

¿Cirugía conservadora o radical en el cáncer de mama?

Moderador
R. Miralles

Hospital
Joan XXIII.
Tarragona

Indicaciones de la cirugía conservadora

M. Buixeda, G. Peñalva, M. Monclús, A. Reus
Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General de Granollers

Durante muchos años el tratamiento locoregional del cáncer de mama, incluso en estadios precoces, ha sido una cirugía mutilante (mastectomía radical o radical modificada).

Hacia la década de los sesenta, coincidiendo con los avances tecnológicos en el campo de la radioterapia y la experiencia quirúrgica acumulada, aparecen los primeros estudios aleatorizados que apuntan a la posibilidad de tratamiento conservador de mama, con un índice de supervivencia global y libre de enfermedades similares. Esta alternativa que entonces se apuntaba se ha convertido hoy en la técnica quirúrgica de elección en los estadios iniciales.

Concepto

Cuando se plantea el tratamiento de cáncer de mama, éste debe perseguir dos objetivos: el control de la enfermedad sistémica, ya que se trata de un proceso que rápidamente se disemina; y el de la recidiva local, donde la cirugía desempeña su labor. Entonces, es necesario que ésta tenga una intencionalidad radical -con la erradicación completa del carcinoma local- pero a la vez estética.

Esta doble demanda es importante, sobre todo si tenemos en cuenta que se trata de la neoplasia maligna más frecuente en la mujer y que cada vez más, gracias a campañas de cribaje, se diagnostica en estadios más precoces.

La cirugía conservadora, que es el tratamiento que asocia la resección del área de tumor (clínicamente palpable o identificado por imagen a través de una guía radiológica con arpón) con márgenes quirúrgicos adecuados (superiores a 1 cm), satisface esta

necesidad. Se acompaña en casi todos los casos de linfadenectomía axilar homolateral por dos razones: el estado ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes y que se debe tener en cuenta al plantear las medidas adyuvantes posteriores y, por otro lado, reduce la tasa de recurrencia axilar.

Ventajas e inconvenientes

La preservación del órgano con la práctica de una técnica apropiada, es decir, con la garantía de unos resultados estéticos, mejora la tolerancia psicológica del paciente a la enfermedad y su capacidad de relación social, ya que evita los efectos psicológicos desfavorables de la mastectomía como son la pérdida de la integridad corporal, afección de la feminidad y problemas de autoestima.

Pero la cirugía conservadora aislada es un tratamiento oncológicamente insuficiente e inadecuado porque, a pesar de que un 85% de los carcinomas se manifiestan en forma de nódulo, frecuentemente son multicéntricos y multifocales, con el consiguiente riesgo de dejar focos residuales subclínicos de células cancerosas. Por esta razón se hace imprescindible asociar radioterapia postoperatoria al tratamiento quirúrgico conservador.

A pesar de esto, después del tratamiento conservador aparece un déficit de control local del 1% al año. La recidiva local es entonces su principal problema, no sólo porque representa el fracaso de la técnica, sino por el impacto psicológico que supone para la paciente el diagnóstico, después de un intervalo de tiempo libre de la enfermedad.

La dos terceras partes de las recidivas aparecen en los cinco primeros años después de la cirugía, sobre el área del tumor primario y con la misma histología, hechos que explicarían el origen de la recurrencia en la erradicación incompleta del tumor residual en el tratamiento inicial.

Los *factores pronósticos* del riesgo de recidiva se pueden clasificar en:

Relacionados con el tumor

La mayoría de serie no encuentran relación entre la medida del tumor y la recidiva local, cuando se efectúa resección completa con márgenes negativos y radioterapia. Los autores que encuentran una relación significativa se refieren siempre a tumores grandes (T3).

Otros factores que incrementan el riesgo de recidiva son la multicentralidad y la multifocalidad, un grado de diferenciación histológica III y la invasión linfática intratumoral.

Finalmente, la presencia de un componente intraductal extenso condiciona elevadas tasas de recidiva local. Consiste en la presencia simultánea en el 25% o más del tumor invasivo de un carcinoma intraductal y, además, del foco de carcinoma intraductal en el tejido mamario próximo al tumor. La presencia de microcalcificaciones en un carcinoma invasivo mostrará en un 73% la presencia de un componente intraductal extenso. Estos casos requieren extirpaciones más extensas, con márgenes más amplios, y con frecuencia contraindican uno conservador.

Relacionados con el tratamiento

Entre los factores relacionados con el tipo de tratamiento, parece que el principal condicionante de la recidiva local es el estado de los márgenes de resección: si éstos están afectados, o el margen libre es escaso (inferior a 5 mm), aumenta el riesgo.

Si se procede a ampliar este margen se consigue un buen control locoregional. La radioterapia, incluyendo la sobreimpresión, no consigue sustituir unos márgenes adecuados.

Una dosis de radioterapia insuficiente o un intervalo largo entre la cirugía y el inicio de la misma incrementaría también el riesgo del componente intraductal extenso, multifocalidad y factores histológicos de riesgo.

Factor edad

Diferentes series han demostrado una mayor incidencia de recurrencias locoregionales en pacientes menores de 35 años. Ahora bien, esta variable no actuaría como un factor de riesgo independiente, pues generalmente se asocia a un incremento del componente intraductal extenso, multifocalidad y factores histológicos de riesgo.

La recidiva local posterior a un tratamiento conservador tiene en general un mejor pronóstico que si es posterior a una mastectomía, excepto en los casos donde la recidiva es precoz o de un grado histológico poco diferenciado, que se asocian a un elevado riesgo de metástasis.

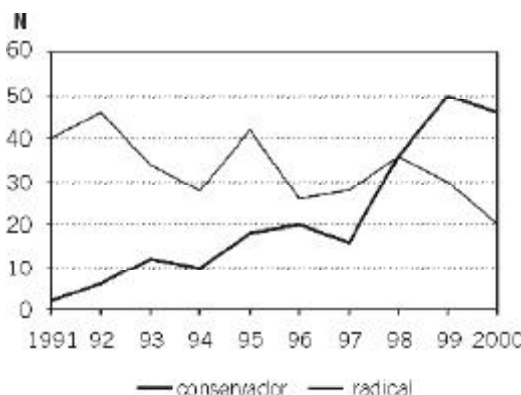


Figura 1. Tabla comparativa del tratamiento quirúrgico en patología mamaria maligna en el Hospital General de Granollers los últimos 10 años

Indicaciones de la cirugía conservadora

Para abordar el tratamiento conservador del cáncer de mama es necesario que se cumplan los siguientes requisitos:

- La paciente tiene que estar informada de las ventajas e inconvenientes del método, y aceptarlos.
- La disponibilidad de una radioterapia postoperatoria adecuada.
- Que haya la posibilidad de llevar a cabo una exéresis tumoral y una linfadenectomía, con intencionalidad radical, sin que aparezcan deformidades que puedan afectar seriamente a la estética.
- Que la institución incluya a la paciente en un protocolo serio de tratamiento, a poder ser en el contexto de una Unidad de Patología Mamaria que disponga de una infraestructura y personal cualificado.
- Son tributarios de cirugía conservadora inicial todos los tumores que según la clasificación TNM corresponden a Tis, T1, T2 <2,5 CM CON No o N1, MO. Recientemente, la tendencia de actuación en los T2 >2,5 cm y T3, es introducir un periodo corto de tratamiento quimioterápico previo a la cirugía con el fin de conseguir un mejor control local y aumentar el número de conservadores. Además, esta estrategia permite saber el comportamiento biológico individual del tumor y su capacidad de respuesta a los diferentes agentes quimioterápicos.

Contraindicaciones

- Carcinoma multicéntrico o con un componente multifocal extenso.

- Microcalcificaciones agrupadas en áreas extensas.
- Carcinoma de Paget con tumoración mamaria.
- Relación inadecuada del tamaño mama-tumor.
- Imposibilidad de practicar radioterapia bien sea por irradiación previa de mama, enfermedades del colágeno como la esclerodermia o LES activo o la gestación durante el primer o segundo trimestre; en el tercero se podría posponer la radioterapia al momento de parto.
- Un resultado histológico de márgenes afectados o de componente intraductal extenso con áreas extensas de necrosis e infiltración linfática.

Conclusiones

En los últimos años la cirugía conservadora se ha consolidado como un procedimiento válido en el tratamiento de un determinado grupo de pacientes con cáncer de mama, pues permite conseguir un control local satisfactorio con una menor mutilación, sin modificar la supervivencia ni el índice de metástasis a distancia.

La recurrencia locorregional es la piedra que se tendría que acabar de pulir para aumentar la eficacia de la técnica.

Por lo tanto, todo el que contribuya a disminuir los factores de riesgo de recidiva modificables, que son los relacionados con los tipos de tratamientos, tiene que ser nuestro principal objetivo.

Esta tendencia creciente en la práctica de la cirugía conservadora queda reflejada en nuestro centro, que desde 1997 dispone de una Unidad de Patología Mamaria. La gráfica que se presenta a continuación pone de manifiesto esta tendencia.

Bibliografía

- Faustino R, Pérez López. *Cáncer de mama biología, diagnóstica y tratamiento*. 1ª edición. 2000.
- Fernández-Cid. *Mastología*, 1998.
- Cabero Roura LI. IX Curs intensiu de formació continuada. *Ginecologia Oncologica*.
- Máster Universitario en Patología Mamaria. Universitat de Barcelona.
- Sabaté Díaz J. *Radiología del carcinoma de mama en dones menors de 35 anys*. Programa de Prevenció del Càncer de mama.

¿Tumorectomía o cuadrantectomía?

M.D. Gómez Roig, I. Fawaz, N. García Montaner, M. Degollada, J.C. Mateu, A. Guerra, M. Inglés, P. Brescó

Fundació Sanitària d'Igualada

Introducción

Uno de los avances terapéuticos, que ha tenido que vencer dificultades para su aceptación definitiva, ha sido la cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de mama. En el Guy's Hospital de Londres se realizó, en la década de los 60, uno de los primeros ensayos randomizados, el cual demostró un aumento de la mortalidad en las mujeres sometidas a tratamiento conservador. Esto resultó paralizar los estudios comparativos entre la mastectomía radical clásica de Halsted con operaciones más conservadoras.

En 1969 la OMS autorizó al Instituto de Tumores de Milán a iniciar un nuevo estudio multicéntrico randomizado. Los resultados fueron publicados en 1981¹, que junto otros trabajos posteriores^{2,3}, constituyen los argumentos más sólidos en la defensa del tratamiento conservador del cáncer de mama.

Veronesi y sus colaboradores confrontaron, en un estudio randomizado, la mastectomía clásica de Halsted con la técnica QUART (cuadrantectomía, vaciado ganglionar axilar, y radioterapia local del pecho operado). En 1980 finalizó el reclutamiento de 701 pacientes (lesión tumoral <2 cm, sin adenopatías axilares palpables), y los resultados publicados no mostraron diferencias en la recurrencia de la enfermedad, en el tiempo libre de enfermedad, ni en la supervivencia global¹.

Siguiendo la línea de investigación del Instituto de Tumores de Milán, en 1985, Umberto Veronesi inició un nuevo ensayo comparativo entre la técnica QUART y otra técnica más conservadora: tumorectomía con vaciado ganglionar axilar, seguida de radioterapia externa y con implante de iridio radioactivo. En 1990 publicó los resultados sobre 705 pacientes (360 cuadrantectomías, 345 tumorectomías), sin encontrar diferencias significativas en la presencia de metástasis a distancia y supervivencia global. A pesar, de que las recurrencias locales son mayores en el grupo más conservador (7,0 vs 2,2%), los mismos autores defienden la actitud conservadora junto a la necesidad de una segunda intervención en el caso de recidiva local⁴.

En 1987-1989, los mismos investigadores, realizaron un estudio randomizado de 567 mujeres con tumoraciones pequeñas (<2,5cm) con el objetivo

de valorar la técnica de QUART sin la aplicación de radioterapia. En 1993 se publicaron los resultados demostrando que la asociación de radioterapia a la cuadrantectomía disminuye el riesgo de recidiva local. Dicha conclusión no se demostró en pacientes de más de 55 años, en las que la radioterapia tendría un beneficio menor⁵.

Más recientemente, con la intención de aumentar el número de pacientes candidatas al tratamiento conservador quirúrgico, Veronesi inició una serie de estudios con tratamientos sistémicos que redujeran las dimensiones del tumor superior a 3 cm, y poder tratar esta paciente posteriormente mediante cuadrantectomía. En una serie preliminar de 226 pacientes fue posible mantener la conservación de la mama en casi un 90%⁶.

¿Cuadrantectomía o tumorectomía?

Los estudios realizados y las publicaciones más recientes sobre el tratamiento conservador del cáncer de mama, no hacen referencia en la diferenciación de la cuadrantectomía y la tumorectomía. La mayoría de las escuelas definen el tratamiento conservador como tumorectomía con vaciado ganglionar y radioterapia posterior.

El tipo de procedimiento conservador, segmentomía, cuadrantectomía y/o tumorectomía cuando es seguido de tratamiento radiante no tiene influencia en la supervivencia. Hay grupos de trabajo que utilizan el término de "segmentectomía" al definir como factor más determinante de este tipo de tratamiento la descripción de los márgenes libres de enfermedad.

Independientemente de la técnica utilizada, uno de los puntos más controvertidos en el tratamiento conservador es la recurrencia o recidiva local de la enfermedad y sus factores determinantes.

Recurrencia o recidiva local

El término de recidiva local define una segunda manifestación clínica del cáncer de mama en el sitio primario (mama ipsilateral), y recidiva regional a la aparición en los territorios ganglionares.

Motivo de discusión es la diferenciación entre una recurrencia y un cáncer segundo primario. La escuela Veronesi (Milán), según criterio topográfico, define como recidivas de lesiones aquellas que se sitúan en el mismo cuadrante que el tumor primario, y las situadas fuera de éste territorio las definen como un segundo primario. Otras escuelas se basan en el tiempo de aparición de la lesión teniendo como barra los 3-4 años de la primera intervención. Ambas cla-

sificaciones no influyen en la actitud terapéutica posterior, y lo que hemos de considerar determinante es la persistencia de enfermedad en casos de presentación muy precoz, antes del año.

La recidiva local puede ser únicamente glandular o glándulo-cutánea, siendo esta segunda de peor pronóstico posterior. Otro factor asociado a la recidiva, influyente en el pronóstico, es la presencia de componente inflamatorio.

La mama constituye el sitio más importante de fallo local después de una cirugía conservadora de mama. La tasa de fracasos está en relación con los diferentes procesos terapéuticos.

Mujeres no irradiadas presentan recidiva en un 40% de los casos⁷. Un trabajo más reciente del NSABP⁸ demostró que el tratamiento adyuvante sistémico también podría contribuir en reducir el porcentaje de recaídas. Con los tratamientos actuales la tasa de recidiva es del 1 al 3% por año, dentro de los 10 años del tratamiento inicial.

Los factores que pueden afectar al riesgo de recidiva local, según estudios publicados, son^{9,10}:

- La presencia de tumor residual (en relación con el volumen de tejido reseado).
- Las lesiones multicéntricas o multifocales.
- La presencia de un componente extensivo intraductal.
- El estado de los márgenes de resección.
- El uso de la radioterapia, la dosis utilizada, y el comienzo de esta terapéutica.
- El uso de tratamientos adyuvantes, quimioterapia y/o hormonoterapia.

Factores que no parecen afectar a la tasa de recurrencias^{7,11}:

- El tamaño tumoral entre T1 y T2.
- La localización del tumor dentro de la mama.
- El tipo histológico
- La presencia o ausencia del compromiso ganglionar axilar.

En nuestra ponencia ¿cuadrantectomía o tumorectomía? debemos resaltar dos de estos factores de riesgo de recidiva local.

Márgenes de resección quirúrgica

Los márgenes pueden ser clasificados para su estudio en tres categorías: libre o no comprometido, próximo (1 a 2mm), y comprometido.

La afectación de los márgenes se diferencia en focal o extensa.

Un extenso compromiso de los márgenes, en general, puede comprobarse macroscópicamente. El estudio de EORTC y el de Milán, demostraron un incremento, por lo menos de dos veces, en el número de recurrencias si existen márgenes comprometidos microscópicamente. En la escuela de Milán, en los casos de tumorectomía con afectación de márgenes, la tasa de recurrencia fue del 17% a los 5 años y de sólo el 8,6% con márgenes libres¹².

En algunos casos una dosis más alta de radioterapia puede compensar el compromiso de los márgenes de resección, no siendo ésta la técnica terapéutica adecuada¹⁰.

Volumen de resección

Este factor puede afectar al control local, siendo menor el riesgo de recurrencia a mayor volumen de resección, sin olvidar el resultado estético del tratamiento conservador. Varonesi *et al.*⁴, en un estudio prospectivo randomizado mencionado anteriormente, entre la técnica de la cuadrantectomía y la tumorectomía, encuentra una mayor incidencia de recidiva en el tratamiento más conservador (13% vs 5%). Este estudio aunque determinante en el avance terapéutico del cáncer de mama, no consideró la afectación de los márgenes de resección influyente en los resultados. Vicini *et al.*¹³, evaluaron exclusivamente los márgenes de resección, y no encontraron diferencias en el volumen de resección. Por dicho motivo se abandona la terminología diferenciada de cuadrantectomía o tumorectomía, y actualmente el tratamiento de elección conservador es la tumorectomía con estudio obligado de los márgenes de resección.

La quimioterapia asociada a la cirugía y la radioterapia, parece que reduce el índice de recidiva local, pero esta reducción no compensa el efecto de la radioterapia. La demora en el inicio de la radioterapia o la falta de realización, incrementa el riesgo de recidiva a pesar del tratamiento quimioterápico. El uso de Tamoxifeno, en pacientes con receptores hormonales positivos, también contribuye a la disminución del riesgo de recurrencias¹⁴.

Un interrogante que se plantea en la recurrencia, después de una cirugía conservadora, es su influencia sobre la supervivencia global. Autores refieren que tras una mastectomía de rescate el pronóstico es favorable: 55-59% de supervivencia a los 5 años

(Harris 1984, Kurtz 1998, Fowble 1990, Osborne 1992). El grupo del Hospital Italiano defienden el no poder atribuir un peor pronóstico a la recidiva local del tratamiento conservador. Es importante el tiempo libre de enfermedad entre el tratamiento primario y la recidiva local. Cuando el tiempo libre fue menor a 2 años, la supervivencia libre de enfermedad no superó al 12%, y cuando este tiempo fue superior ésta fue del 85%.

Técnica quirúrgica

Las técnicas conservadoras pertenecen a la cirugía de corto tiempo operatorio.

Siempre que se realiza una biopsia operatoria quirúrgica, con la mínima sospecha de malignidad, es aconsejable la práctica de una tumorectomía junto márgenes libres de enfermedad en el mismo acto operatorio. Hemos de ser lo más resolutivos posibles, intentando evitar una segunda intervención en caso de confirmarse la malignidad. Si esto no se consigue en el primer caso, una segunda intervención ampliará los márgenes requeridos para su total exéresis.

La extracción mayor de glándula mamaria en la cuadrantectomía, se asocia con menor incidencia de recidiva local, pero a su vez con peores resultados estéticos. No existen ventajas de la cuadrantectomía en términos de metástasis a distancia o supervivencia global¹⁴.

Los límites afectos de la tumoración pueden sospecharse macroscópicamente, aunque el corte por congelación puede ser útil en la evaluación inicial de alguna área incierta. El análisis definitivo de la integridad de los márgenes será diferido.

La pieza operatoria debe ser marcada por el cirujano para una correcta orientación espacial del anatómopatólogo.

La piel debe ser respetada, excepto en casos de tumoraciones subdérmicas.

Las bases quirúrgicas que aseguran un curso clínico favorable y unos buenos resultados estéticos son¹⁵⁻¹⁷:

- Revisión obligatoria de los márgenes envolventes de la lesión. En el caso de existir márgenes comprometidos en el diagnóstico definitivo, debemos abrir la incisión original y ampliarlos en las zonas afectas. En algunas ocasiones, con afectación microscópica y donde una segunda intervención implica importantes defectos estéticos, podríamos obviar este segundo tiempo, siempre

que la paciente esté informada de un mayor riesgo de recidiva local. Si la afectación de los márgenes persiste tras la segunda intervención, debemos considerar la mastectomía como una opción terapéutica.

- Hemos de realizar incisiones independientes en la zona tumoral y en el vaciamiento ganglionar axilar, excepto cuando ambas zonas coinciden en la misma región. La incisión de la tumorectomía debe realizarse justo por encima de la lesión, y abordarse desde su zona central hacia la periferia. Las incisiones no suelen extenderse más allá del campo de la radioterapia (línea media esternal y línea media axilar). Las incisiones comunes suelen derivar cicatrices defectuosas y con retracciones.
- Las incisiones radiales no deben usarse, excepto cuando la lesión es medial o lateral al pezón. Las tumoraciones subareolares pueden extirparse mediante incisión circumareolar. Se debe evitar la tunelización. En la parte superior o inferior de la mama las incisiones radiales dan pobres resultados cosméticos, y las transversales son las que suelen usarse.
- En los casos posibles debe evitarse los drenajes y la sutura del parénquima glandular. La cicatrización glandular es más fisiológica en ausencia de material extraño.

Tras una revisión sobre el tratamiento conservador del cáncer de mama, no debemos de olvidar que a parte de los criterios de inclusión y exclusión de esta modalidad terapéutica, la decisión entre un tratamiento conservador o uno más radical tiene que ser consensuada con la paciente según sus preferencias y características personales.

En la ponencia exponemos nuestro protocolo hospitalario en el tratamiento conservador de mama y nuestra casuística retrospectiva de los últimos 5 años (1997-2001).

Bibliografía

1. Veronesi U, *et al.* Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6-11.
2. Fisher B, *et al.* Five-years 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;312:665-73.
3. Van Dogen JA, *et al.* Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:15-8.
4. Veronesi U, *et al.* Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(6):671-3.
5. Veronesi U, *et al.* Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328(22):1587-91.
6. Bonadonna G, *et al.* Primary Chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;3;82(19):1539-45.
7. Fisher B, *et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of the breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-8.
8. Fisher B, *et al.* Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991;338:327-31.
9. Schnitt SJ, *et al.* The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746-51.
10. Solin LJ, *et al.* The significance of pathology margins of the tumor excision and the outcome of patients treated with definitive irradiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:279-87.
11. Kutz JM, *et al.* Local recurr for breast conserving surgery and radiotherapy. Wath have we learned?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1087-9.
12. Veronesi U, *et al.* Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994;1:70-5.
13. Vicini F, *et al.* The optimal extent of resection for patients with stages I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy. *Ann Surg* 1991;214:20.
14. Haffty BG, *et al.* Adjuvant systemic chemotherapy and hormonal therapy effect on local recurrence in the conservative treated breast cancer patient. *Cancer* 1994;73:2543-8.
15. Margolese R, *et al.* The technique of segmental mastectomy (lumpectomy) and axilar dissection: a syllabus from the National Surgical Adjuvant Breast Project Workshop. *Surgery* 1987;102:828-34.
16. Margolese R, *et al.* Surgical considerations in selecting local therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:41-8.
17. Clinical practice guidelines for the care treatment of breast cancer. A Canadian consensus document. Supplement to *CMAJ* 1998;158(3suppl).

Linfadenectomía axilar o ganglio centinela

R. Florensa Masip

Consorci Sanitari Parc Taulí. Sabadell

No hay ninguna duda de que la cirugía del cáncer de mama ha ido evolucionando en las últimas décadas, buscando cada vez más ser menos agresiva. Hemos pasado de las mastectomías tipo Halsted, con su importante mutilación y las secuelas posteriores, tanto orgánicas como psicológicas, a cirugías más conservadoras como la cuadrantectomía y la tumorectomía, con resultados totalmente equiparable en cuanto a la supervivencia global¹⁻³.

Históricamente, y no porque ya sea historia, el tratamiento del cáncer infiltrante de mama pasa por una exéresis completa de los ganglios de la axila, técnica que aún hoy en día continúa presentando algunos puntos no bien aclarados y efectos secundarios no deseables.

Consideraciones clínico-patológicas de la linfadenectomía axilar (LA)

El estado de los ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos más importantes en cuanto a la supervivencia, no estando claro si la LA ofrece una mejora de la misma.

Actualmente más del 50% de los cánceres de mama diagnosticados son de pequeño tamaño, y en estadio 0 o I.⁴, con una afectación de los ganglios axilares de una tercera parte de las pacientes.

La exploración clínica en la axila es muy poco fiable, con una tasa de falsos negativos que va entre un 21 y un 38%⁵, y que para hablar de fiabilidad sobre las metástasis ganglionares se deben extraer al menos 10 ganglios de la axila⁶.

Se ha comprobado que la incidencia de metástasis a nivel ganglionar aumenta en relación al tamaño tumoral en los casos de carcinoma invasivo. Así, en los tumores T1a, ésta oscila entre un 3-5%: para T1b es de 6-17%; para T2 de 23-48%; para T3 de 29-64%, y se continúa aceptando que sería del 0-1% en los casos de carcinoma ductal *in situ*⁷⁻⁹.

Alrededor de un 30% de las mujeres que tienen un cáncer de mama infiltrante pueden tener células tumorales en la médula ósea a pesar de que los ganglios regionales no estén afectados¹⁰⁻¹².

Hay algo indiscutible, y es que un número importante de pacientes que no tienen afectación ganglionar presentarán metástasis a distancia y morirán a consecuencia de éstas, por lo tanto la exéresis de los ganglios linfáticos que no están afectados no protege sobre la aparición de la enfermedad a distancia. El trabajo prospectivo más grande realizado (NSABP B-04⁶, nos indica que la supervivencia a los 10 años cuando se realizó una mastectomía radical fue del 58%, 59% cuando se le añadió radioterapia axilar, y del 54% cuando sólo se le practicó una mastectomía simple. Esto implica que la exéresis de ganglios axilares o la aplicación de radioterapia sobre ellos sólo comporta un pequeño aumento no significativo de la supervivencia; a pesar de todo, mejoró el control loco-regional. En este mismo estudio tuvieron recaídas ganglionares un 20%, demostrándose en estas pacientes un peor pronóstico, ya que el 85% presentaron metástasis sistémicas. Otros autores¹⁴ han encontrado que la aparición de una recaída a nivel loco-regional es un factor predictivo de peores resultados, pero que la extirpación de los ganglios afectados no contribuye a aumentar la supervivencia.

El estudio prospectivo realizado por Cabanes¹⁵ sobre tratamiento conservador, con o sin disección axilar, encuentra una tasa más alta de supervivencia en la pacientes a las que se ha practicado LA, debido probablemente al mayor uso de terapéutica adyuvante en mujeres con ganglios positivos.

La tasa de recurrencia axilar en las 332 pacientes a las que no se realizó linfadenectomía fue del 2%, mientras que de las 326 a las que sí se les hizo, recayeron un 1%.

En otro trabajo¹⁶ que controlaba a pacientes que sólo recibieron cirugía local en la mama sin quimioterapia ni radioterapia adyuvante, se observó que la recaída axilar a los 10 años fue del 23%, pero sólo fue única en la axila en un 2,2%: todas las otras recaídas coincidieron con una recaída local o a distancia.

Vale la pena mencionar también el trabajo de Veronesi¹³ que, analizando los resultados a 30 años y comparando la mastectomía radical con la mastectomía radical más extirpación de los ganglios de la mamaria interna en 737 pacientes, demuestra que la afectación de éstos sirvió como factor predictivo, pero que la extirpación de los mismos no mejoró la supervivencia.

Actualmente el cáncer de mama se diagnostica en etapas más iniciales y sólo la tercera parte de las mujeres con la axila clínicamente negativa tendrán

afectación ganglionar^{17,18}. Si tenemos en cuenta que la disección ganglionar comporta un importante riesgo de morbilidad (Tabla 1) (algunas complicaciones agudas que van de un 20 a un 390%, así como un riesgo similar de linfedema crónico)^{15,19-21} y que también casi todas las mujeres con tumores de más de un centímetro harán tratamiento con quimioterapia y/o hormonoterapia, el interés por la biopsia del ganglio centinela ha ido aumentando cada vez más.

Consideraciones clínico-patológicas sobre el ganglio centinela (GC)

El objetivo fundamental de la biopsia del GC es evitar las que no sirvan para establecer un tratamiento. Ésta se puede hacer con una morbilidad mínima y las secuelas postoperatorias menores, de forma ambulatoria y con una mínima anestesia, convirtiendo la técnica en eficaz en relación al coste³⁵.

Después de analizar los resultados que han obtenido algunos centros que aplican esta técnica, podemos decir que la identificación de este ganglio oscila entre el 64 y el 99% y la tasa de falsos negativos se mueve entre el 0 y el 15%³⁶. Esta variación tan amplia obedece a aplicaciones diferentes de la técnica: marcadores-trazadores (tinta azul, coloide radiactivo o ambos), lugar de la inyección (intratumoral, peritumoral, subdérmica) y volumen inyectado.

También es cierto que la tasa de falsos negativos va disminuyendo a medida que se realizan más casos. No hay un acuerdo respecto a si la biopsia del GC debe reemplazar a la linfadenectomía axilar completa, pero de lo que no hay grandes dudas es de que esta biopsia tiene el mismo valor predictivo del estado de los ganglios que aquella. Esto se explicaría en primer lugar porque la disección de uno o unos pocos GC nos asegura que no haya ningún ganglio entre el tumor y el primer ganglio de drenaje que el cirujano haya podido dejarse en la paciente haciendo la LA clásica, o que el patólogo no la identificara en la grasa. Por ejemplo, se ha demostrado en algunos estudios que en aproximadamente el 4% de las pacientes, el GC es un ganglio axilar de nivel III²² y hasta en un 11% se encuentra fuera de los ganglios más bajos del nivel I²³, con la posibilidad de que no fueran extirpados con una linfadenectomía estándar.

Otros estudios^{22,24} han demostrado que en un 15% de las pacientes el GC se encuentra fuera de la axila, como los ganglios infra y supraclaviculares, intercostales y de la mamaria interna. En segundo lugar, el hecho de que el patólogo reciba uno o unos

Secuelas	GS n= 35	LA n= 35	p
Insensibilidad	0	24	0,0001
Dolor	2	16	0,0001
Movilidad brazo	0	6	0,011
Linfedema	0	19	0,0001

Schrenk P.Cancer, 2000

Tabla 1.

pocos GC permite hacer un estudio más extenso y una valoración más exhaustiva. Estudios realizados en el John Wayne Center³⁷ han demostrado que cuando el GC es negativo el riesgo de metástasis a otro ganglio es del 1% o menos.

La metástasis al ganglio no centinela aumenta proporcionalmente con el tamaño del tumor³⁸ y también con el tamaño de la metástasis del GC (7% cuando el GC tiene una micrometástasis en comparación al 55%, cuando ésta es superior a 2 mm). En la Clínica Mayo tienen resultados similares³⁹ con un 22%, en presencia de micrometástasis en el GC, y un 67% cuando hay macrometástasis.

Valoración peroperatoria del ganglio centinela

En cuanto a efectuar biopsia peroperatoria del GC, es un tema también muy controvertido. Para algunos autores^{25,26} la biopsia peroperatoria permitiría hacer una LA completa en el mismo procedimiento quirúrgico, ahorrando tiempo al paciente y al cirujano, así como también disminuir el coste y los riesgos de una intervención posterior.

Otros señalan que con esta técnica se pierde casi la mitad del volumen del ganglio, aumenta el riesgo de falsos positivos y la posibilidad de que el congelado-descongelado represente un artefacto a la hora del estudio diferido²⁷. Las impresiones citológicas peroperatorias no estropean material, pero hay pocos patólogos con experiencia suficiente para interpretar estas preparaciones, lo que contribuye a disminuir la eficacia diagnóstica²⁸.

La tasa de falsos negativos es alta^{29,30}, obligando a hacer estudios peroperatorios muy exhaustivos con tinciones de H/E e inmunohistoquímica en más de 30 cortes, lo cual resultaría demasiado laboriosa por la mayoría de laboratorios^{27,31}. La detección de micrometástasis aumenta añadiendo tinciones de inmunoperoxidasa^{26,32}, pero esto hace que la técnica no sea práctica para todo el mundo.

Valoración postoperatoria del GC

El número de micrometástasis en el GC aumenta al hacer más cortes y utilizar técnicas de inmunohistoquímica y PCR^{33, 34}. De todas formas en la actualidad aún no podemos decir si esta presencia de micrometástasis comporta o no un peor pronóstico.

Conclusiones

El estudio de los ganglios axilares mediante la linfadenectomía axilar completa continua siendo el factor pronóstico más significativo en cuanto a supervivencia.

Hay pocos cirujanos con amplia experiencia en ganglio centinela, y esto hace que los resultados sean demasiado variables.

El control regional, tras una linfadenectomía completa, se acerca al 100%, y de momento no se puede decir lo mismo con la técnica del ganglio centinela.

Hay trabajos prospectivos y randomizados en marcha (NSABP B-32, *American College of Surgeon Oncology Group*, dos en el Reino Unido y uno en Italia, que seguramente nos demostrarán la eficacia de la técnica y nos animarán a todos a seguir este camino).

Bibliografía

1. Fisher B. Ten-year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674.
2. Fisher B. Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1999;49:159-77.
3. Fisher ER. Duke's classification revisited-Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (protocol R-01). *Cancer* 1989;64:2354-60.
4. Bland KI. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast cancer treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998;83:1262-73.
5. Mansour EG. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer: Ten-year analysis. An intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16:3486-92.
6. Fisher B. Transmigration of lymph nodes by tumor cells. *Science* 1966;152:1397-8.
7. Greco M. Axillary dissection can be avoided in selected breast cancer patients: Analysis of 401 cases. *Anticancer Research* 1996;16:3913-7.
8. Silverstein MJ. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995;180:700-4.
9. Wong JS. Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;9:119-32.
10. Braun S. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:525-33.
11. Diel IJ. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: Prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1652-4.
12. Smith BL. Approaches to breast-cancer staging. *N Engl J Med* 2000;342:580-1.
13. Veronesi U. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1999;35:1320-5.
14. Recht A. Should irradiation replace dissection for patients with clinically negative axillary lymph nodes? *J Surg Oncol* 1999;72:184-92.
15. Cabanes PA. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992;339:1245-8.
16. Baxter N. Clinical behavior of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3:235-40.
17. Fisher B. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152(6):765-72.
18. Noguchi M. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: Identification of sentinel lymph node and detection of metastases. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(2):97-104.
19. Ivens D. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66(1):136-8.
20. Keramopoulos A. Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: A multivariate approach. *Oncology* 1993;50(6):445-9.
21. Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2345-50.
22. Winchester DJ. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: Experience with 180 consecutive patients: Efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999;188(6):597-603.

23. Krag D. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-6.
24. Uren RF. Mammary lymphocistography in breast cancer (see comments). *J Nucl Med* 1995;36(10):1775-80.
25. van Diest. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 1999;26(suppl 4):43-9.
26. Viale G. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999;85(11):2433-8.
27. Anderson TJ. The challenge of sentinel lymph node biopsy. *Histopathology* 1999;35(1):82-4.
28. Turner RR. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging (see comments). *Am J Clin Pathol* 1999;112(5):627-34.
29. van Diest. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35(1):14-8.
30. Veronesi U. Sentinel node-biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864-7.
31. Krag D. Current status of sentinel lymph node surgery for breast cancer (editorial;comment). *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):302-3.
32. Pickren JW. Significance of occult metastases. *Cancer* 1961;14:1266-71.
33. Goldhirsch A. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1990;335(8705):1565-8.
34. Cox CE. Clinical relevance of serial sectioning of sentinel lymph node and the detection of micrometastatic nodal disease in breast cancer (editorial) *Ann Surg Oncol* 1998;5(4):297-8.
35. Schrenk P. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
36. Moffat FL. Should surgeons abandon routine axillary dissection for sentinel node biopsy in early breast cancer? Breast Cancer Management. Application of Evidence to Patient Care (Ed: JM Nabholz). M Dunitz. UK 2000:245-52.
37. Turner RR. Histopathological validation of the sentinel node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-8.
38. Chu KU. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.
39. Reynolds C. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999;17:1720-6.

Indicaciones de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama tratadas de forma conservadora

M. J. Pla i Farnós¹
C. Falo Zamora²

¹Médico adjunto de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Martorell, ²Médico adjunto de Oncología del Hospital de Martorell y Hospital Duran y Reynals

Introducción

La evolución terapéutica en el cáncer de mama en los últimos años se ha dirigido principalmente en dos direcciones: el desarrollo de técnicas quirúrgicas menos invasivas y la ampliación de las indicaciones del tratamiento complementario.

Así, el afianzamiento en incremento en las indicaciones del tratamiento conservador, ya sea mediante quimioterapia neoadyuvante, el tratamiento primario con hormonas, o bien con la aplicación de técnicas de cirugía plástica, ha permitido que progresivamente haya aumentado la tasa de tratamiento conservador hasta llegar al 75%.

También el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva en el estadiaje ganglionar, con el ganglio centinela, ha cambiado el enfoque en los casos de tumores de medida inferior a 1/1,5 cm.

La otra línea sería la ampliación en las indicaciones de tratamientos complementarios: quimioterapia y hormonoterapia. En los últimos años han surgido estudios que han comprobado el beneficio de su aplicación al aumentar la supervivencia de las pacientes a las que se les ha administrado estos tratamientos.

Así, los cirujanos y clínicos asistimos a la paradoja de tratamientos cada vez menos invasivos desde el punto de vista quirúrgico y cada vez más "agresivos" desde el punto de vista de la adyuvancia.

Objetivo

El objetivo de la presente revisión es razonar cuales serían las bases científicas que justificarían los tratamientos complementarios, centrándose en las pacientes tratadas de forma conservadora; y presentarles el protocolo actual de tratamiento complementario de nuestro hospital, que sigue las guías del protocolo de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.

Crecimiento tumoral y cinética celular

El hipotético crecimiento de la célula tumoral sigue una curva exponencial, de forma que existe un largo periodo latente previo a la detección clínica del tumor, en el cual la actividad celular sería muy intensa.

Se considera que el tumor sólido debería realizar de 30 a 33 duplicaciones en volumen desde una célula para adquirir un tamaño de 1 a 10 gr, para ser detectable. Solamente unas cantas duplicaciones más podrían convertir este tumor en incompatible con la vida¹. Por lo tanto, es de suponer que la metástasis ocurren previamente a su detección clínica² y por eso es necesario conocer diversos factores pronósticos para determinar cuales de estos tumores tienen más posibilidad de haber generado una metástasis previamente al diagnóstico, estableciendo la necesidad de completar el tratamiento local con uno sistémico.

Concepto beneficio-riesgo

Se considera que la quimioterapia reduce un 30% el riesgo de recidiva. Dado que los tratamientos con quimioterapia no están exentos de morbilidad, se trata de establecer qué grupo de pacientes tienen un porcentaje bajo de riesgo de recidiva que no compensa los efectos secundarios de un tratamiento sistémico. Por ejemplo, si consideramos que un tumor T1 NO tiene un riesgo de recidiva del 10% significa que 90 pacientes no recidivarán nunca, tres no recidivarán a causa del tratamiento con quimioterapia y siete lo harán a pesar de este tratamiento. Esto significa que el beneficio absoluto sería del 3%. En cambio si consideramos un grupo de pacientes con T2N1, con un riesgo de recidiva del 60%, 40 no recidivarán nunca, 18 no lo harán por la QMT y 42 lo harán a pesar de este tratamiento, por lo que en este caso el beneficio absoluto sería del 18% (Tabla 1).

En la conferencia de consenso de Sant Gallen de los años 1998³, 2000 y 2001⁴ se ha establecido el grupo de tumores de bajo riesgo de recidiva (<10%), y que por lo tanto no requerirían tratamiento sistémico: tumores unifocales de <1 cm, Grado 1, receptores hormonales positivos, edad >35 años. Este grupo

Tabla 1.

Estadio	Riesgo de recidiva	Beneficio relativo QT	Beneficio absoluto
T1NO	10%	30%	3%
T2N1	60%	30%	18%

de pacientes tendrían un riesgo de recidiva inferior al 10% y por lo tanto no estaría indicado el tratamiento sistémico.

Indicaciones de tratamiento complementario a la cirugía (Tabla 2)

El principal cambio que se ha establecido es que hasta hace poco se consideraba que los tumores de ≤ 1 cm o entre 1 o 2 cm G1 tenían un riesgo muy bajo de recaída y por lo tanto no se consideraban tributarios del tratamiento sistémico. El reciente estudio de Fisher, *et al.*⁵ ha analizado los riesgos y las ventajas del tratamiento médico complementario en carcinomas infiltrantes de < 1cm. Los datos incluyen cinco ensayos aleatorizados del NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) englobando una población de 1259 pacientes. Resumimos los resultados del estudio en las Tablas 3 y 4.

Riesgo de recidiva a los ocho años de seguimiento.

Si se analiza la supervivencia a los ocho años fue en RE - del 93% tratadas con cirugía y del 91 con QMT (p=0,65). En los RE + 90% cirugía, 92% TAM (p=0,41) y 97% QMT + TAM (p=0,01). Los factores asociados a un mayor índice de recaída fueron: T=1 cm *versus* T< 1 cm, < 50 años *versus* > 50 años, ductal y lobulillar *versus* tubular y colode.

Tipos de quimioterapia

Actualmente el esquema terapéutico en consenso debe ser un régimen que contenga antraciclinas y que dure seis meses.

En nuestro centro es el que se indica en la Tabla 5.

En los casos de pacientes con cardiopatía, HTA mal controlada o tratamiento previo con antraciclinas; CMF 1,8 X 6 ciclos.

Las pacientes de menos de 65 años harán tratamiento con ADR x 4 + CMF cada 21 días x 4 ciclos.

La revisión de estudios aleatorizados en el año 1998 (EBCTCG) a Lancet parece confirmar que los esquemas que contienen Antraciclinas ofrecen mejor supervivencia global que los tipos CMF, aunque los efectos tóxicos a largo plazo son superiores, en forma de cardiotoxicidad y leucemias. Por eso en pacientes con alto riesgo de toxicidad por antraciclinas, CMF continúa siendo un esquema útil y de eficacia demostrada, y con los casos de riesgo relativo de re-

Carcinoma	Factores pronósticos	Tratamiento
<i>In situ</i> (pTis) I microinf (pTmic)	En < 45 años o tumor bilateral	Ofrecer Tam x 5 a
	Resta de casos	Nada
Adenoide quístico, coloide Papilar y tubular puro	T < 2 cm	Nada
	T > 2cm pNO i RE +	TAM x 5 a
	pN 1-2	QMT + TAM si RE +
Ductal, Lobulillar y medular	PT1b-pT1c pNO y G3 ó Ki 67 > 25 ó RE - ó Her 2 + ó T. multicéntrico	QMT + TAM si RE +
	Resto de pT1b-pT1c pNO	TAM x 5 a
	PT2-T4 ó pN1-2	QMT + TAM si RE +

Tabla 2.

caída bajos, el beneficio de las antraciclinas respecto al CMF es mínimo y por lo tanto CMF es una alternativa válida y de eficacia comprobada.

Si tenemos en cuenta la edad, los datos del EBCTCG han demostrado que la QMT beneficia más a las pacientes jóvenes que a las de más de 60 años, y que en las pacientes de más de 70 años no parece aportar ningún beneficio⁵. Así pues, en nuestro protocolo las pacientes con carcinomas infiltrantes ductales o lobulillares de < 35 años recibirán QMT en todos los casos, exceptuando que se tratara de un carcinoma microinfiltrante.

Las pacientes de menos de 70 años a partir de pT1c con RE o RP + se realizará tratamiento con TAM 20 mg/día x 5 años. Si los receptores fuesen negativos se valorará la posibilidad de CMF (día 1 cada 21 x 8 ciclos) en función del estado general y enfermedades concomitantes de la paciente.

	Cirugía	Cirugía +QMT
	10% metástasis	5% metástasis
18%	3% local	9% (P= 0,06) 1% local
	5% regional	5% regional
5%	Contralateral	4% Contralateral
7%	Otros cáncer	3% Otros cáncer
		2% Muertes sin cáncer

Tabla 3.
T£1cm RE - (<85% T1b)

Hormonoterapia y papel de la ablación ovárica

Los datos del EBCTG⁵ parecen demostrar que todas las pacientes con tumores RE + se benefician de

	Cirugía	Cirugía + TAM	Cirugía + QMT + TAM
	7% metástasis	3% metástasis	2 % metástasis
13%	3% local	7% (P=0.01) 1% local	5% (P=0,07) 1%local
	3% regional	3% regional	2% regional
5%	Contralateral	3% Contralateral	2% Contralateral
4%	Otros cáncer	6% Otros cáncer	3% Otros cáncer
5%	Muertes sin cáncer	2% Muertes sin cáncer	1% Muertes sin cáncer

Tabla 4.
T£1cm RE + (93% T1b)

Tabla 5.

ADR	Adriamicina	75 mg/m ²	cada 21 días x 4 ciclos	3 meses
	+			
	Ciclofosfamida	600 mg/m ²		
CMF	Metotrexate	40 mg/m ²	1,8 cada 28 días x 3 ciclos	3 meses
	5-fluouracil	600 mg/m ²		

tratamiento con Tamoxifeno, reduciendo el índice de recaída en un 47%, independientemente de otros factores como la medida tumoral, el grado, la edad, el número de ganglios y el estado menopáusico. También parece estar demostrado que el tratamiento 5 años es mejor que 2 años⁵. El estudio ATLAS, pendiente de resultados, intenta establecer si el tratamiento con TAM > 5 años es mejor que 5 años.

También parece quedar comprobado por este estudio y otros⁶ que las pacientes con tumores RE – no se beneficia del tratamiento con tamoxifeno ni tan sólo con la prevención de neoplasias contralaterales.

Por lo tanto se administrará Tamoxifeno solamente con tumores RE +, a dosis de 20 mg/día durante cinco años. En pacientes que requieran tratamiento con QMT, el Tamoxifeno se iniciará después de finalizar la misma.

En cuanto al papel de la ablación ovárica en las revisiones del estudio EBCTG apuntan a que se produciría una disminución de la recaída del 24% en pacientes < 50 años⁵, que sería comparable al 27% que produce la quimioterapia en este grupo de pacientes. Existen también algunos estudios recientes que no han encontrado diferencias significativas al comparar QMT versus ablación ovárica más tamoxifeno en pacientes premenopáusicas, aunque se trata de un número no suficiente de pacientes para poder extraer conclusiones definitivas⁷⁻⁸. Tampoco se ha demostrado que la adición de la ablación ovárica a la quimioterapia sea superior a la quimioterapia sola.

El estudio Intergroup O101 comparó QMT versus QMT – goserelin versus QMT + goserelin + TAM en 1537 pacientes. El grupo significativamente más beneficiado en recaídas y supervivencia fue el que recibió TAM⁹.

Así pues, de momento hay que esperar un mayor seguimiento u otros estudios para incluir la ablación ovárica en el esquema terapéutico estándar, reservándolo para casos excepcionales, en que los pacientes se negasen a recibir quimioterapia.

Radioterapia Complementaria en el tratamiento conservador

Se indicará radioterapia (RDT) complementaria en todos los casos de tumores ductales, lobulillares y medulares. En los tumores histológicamente de buen pronóstico: mucinoso, papilar, tubular, coloide y adenoide-quistico, la RDT no será necesaria en pacientes de > 60 años, en las de < 60 años se valorará individualmente.

Carcinoma in situ

- Mama: se debe irradiar siempre
- Áreas ganglionales: no se deben irradiar.
- Sobreimpresión de la cama tumoral: se realizará si los márgenes quirúrgicos están afectados: < 1 cm.

Carcinoma lobulillar in situ

No se indica radioterapia, será suficiente con cirugía con márgenes amplios (1 cm)

Carcinoma infiltrante

- Mama: se debe irradiar siempre.
- Cadena subclavia:
 - Se debe irradiar si:
 - No se administra tratamiento sistémico y la disección ganglionar es positiva.
 - Si se administra tratamiento sistémico y en la disección ganglionar hay:
 - Invasión de 4 o > ganglios
 - Un ganglio metastásico de > 2 cm
 - Invasión en ganglios, fijados entre ellos
 - Solamente se debe realizar un muestreo ganglionar (ocho o menos ganglios extraídos)
 - No se debe realizar disección axilar
- Cadena axilar: se debe irradiar si:

En la disección axilar hay sospecha de persistencia de restos tumorales (afectación extensa de la grasa ganglionar) o existe una masa ganglionar (un ganglio de más de 2 cm o ganglios adheridos entre sí)

- No se debe realizar disección axilar.
- Cadena mamaria interna. Se debe irradiar solamente si es un N3.
- Cama tumoral: sobreimpresión:
 - Las pacientes con riesgo de recidiva local recibirán una sobreimpresión de 20 Gy, las que no tengan factores de riesgo de recidiva recibirán 10 Gy
 - Las pacientes de > 60 años, sin factores de riesgo de recidiva local, no recibirán sobreimpresión. En los casos de > 60 años con factores de riesgo se valorará individualmente.

Factores de riesgo de recidiva local

- Permeación vascular o linfática o perineural.
- Necrosis.
- Margen < 1 cm.
- Componente intraductal extenso.
- Afectación de la piel.
- Pacientes de 40 años o menos.

En los casos de QMT y RDT concomitantes se iniciará la RDT una vez finalizado el tratamiento con antraciclinas o simultáneamente con el CMF.

Bibliografía

1. Tannock IF Richard P Hill. *Cell proliferation and Cell death in The basic science of oncology*. Mc Graw-Hill, 134-65.
2. Tannock IF. Biology of tumor growth. *Hosp Pract* 1983; 18:81-93
3. Zujewski J, Liu E. The 1998 St Gallen's Consensus Conference: an assessment. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90(21) November 4.
4. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber R D, Coates A, Senn H-J. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(18) September 15:3817-27
5. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
6. Osborne CK. Who should not get Tamoxifen? Oral presentation in NIH Consensus Development Conference On Adjuvant Therapy of Breast Cancer. Bethesda, 2000;November 1-3.
7. Jakesz R, Hausmaninger H, Samonig H, et al. Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin versus CMF in premenopausal stage I and II hormone responsive breast cancer patients: four-year results of Austrian Breast Cancer Study Group (ABCSG) Trial 5. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 8:67a, (abs 250).
8. Jonat W for Zoladex Early Breast Cancer Res Association. Zoladex (goserelin) versus CMF adjuvant therapy in Pre-perimenopausal early (node positive) breast cancer: preliminary efficacy-QOL, and BMD results from ZEBRA study. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:13.
9. Davidson N, O'Neill A, Vukov A, et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node +, receptor + breast cancer: An eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E 518, INT 0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:67a (abs 259).