tenham um papel importante no controle local do câncer de mama<sup>31</sup>. A técnica da quadrantectomia consiste da ressecção ampla de tecido mamário sadio ao redor do tumor com a pele e a fáscia do músculo peitoral maior correspondente<sup>32</sup>. Por motivos lógicos, esse procedimento tende a remover um volume maior de tecido mamário que a tumorectomia. Nós observamos que todas as pacientes do grupo RLV foram submetidas a tumorectomia sugerindo que o volume de ressecção seja um importante fator na recorrência verdadeira. No entanto, quando comparamos o volume das peças

cirúrgicas e a taxa de ressecção baseada na relação do volume da peça com o maior diâmetro do tumor entre os grupos RLV e LRR, não foi observado diferença significativa. Esta observação suporta a hipótese de que a recorrência local verdadeira não foi resultado de uma ressecção cirúrgica inapropriada. Provavelmente, a presença de doença residual se deve a um padrão multifocal onde a avaliação clínica e radiológica não foi capaz de identificar.

O benefício da terapia sistêmica adjuvante no câncer de mama inicial está bem demonstrado. As mulheres na pós-menopausa com tumores de baixo grau de diferenciação histológica e com expressão positiva de receptores hormonais são as que mais se beneficiam de terapia endócrina. Por outro lado, o maior benefício da quimioterapia é observado em pacientes jovens com tumores indiferenciados com expressão negativa de receptores hormonais<sup>33</sup>. Nós observamos que pacientes com recorrência local, incluindo tanto as pacientes do grupo RLV com as do grupo NP, foram mais propensas a serem submetidas a quimioterapia adjuvante sendo evitada a hormonioterapia adjuvante. Esses achados reforçam a suspeita de que as mulheres com câncer de mama de alto risco, incluindo mulheres jovens com tumores de alto grau e receptores hormonais negativos, são aquelas com mais alto risco de desenvolver recorrência loco-regional sugerindo que o tratamento conservador no câncer de mama inicial deve ser utilizado com cautela para este grupo de pacientes. A informação criteriosa expondo os riscos e benefícios das opções terapêuticas devem ser sempre lembrada antes da indicação cirúrgica definitiva.

Para aquelas pacientes que apresentam recorrência local, a definição entre recorrência local verdadeira e o desenvolvimento de um novo tumor primário é um importante passo para a definição do tratamento de resgate. Pacientes com recorrência tardia ou em outro quadrante ou na mama contralateral devem ser consideradas como tendo um novo tumor primário e o tratamento adjuvante de primeira linha seguido da mastectomia é a opção terapêutica de escolha. Para pacientes com recorrência ipsi-lateral no mesmo quadrante que ocorreu durante os cinco primeiros anos de seguimento, o tratamento de segunda linha mais agressivo deve ser considerado, no entanto, estudos clínicos randomizados devem ser realizados para confirmar esta hipótese.

**ABSTRACT**

**Background:** In order to investigate the impact of local recurrence on breast cancer patient prognosis, we developed this study. **Method:** A retrospective cohort study including 192 patients with early stage breast cancer subjected to breast conserving surgery (BCT) was performed to evaluate the local recurrence pattern and its role on disease progression. Using clinical and pathological criteria (time for recurrence, site of local recurrence and histological type) we classified patients as true local recurrence (TR group), new primary tumor (NP group), and patients free of local recurrence (FLR group). We compared the clinical course among these groups. **Results:** Patients classified as NP are associated with young age and pre-menopausal status. The presence of TR is the most important predictive factor of prognosis and 40% of patients presented synchronous metastatic disease. The metastatic disease occurred in 28.5% and 4.7% of patients in the NP and FLR groups, respectively ( $p < 0.0001$ ). Five-year overall survival rate was 75% in the TR group, 100% in the NP group and 98.2% in the FLR group ( $p < 0.0001$ ). The Histological type and grade, margins status, lymph node metastasis and hormonal receptors were not predictive factors of local recurrence. Patients who were not submitted to hormonal therapy and young age are the most important predictive factors of local recurrence. **Conclusion:** True local recurrence had an influence on overall survival in patients with early breast cancer and the main risk factor for local recurrence was young age. The high-risk incidence for recurrence after BCT in such patients is a limiting factor of therapy.

**Key words:** Breast neoplasms; Surgery; Neoplasm Recurrence, local; Prognosis.

**REFERÊNCIAS**

- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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(16):1233-41.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccocci R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. 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(16):1227-32.
- 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(22):1456-61.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Ore L, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med.* 1993; 328(22):1581-6.
- McBain CA, Young EA, Swindell R, Magee B, Stewart AL. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003; 15(1):25-31.
- Kim SH, Simkovich-Heerd A, Tran KN, Maclean B, Borgen P. Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg.* 1998;187(1):1-8.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001; 345(19):1378-87.
- Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL, Eisenberg DF, Nicolaou N. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61(5):1328-36.
- Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(3):256-65.
- Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol.* 2000; 18(8):1668-75.
- Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol.* 1995; 13(12):2869-78.
- Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, Mamounas EP, Deutsch M, Margolese R. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet.* 1991; 338(8763):327-31.
- Haffty BG, Reiss M, Beinfeld M, Fischer D, Ward B, McKhann C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol.* 1996; 14(1):52-7.
- Kemperman H, Borger J, Hart A, Peterse H, Bartelink H, van Dongen J. 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(5):690-8.
- Whelan T, Clark R, Roberts R, Roberts R, Levine M, Foster G. 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(1):11-6.
- Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Harris JR. 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(1):44-8.
- Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19(4):833-42.
- Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, Hans D, Pollet JF, Bressac C, Spitalier JM. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer.* 1989; 63(10):1912-7.
- Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Hans D, Bressac C. The prognostic significance of

- late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 18(1):87-93.
20. Osborne MP, Borgen PI, Wong GY, Rosen PP, McCormick B. Salvage mastectomy for local and regional recurrence after breast-conserving operation and radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet.* 1992; 174(3):189-94.
  21. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer.* 2006; 42(3):351-6. Epub 2005 Nov 28.
  22. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(1):19-27.
  23. Fowble B. Ipsilateral breast tumor recurrence following breast-conserving surgery for early-stage invasive cancer. *Acta Oncol.* 1999; 38 Suppl 13:9-17.
  24. Mamounas EP. Ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy: is it time to take the bull by the horns? *J Clin Oncol.* 2001; 19(18):3798-800.
  25. Lannin DR, Haffty BG. End results of salvage therapy after failure of breast-conservation surgery. *Oncology (Williston Park).* 2004; 18(3):272-9; discussion 280-2, 285-6, 292.
  26. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Tanaka-Akashi S, Ohsumi S et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer.* 2005; 12(2):104-11.
  27. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. 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(5):1281-9.28.2 28. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, Silver B, Harris JR. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 15(2):255-61.
  29. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, Feig BW, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, McNeese MD, Strom EA, Hunt KK. 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(10):2059-67.
  30. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366(9503):2087-106.
  31. Huston TL, Simmons RM. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg.* 2005; 189(2):229-35.
  32. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981; 305(1):6-11.
  33. Carlson RW, Brown E, Burstein HJ, Gradishar WJ, Hudis CA, Loprinzi C, et al. NCCN Task Force Report: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006; 4 Suppl 1:S1-26.
- Como citar este artigo:  
Tiezzi DG, Andrade JM, Reis FJC, Deriggi DJ, Zola FE, Marana HR. Impacto prognóstico da recorrência local em pacientes com câncer inicial de mama, submetidas a tratamento conservador. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2008; 35(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:  
Dr. Daniel G. Tiezzi  
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP  
Departamento de Ginecologia e Obstetria  
Av Bandeirantes, 3900  
14049-900 - Ribeirão Preto – SP.  
E-mail: [dtiezzi@hcrp.fmrp.usp.br](mailto:dtiezzi@hcrp.fmrp.usp.br)