

Tratamiento conservador del cáncer de mama: valoración de los resultados

G. Zornoza, F. M-Regueira, L. Pina, I. Sola, N. R-Spiteri, A. Gil, A. Zornoza

Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

G. Zornoza

Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria

Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Avda. Pío XII, 36

31008 Pamplona

(gzornoza@unav.es)

Resumen

Introducción: La asociación de cirugía limitada y radioterapia es el tratamiento de elección para un gran número de mujeres con cáncer de mama; no obstante esta opción terapéutica va asociada a un número no despreciable de recidivas sobre la mama tratada (1-1,5% por año de seguimiento).

Material y Métodos: Se analizan 641 casos de mujeres con cáncer de mama, tratados mediante cirugía conservadora de la mama y radioterapia y seguidos durante una media de 50 meses. La técnica consistió preferentemente en la practica de una Resección Segmentaria de mama con vaciamiento axilar, al menos de los niveles I y II (excepto en los CIS a partir de 1997), complementada con la administración de Radioterapia (45-50 Gy sobre la mama y una sobreimpresión de 15-20 Gy).

Resultados: La edad media fue de 52.3 años, con extremos en 21 y 82 años El tamaño medio tumoral fue pT: 1,7 cm y el 63,1% de los casos correspondieron a tumores pT1. En 41 casos no se realizó vaciamiento axilar (35 CIS y 6 pT1mic). En 4 casos existió afectación puntual de bordes (componente intraductal) que fueron sometidos a sobreimpresión radioterápica con 20Gy.

Tras un seguimiento medio de 50 meses, el 91,4% están libres de enfermedad y en 12 casos (1,9%) se desconocía su estado. Se han producido 13 recidivas (2%) a nivel mamario (2 de ellas en un cuadrante distinto).

Conclusiones: El estado de los bordes de resección en un factor fundamental en la cirugía conservadora del cáncer de mama. La resección del tumor debe ser suficientemente amplia e incluir el segmento mamario asiento del tumor, para asegurar un alto índice de control local, sin comprometer el resultado cosmético. El estudio histológico de los bordes de resección permite reducir significativamente la necesidad de una segunda cirugía.

Palabras clave: Cáncer de mama. Cirugía conservadora. Márgenes. Recidiva mamaria.

Introducción

Múltiples estudios randomizados^{1,2,3} permitieron ensayar la cirugía conservadora seguida de radioterapia como proceder para el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales, confirmándose su aceptación en la reunión de consenso del

Summary

Introduction: Conservative surgery combined with radiotherapy is an effective treatment in many cases of breast cancer. Nevertheless this therapy is associated with a not inconsiderable number of recurrences in the remaining breast after excision (1-1.5% recurrences per year of follow-up).

Material and Methods: We reviewed 641 cases of breast cancer (age average was 52.3 years (21-82) and tumour size average 1.7 cm, 3% corresponded to pT1 tumours) treated with conservative surgery combined with radiotherapy, average follow-up of 50 months.

The technique consisted of segmentectomy and at least level I-II axillary dissection (excluding in situ carcinoma diagnosed since 1997, in which lymphadenectomy was not performed). Adjuvant radiotherapy was also indicated (giving a dose of 45-50 Gy to the breast, and another 15-20 Gy dose was given to tumour size).

Results: In 41 cases lymphadenectomy was not performed (35 cases of Tis, and 6 pTmic). In 4 cases, 20 Gy radiotherapy was administered to the tumour excision site because of in situ carcinoma disease in the margins.

During follow-up of 50 months, 91.4% of the patients were disease-free; in 12 cases we are not informed of the present status. 13 recurrences (2%) have been found, two of which were in a different quadrant.

Conclusions: The status of the surgical margins is an important factor in the practice of conservative surgery. Tumour excision must be broad enough and must include the whole segment in which the tumour is located to obtain local control of the disease, maintaining an acceptable cosmetic appearance. The intraoperative study of specimen margins permits the reduction of cases in which a second operation is needed.

Key words: Breast cancer. Conservative surgery. Tumor margins. Breast recurrence.

National Institutes of Health⁴ celebrada en 1990. De cualquier forma, el riesgo de esta forma terapéutica reside en la cifra no despreciable de recidivas tumorales ocurridas a nivel de la mama conservada, variable en función de una serie de factores, de interpretación con frecuencia controvertida.

Material y métodos

Se revisan 641 casos de cáncer de mama atendidos en el Área de Patología Mamaria y tratados mediante cirugía limitada, complementada con la aplicación posterior de radioterapia. Comprende el período 1986-2000 y cuenta con un seguimiento medio de 50 meses.

Los criterios seguidos para la selección de los casos subsidiarios de esta modalidad terapéutica fueron: tumores preferentemente menores de 3 cm; que el volumen mamario permitiera un resección suficiente, manteniendo una estética mamaria aceptable, y que la paciente adecuadamente informada de las ventajas e inconvenientes del procedimiento, deseara la conservación de la mama.

La técnica quirúrgica consistió en una resección segmentaria de mama, con estudio intraoperatorio de los márgenes de resección (en este estudio, los márgenes libres inferiores a 5 mm fueron sometidos a una ampliación en el mismo acto operatorio). Se completó la intervención quirúrgica con la realización de un vaciamiento ganglionar axilar (al menos de los niveles I y II) en los casos de carcinoma infiltrante, y en los *in situ* hasta 1997.

Posteriormente se aplicó radioterapia sobre la mama conservada (45-50 Gy), con sobreimpresión del lecho de tumorectomía (15-20 Gy): la dosis administrada estuvo en función de la amplitud definitiva de los bordes de resección. La quimioterapia complementaria se administró en función de los parámetros habituales y protocolos en esas fechas.

El seguimiento de la mama se efectuó mediante examen físico, cada 4-6 meses, y mamografía anual.

Resultados

La serie presentó una media de edad de 52,3 años y extremas de 21 y 82 años. El motivo más frecuente de consulta fue el hallazgo por parte de la mujer de un nódulo o induración mamaria (60,8%), y en el 34,4% se diagnosticaron mediante mamografía practicada a mujeres asintomáticas. En 108 casos (16,8%), el examen físico constató la existencia de algún ganglio axilar palpable, en todos los casos móviles.

Las características clínicas e histológicas fundamentales se resumen en la Tabla 1. El tamaño medio tumoral fue 1,7 cm y un 63,1% de los casos correspondieron a tumores pT1. El vaciamiento axilar se efectuó en 600 casos, con una media de 17,1 ganglios extraídos, confirmándose en el 70,2% ausencia de afectación histológica axilar, y en el 9,8% afectación de más de 3 ganglios. Los 41 casos en los que no se realizó cirugía axilar correspondieron a 35 carcinomas *in situ* puros y 6 microinfiltrantes (pT1 mic). En 4 casos la histología definitiva informó de afectación del borde, de forma puntual por CIS. En la Tabla 2 se resumen algunas de las características biológicas en relación con la capacidad proliferativa de los tumores.

La media de seguimiento tras el tratamiento fue de 50 meses y los resultados se resumen en la Tabla 3. Se presentaron 13 recidivas tumorales sobre la mama (2%), dos de ellas en un cuadrante distinto al del tumor inicial, y otros dos casos en forma de carcinoma inflamatorio. En el control efectuado en Diciembre de 2000, se constató que el 91,4% estaban sanas y en 12 casos (1,9%) se desconocía su estado.

Tabla 1. Características clínicas e histológicas de la serie

| | | | |
|-----------------------|---------------------------|-----|------|
| Casos | | 641 | |
| Edad: | \bar{x} : 52 a (21-82) | | |
| Motivo de consulta | | | |
| | Tumor | 389 | 60,7 |
| | Chequeo | 220 | 34,3 |
| | Otros | 32 | 5,0 |
| Cirugía: | | | |
| | Tumorec. + V.A. | 600 | 93,6 |
| | Tumorectomía | 41 | 6,4 |
| Tipo Histológico | | | |
| | Duc. Inf. CIE (> 25 %) | 450 | 70,9 |
| | CIS | 64 | 10,9 |
| | Lob. Inf. | 55 | 8,7 |
| | Tubular | 17 | 2,7 |
| | Coloide | 17 | 2,7 |
| | Medular | 12 | 1,9 |
| | Otros | 26 | 2,2 |
| Grado Histológico: | | | |
| | GH- I | 134 | 23,3 |
| | GH- II | 281 | 48,8 |
| | GH- III | 161 | 27,9 |
| Tamaño: | \bar{x} : 1,7 | | |
| | < 2 cm. | 403 | 63,1 |
| | 2 - 5 cm | 236 | 36,9 |
| Margen de resección: | | | |
| | >5 mm | 601 | 93,8 |
| | < 5 mm | 36 | 5,6 |
| | Afectado | 4 | 0,6 |
| Afectación ganglionar | | | |
| | 0 | 421 | 70,2 |
| | 1 - 3 | 120 | 20 |
| | > 3 | 59 | 9,8 |

Discusión

La progresiva disminución del tamaño del tumor mamario en el momento del diagnóstico está determinando un incremento en la aplicación de cirugía limitada sobre el mismo. Su principal ventaja es la conservación de la mama con una mejor calidad de vida, por otro lado manteniendo el objetivo fundamental que sigue siendo la búsqueda de la mayor supervivencia. Su contrapartida es la necesidad de la aplicación de radioterapia para reducir el riesgo de la recidiva tumoral local, y en función de este riesgo, la necesidad también de un control mamario estricto.

En el momento actual no existe duda sobre la necesidad de la radioterapia como complemento de la cirugía limitada³; puede discutirse el papel de la sobreimpresión del lecho de tumorectomía, que en opinión de algunos autores⁵ estará en función del estado y amplitud de los márgenes de resección. Solo en casos muy seleccionados: tumores de muy pequeños tamaño, reseçados con amplios márgenes, en mujeres de edad avanzada, puede prescindirse de la radioterapia (situación en 2 casos de nuestra serie).

Tras la resección amplia del tumor y la aplicación de radioterapia complementaria, la incidencia de las recidivas tumorales a nivel mamario, con ligeras variaciones de unas series a otras, se cifra en un 1-1,5% por año de seguimiento^{1,6}. Se han analizado múltiples factores posibles implicados en la recidiva tumoral

Tabla 2. Características biológicas de la serie

| | | |
|----------------------------------|--------------|-------|
| Ploidía (Sobre 250 casos) | | |
| | Diploides | 32,9% |
| | Aneuploides | 43,3 |
| | Tetraploides | 11,3 |
| | Otros | 12,5 |
| Fase S \times : 7,5% (SD: 5,6) | | |
| | > 5% | 48,4 |
| p53 (sobre 250 casos) | | |
| | (+) | 46,2 |
| c-erbB2 (sobre 250 casos) | | |
| | (+) | 44,7 |
| Ki 67 (sobre 522 casos) | | |
| | > 10% | 35,5 |
| | > 15% | 15,2 |

local: tamaño tumoral, tipo histológico, edad de la paciente, presencia /ausencia de componente intraductal extenso (CIE), afectación de los márgenes de resección, afectación ganglionar⁷.

En los primeros años de seguimiento, son mas frecuentes las recidivas que asientan en vecindad al lecho de tumorectomía; pero en la medida en que se alarga el seguimiento, esas recidivas van apareciendo en cuadrantes distintos⁸, sugiriendo que los primeros puedan ser verdaderas recidivas, mientras que las segundas (2 de las 13 recidivas de nuestra serie), corresponderían a nuevos tumores mamarios.

La gran mayoría de trabajos coinciden en la necesidad de una adecuada exéresis del tumor para obtener un resultado óptimo. Una excisión óptima será aquella que permita obtener un margen libre de tumor suficiente, sin comprometer el resultado cosmético. La evaluación del estado de los márgenes de resección es aceptado como fundamental para el resultado de la cirugía conservadora. Los cortes por congelación, previo marcado y pincelado con tinta china, han sido el estandar para el diagnóstico intraoperatorio de estos bordes; sin embargo algunos autores⁹ refieren mejores resultados mediante técnicas de impronta citológica, o la alternativa de una ampliación sistemática de cada uno de los bordes, tras la extirpación de la pieza quirúrgica. Por otro lado no existe acuerdo respecto de cual debe ser un margen libre suficiente. Según FISHER¹⁰ en el estudio NSABP-B-17 solo se consideraron como casos con afectación de bordes, aquellos en los que se demostró atravesaban el tumor, siendo suficiente 1 mm de tejido sano para considerar como margen libre; para VERONESI¹¹ y SOLIN⁸ se precisarían 2 mm, y para RYOO¹² el límite estaría en 5 mm. Por el contrario para otros autores^{13,14} estos márgenes son insuficientes y SILVERSTEIN¹⁵ refiere que si se utiliza 1 mm como criterio de margen libre, quedará lesión residual en el 43% de los casos. La Conferencia de Consenso-99 sobre el CDIS (Philadelphia-1999), preconiza un margen de 10 mm, especialmente cuando se desee evitar la irradiación posterior de la mama¹⁶.

Otro punto de interés y ampliamente analizado como factor de riesgo para la recidiva es la posible coexistencia de Componente Intraductal Extenso (CIE) en el tumor, término que define la presencia de crecimiento intraductal en mas del 25% del tumor mamario y situado en su periferia. RECHT¹⁷ en 1988 señaló un incremento de las recidivas locales en los casos con CIE (25%),

Tabla 3. Evolución de la serie tras cirugía conservadora

| | | |
|-----------------------------|-------------------------|-----------|
| Serie: | 641 casos | |
| Seguimiento medio: 50 meses | | |
| Recidivas: | 13 casos | 2,0% |
| Estado actual: | | |
| | Sanas | 583 91,4% |
| | Metástasis | 13 2,0 |
| | Fallecidas por el tumor | 26 4,1 |
| | Fallecidas otras causas | 4 0,4 |
| | Desconocido | 12 1,9 |

frente a aquellos otros carentes de este elemento (5% de recidivas), hallazgos por otro lado confirmados por otros autores^{18,19}, y que puede explicarse tras los estudios de HOLLAND²⁰ quien encontró carcinoma residual a 2 cm de la lesión principal en el 59% en aquellos casos en que existía CIE. En la revisión efectuada por SCHNITT²¹ que reúne la experiencia de distintos autores, confirma el papel que la presencia de CIE juega en la aparición posterior de una recidiva local, con una incidencia 3 veces mayor a la observada en los casos en que no existió este factor. Este hallazgo no fue confirmado en el Protocolo NSABP-BO6, pero se ha de tener en cuenta que los tumores con CIE frecuentemente muestran afectación de bordes en la pieza de tumorectomía, y en estos casos el citado protocolo optó preferentemente por la mastectomía²².

Múltiples estudios^{6,15,23} advierten de la mayor dificultad para obtener márgenes libres de tumor en los casos de Carcinoma Lobulillar Infiltrante, especialmente como señala MOORE²⁴, cuando se presentan como una distorsión arquitectural, circunstancia que en su experiencia precisaron con mayor frecuencia de dos o mas ampliaciones de bordes para obtener márgenes libres.

Esta peculiaridad del carcinoma lobulillar, al igual que la presencia de CIE corroboran la necesidad de obtener unos márgenes libres de tumor de amplitud suficiente. MATA LLANA²⁵ tras múltiples estudios confirma que el carcinoma mamario, invasivo o no, se extiende de forma intraductal a lo largo del segmento mamario limitado por el pezón y la periferia de "disco" mamario. Esta circunstancia permite comprender como señala JOHNSON²⁶ la localización segmentaria radial de las recidivas y justifica la técnica quirúrgica de la resección segmentaria de mama que utilizamos y que fue expuesta en un trabajo anterior²⁷. A este concepto quirúrgico debe añadirse el estudio histológico de los bordes de resección que hemos practicado siempre de forma intraoperatoria. Aun cuando la técnica no es sencilla e implica de forma fundamental al patólogo, este manejo de la pieza de resección permite ampliar selectivamente la resección en caso de necesidad y reducir al máximo la necesidad de una segunda intervención quirúrgica, a la vez que mejora los resultados cosméticos. Este proceder (resección segmentaria de mama y estudio intraoperatorio de los bordes, con exigencia de un margen > 5 mm), puede justificar la baja incidencia de recidivas locales (2% a los 50 meses) de nuestra serie, inferior a la citada en la bibliografía, cifrada en un 1-1,5% /año de seguimiento^{1,3,6}. ZAKRIS²⁸ señala que el 70% de las recidivas se producen en los primeros 5 años, con un riesgo estimado de 1,5% por año, y que solo el 5-10% aparecerá después de los 10 años, manteniendo un índice de riesgo del 1% por año.

El tratamiento habitual de la recidiva local es la mastectomía. En la revisión que sobre este aspecto realiza BORGENT⁷ refiere un índice de inoperabilidad del 5-12,5%, advirtiendo KURTZ²⁹ que las recidivas aparecidas durante los primeros años son más frecuentemente inoperables (17%) que las observadas de forma tardía (1,4%). En nuestra serie, en 2 casos la recidiva se presentó con caracteres inflamatorios obligando a la administración de quimioterapia previa a la mastectomía.

Aun cuando en opinión de algunos autores³⁰ la recidiva después de cirugía local no aumenta el riesgo de diseminación, este hecho no resta importancia a la necesidad de una práctica quirúrgica metódica, que minimice el riesgo de recidiva local. La supervivencia observada tras una media de seguimiento de 50 meses es similar a la referida en la bibliografía, siendo preciso un seguimiento más largo para valorar la incidencia de las recidivas en la supervivencia global.

Bibliografía

- Veronesi U, Saccocci R, Del Vecchio M, *et al.* Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *Eng J Med* 1981;305:6-11.
- Sarrazin D, Le M, Rouesse J, *et al.* Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. *Cancer* 1984;53:1209-13.
- Fisher B, Bauer M, Margolis R, *et al.* Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:666-73.
- National Institutes of Health (NIH). consensus development conference statement: treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391-4.
- Schmidt-Ullrich R, Wazer De, Tercilla O, *et al.* Tumor margin assessment a guide to optional conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:733-8.
- Kurtz JM, Jacquemier J, Torhrst J, *et al.* Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989;63:1630-5.
- Borgen PI, Heerdt AS, Moore MP, Petrek JA. Breast conservation therapy for invasive carcinoma of the breast. *Cur Probl Surg* 1995;3:189-256.
- Solin LJ, Recht A, Fourquet A, *et al.* Ten-years results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1991;68:2337-44.
- Veneti S, Oanni Ou-Mouzaka L, Toufexi H, Xenitides J, Anastasiades P. Imprint cytology: a rapid reliable method of diagnosing breast malignancy. *Acta Cytol* 1996;40:649-52.
- Fisher ER, Costantino J, Fisher B, *et al.* Pathologic findings from the national Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (Ductal carcinoma *in situ*). *Cancer* 1995;75:1310-9.
- Veronesi V, Banfi A, Salvadori B, *et al.* Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long term results of randomized trial. *Eur J Cancer* 1990;26:668-70.
- Ryoo MC, Kagan AR, Wollin M, *et al.* Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma. *Radiology* 1989;172:555-9.
- Lagios MD, Westdahl PR, Magolin FR, Rose MR. Duct carcinoma *in situ*: relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases and short-term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-14.
- Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendricks JHCL. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinoma: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56: 979-90.
- Silverstein MS, Lewinsky BS, *et al.* Infiltrating lobular carcinoma: is it different infiltrating ductal carcinoma?. *Cancer* 1999;73:1673-7.
- Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, *et al.* The consensus conference on the treatment of *in situ* ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. *Semin Breast Dis* 2000;4:209-19.
- Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, *et al.* Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer: results, controversies and unsolved problems. *Semin Oncol* 1986;13:434-49.
- Kurtz JM, Amalric R, Delouche G, Pierquin B, Roth J, Spitalier JM. The second ten years: long-term risk of breast conservation in early breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987;13: 1327-32.
- Lindley R, Bulman A, Parsons P, Phillips R, Henry K, Ellis H. Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989;105:13-20.
- Holland R, Connolly JL, R, *et al.* The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8:113-8.
- Schnitt SJ, Connolly JL, Pathological risk factors for local recurrence in patients with invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Semin Breast Dis* 1999;3:230-9.
- Fisher ER, Sass R, Fisher B, *et al.* Pathological finding from the National Surgical Adjuvant (Protocol 6). II Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986;57:1717-24.
- Yeaman TJ, Cantor AR, *et al.* Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. *Am Surg* 1999;222:549-61.
- More MM, Borossa G, Imbrie JZ, *et al.* Infiltrating lobular carcinoma and breast-conservation therapy: implications of clear margins for surgeons. *Prob General Surg* 2000;4:25-9.
- Matallana RH. Reconocimiento mamográfico preoperatorio de la extensión carcinomatosa intraductal. *Rev Senol Patol Mam* 2001;1:36-40.
- Johnson JE, Page DL, Winfield AC, *et al.* Recurrent mammary carcinoma after local excision. A segmental problem. *Cancer* 1995;75:1612-8.
- Zornoza G, Vicente F, Torramade J, Balen E, Diez-Canallero A. Tratamiento conservador del cáncer de mama: Estudio de 141 casos. *Cir. Ibero-Amer* 1992;2:153-7.
- Zakris EI, Kuske RR. Local-regional recurrence of breast cancer after conservative surgery and breast irradiation. *Probl General Surg* 1996;13:119-28.
- Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, *et al.* The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:87-93.
- Lind S, Copeland EM. Recidiva local, cancer en la mama contralateralmente en la mama con prótesis. En: K.I. Bland *La mama*. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana, 2000.