

# Tratamiento preservador del cáncer de la mama. Experiencia personal en 15 años

Drs. José A Ravelo Celis, Ricardo Ravelo Pagés

## RESUMEN

*El tratamiento preservador del cáncer de la mama constituye la alternativa de elección en la mayoría de los casos precoces, estadios I y II. Luego de un breve recuento histórico, analizamos sus indicaciones actuales. Presentamos nuestra experiencia en clientela privada desde 1981 a 1997 en 102 casos, 2 de ellos sincrónicos, con un seguimiento promedio de 51 meses. La supervivencia global actuarial fue de 83% y 70% a los 5 y 10 años, respectivamente; con 10% de recidivas locales y 18% de metástasis a distancia. Revisamos la literatura sobre el tema y concluimos que la preservación de la glándula mamaria con cáncer está justificada en lesiones que llenen los criterios de selección, y debe ser realizado por equipos multidisciplinarios entrenados y conscientes de la gravedad de la enfermedad y su adecuado seguimiento.*

*Palabras clave: Cáncer. Mama. Tratamiento preservador. Indicaciones.*

## SUMMARY

*The preservative treatment in breast cancer is now well accepted in most of the early cases, stages I and II. After a brief historical review we analyzed its present indications. Our private experience between 1981-1997 was of 102 cases, 2 of them simultaneous bilateral. The median follow-up was 51 months. The overall actuarial survival at 5 and 10 years was 83% and 70% respectively; with 10% of local recurrences and 18% of distant metastasis. We concluded that this form of treatment is now the best choice in cases that full-fill the selection criterions and must be done by well-trained multidisciplinary teams, conscious of the prognosis of the disease and adequate follow-up.*

*Key words: Breast cancer. Preservative treatment. Indications.*

Trabajo de incorporación como Miembro Correspondiente, Puesto N° 30. Presentado el 04 de junio de 1998.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer en general durante los últimos cuarenta años presenta una marcada tendencia a la preservación física y funcional de los órganos afectados, especialmente en las etapas precoces de la enfermedad.

Un mejor conocimiento de la biología e historia natural de los tumores, de su tendencia en muchos casos a la diseminación precoz, han llamado la atención sobre la inutilidad de las grandes exéresis en ciertas localizaciones. Esto unido a diagnósticos mucho más precoces y los progresos indiscutibles de la radioterapia y quimio-hormonoterapia ha conducido a tratamientos menos deformantes que, a iguales posibilidades de control local y a distancia de la enfermedad, ofrecen los mejores resultados cosméticos y funcionales.

En el cáncer de la mama esto ha adquirido particular importancia; explicable por el gran valor estético y sexual de estos órganos y las grandes repercusiones psicológicas que produce la mutilación mamaria, a pesar de los avances logrados por la cirugía plástica y reconstructiva, a veces inmediata.

El tratamiento preservador de la glándula mamaria es conocido con las denominaciones de: tratamiento conservador, tumorectomía o lumpectomía con radiaciones, tratamiento no ablativo o no mutilante. Preferimos el término de preservador, propuesto entre nosotros por Vera y col. (1), por ser más preciso, no originar confusión que sea menos completo o radical o referirse tan sólo a algunas de sus partes.

Tres son los progresos más importantes en el tratamiento del carcinoma mamario para fines de este siglo:

1. El incremento del diagnóstico precoz mediante la mamografía en los programas de pesquisa, reforzado actualmente por las exploraciones solicitadas para la aplicación de la terapia hormonal sustitutiva y que hemos denominado “la pesquisa indirecta”.
2. Los progresos de la quimio-hormonoterapia dirigida a tratar las micrometástasis que existen en muchos casos y que se ha traducido en mejores cifras de sobrevida e intervalo libre de enfermedad.
3. La aceptación del tratamiento preservador que al no ser mutilante, estimula a las mujeres a participar en los programas de pesquisa, para salvar su vida e integridad física.

Sin embargo, el camino hacia la preservación de la mama con cáncer ha sido largo, difícil, se encuentra aún en plena evolución, y constituye uno de los capítulos más controversiales de la medicina moderna.

### Recuento histórico

Hasta fines del siglo pasado el cáncer de la glándula mamaria se consideraba como una enfermedad incurable. En 1984, Halsted describe y populariza la técnica de la mastectomía radical y logra disminuir las recidivas y la mortalidad, en los casos avanzados que se diagnosticaban en esa época. Esto explica la aceptación universal de esta forma de tratamiento que prevaleció durante los cincuenta primeros años del presente siglo. Cualquier otra forma distinta de tratamiento debía demostrar su superioridad ante la mastectomía en especial en las lesiones tempranas que era donde se obtenían los mejores resultados a costa de una mutilación exagerada.

Si pretendemos resumir lo ocurrido durante estos años, distinguiremos dos grandes giros en la terapéutica del carcinoma mamario a partir del Halted: el de la prevención muscular y el de la preservación mamaria propiamente dicha, con el uso de las radiaciones y el de la cada vez más importante quimio-hormonoterapia para el tratamiento de la enfermedad sistémica.

Los trabajos bien conocidos de Mc Whriter y Haaggensen a finales de los años cuarenta, constituyeron un alerta importante de que en ciertos casos con la mastectomía total simple y las radiaciones se podían obtener mejores resultados que con la mastectomía de Halsted.

En 1965, Patey y Dryson (2) demostraron que en muchos pacientes no era necesario resear el músculo pectoral mayor, y se disminuía así la deformación causada por la operación de Halsted y el edema del brazo. Posteriormente Auchincloss (3) y Madden (4) en Estados Unidos proponen la preservación de ambos pectorales con casi idénticos resultados. A tal punto que en la actualidad cuando se habla de mastectomía radical se alude a uno u otro de estos procedimientos modificados, los cuales facilitan la reconstrucción quirúrgica.

Concomitantemente, otra tendencia viene evolucionando en el viejo continente, cuna de grandes ideas.

Kaines (5), en Inglaterra, desde 1924 inicia el tratamiento de la enfermedad primaria y drenaje ganglionar mediante implantes con agujas de radio, con resultados a los 10 años, comparables con los obtenidos con la mastectomía radical.

Baclesse (6), en Francia, demuestra la posible radiocurabilidad del carcinoma mamario, considerado por mucho tiempo como radiorresistente, y señala que existe una relación entre los resultados obtenidos, y la dosis, tamaño del tumor y tiempo de aplicación de las radiaciones. Propone una técnica de tratamiento exclusivo con radioterapia de ortovoltaje, que cuenta con aceptación entre sus numerosos discípulos. Los resultados cosméticos mejoraron notablemente con el advenimiento del supervoltaje (7).

Fue Mustakallio (8,9) en Finlandia en 1937, quien por primera vez presenta una serie de tumores mamarios menores de tres centímetros tratados mediante resección local de la lesión primaria seguida de tratamiento radiante, que con la eliminación del mayor volumen tumoral obtenía un menor índice de recidivas locales y un mejor resultado cosmético con dosis más baja de radiación. Este autor reportó en ese año sobrevidas de 48% a los cinco años en 172 casos estadios I. Y para 1972 reporta sobre 702 pacientes sobrevidas a 5 y 10 años de 78% y 61%, respectivamente. Señala que las muertes se presentaron en 194 casos por metástasis a distancia “que se desarrollaron antes o después de la operación y que no podían ser influenciadas por el tratamiento local, cualquiera que éste fuese”.

Se multiplica el número de trabajos que reproducen los resultados anteriores, especialmente en los grupos de Francia, Canadá, Italia e Inglaterra, quienes con distintas modalidades de tratamientos

señalaban resultados parecidos en cuanto a curación y control local en los casos de cáncer de mama de pequeño tamaño (10-23).

En estos años se inicia una importante polémica que trasciende del medio puramente médico al público en general, a través de los distintos medios de comunicación social, y que reclamaban una revisión a fondo de la seguridad de la preservación mamaria sobre todo en los casos precoces de la enfermedad que eran altamente curables a costa de la mutilación (24).

Desde la década de los 70 se inician trabajos prospectivos, aleatorios y comparativos entre el tratamiento preservador y las mastectomías radicales modificadas, que incluyen un número importante de casos, con seguimiento de 5 y 10 años, y que demuestran que la mastectomía parcial más radiación es capaz de ofrecer iguales resultados en términos de sobrevida y recidivas, con la ventaja de evitar la mutilación (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1

Estudios prospectivos Tto. preservador vs MR

| Estudio  | Nº  | Recidiva casos | Recidiva 5 años | SVG 5a 10 años | SVG 5a TP MR |
|----------|-----|----------------|-----------------|----------------|--------------|
| Milan    | 352 | 2,0%           | 4,0%            | 84%            | 84%          |
| G Roussy | 88  | 5,0%           | 7,0%            | 93%            | 93%          |
| NSABP    | 629 | 7,7%           | 12,2%           | 90%            | 90%          |
| NCI      | 121 | 12,0%          | 20,0%           | 89%            | 89%          |
| EORTC    | 452 | 13,0%          | -               | 85%            | 85%          |
| DBCG     | 430 | 3,0%           | -               | 79%            | 79%          |

Fuente: Borgen P, Moore M, Simkovich A, Petrek J. Breast conservation therapy for invasive carcinoma of the breast. *Curr Probl Surg* 1995;32:191-248.

Tto= Tratamiento.

TP= Tratamiento preservador.

MR= Mastectomía radical.

Son de especial importancia los trabajos realizados en el Instituto Nacional del Cáncer de Milán, dirigidos por Veronesi y Bonadonna, publicados a partir de 1981 (25,26), en los que comparan la mastectomía radical de Halsted con la cuadrantectomía + disección axilar y radioterapia a

dosis de 5 000 cGy a la mama y dosis de refuerzo al lecho tumoral, en casos seleccionados de tumores hasta de 2 cm con axila clínicamente negativa. Se utilizó quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida-metrotexate - 5 fluoracilo (CMF) en los casos donde el examen histológico demostró metástasis en ganglios axilares (25%). Las cifras de recidivas locales fueron de 2% y 4% a los 5 y 10 años, respectivamente. La sobrevida a 5 años fue de 82% para la mastectomía y de 84% para el tratamiento preservador.

En 1990, este mismo grupo reporta 1 232 pacientes tratados conservadoramente, incluidos esta vez, casos con axila clínicamente positiva aunque el tamaño del tumor primario no superó los 2 cm. El promedio de seguimiento fue de 102 meses, con un 2,8% de recidivas locales, 1,6% de nuevos primarios, y sobrevida global de 91% y 78% a los 5 y 10 años (27).

Simultáneamente en el Instituto Gustave Roussy, de Francia (28,29), se realizan estudios con criterios de selección similares a los estudios italianos, pero comparan mastectomía radical modificada con tumorectomía + disección axilar y radioterapia. La tumorectomía consistía en la remoción del tumor con 2 cm de margen libre; la técnica y dosis de radiación fueron similares. Los pacientes con ganglios axilares positivos se asignaron aleatoriamente a recibir o no radiaciones, en la axila y región supraclavicular. Ningún paciente recibió quimioterapia. Las cifras actuariales de sobrevida global a los 5 y 10 años fueron equivalentes en ambos grupos, con seguimiento promedio de 54 meses. Las recidivas locales alcanzaron el 12% para la mastectomía y el 5% para la tumorectomía.

De particular importancia fueron los conceptos de Fisher y col. (30,31) del *National Adjuvant Breast Cancer Project* (NSABP) en Estados Unidos, quienes plantearon una teoría alterna a las ideas señaladas por Halsted en cuanto a la progresión lenta y organizada del cáncer de la mama con una larga etapa locoregional. Proponen la llamada "hipótesis biológica", en la cual señalaban una etapa preclínica variable con tendencia a la diseminación precoz o enfermedad sistémica desde el inicio, su difusión desordenada tanto por vía linfática como por vía sanguínea, con la existencia de émbolos tumorales circulantes responsables de las micrometástasis y de los fracasos en los estadios I. Esto justificaba la aplicación de terapias adyuvantes sistémicas en algunos de los casos considerados precoces.

Con este nuevo enfoque en Estados Unidos se iniciaron importantes estudios prospectivos y aleatorios entre la mastectomía radical modificada con el tratamiento preservador. El *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP), en el protocolo B-06 (30) compara la mastectomía radical modificada con la mastectomía segmentaria + disección axilar con radioterapia y sin ella. En este estudio participaron múltiples instituciones de Estados Unidos y Canadá, y se incluyeron pacientes con tumores hasta de 4 cm, con axila clínicamente positiva y márgenes de resección histológicamente libres de enfermedad. En los casos donde no se obtuvieron márgenes libres se realizó mastectomía (10%). La dosis de radiación fue similar a la de los estudios europeos, pero sin la utilización del campo de refuerzo. Los pacientes con ganglios axilares positivos recibieron quimioterapia adyuvante. En 1985, se reportan resultados de 5 años (31,32), en 1843 casos distribuidos en 3 ramas con números de pacientes similares. La incidencia actuarial de recidivas locales fue mayor en pacientes que no recibieron radiación después de la tumorectomía (27,9%), en comparación con aquellos que sí la recibieron (7,7%). La sobrevida global libre de enfermedad fue similar entre los pacientes sometidos a mastectomía radical (76%) y tratamiento preservador (85%).

Los resultados de sobrevida se mantuvieron a los ocho y doce años y las cifras de recidiva local entre el grupo irradiado o no, mostraron una diferencia aún mayor (10% y 39% respectivamente).

Otro estudio prospectivo y aleatorio (33) fue iniciado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda en 1979. Doscientos treinta y siete pacientes fueron sometidos a mastectomía radical modificada, o tumorectomía + disección axilar y radioterapia. Se incluyeron tumores de hasta 5 cm de diámetro, con márgenes histológicamente libres o sin ellos, con dosis similares de radiación y aplicación de dosis de refuerzo al lecho tumoral en todos los casos. Las pacientes con ganglios positivos recibieron quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida (CA).

La sobrevida actuarial global fue similar en ambos grupos y las cifras de recidiva local a los 5 y 10 años fueron de 12% y 20% respectivamente.

La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (34) presenta una serie de 874 casos tratados entre 1980 y 1986 con

mastectomía radical modificada, o tumorectomía + disección axilar y radioterapia, con márgenes libres de 1 cm y con dosis de radiaciones muy similares a los anteriores. Se incluyeron pacientes con tumores de hasta 5 cm. La sobrevida actuarial global a los 5 años fue similar en ambos grupos (85%), y las cifras de recidiva local actuarial a los 8 años fueron de 13% para el tratamiento preservador y de 9% en las mastectomizadas.

El *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCCG) (35) entre 1983 y 1989 estudió 859 pacientes sometidas a mastectomía radical modificada o tumorectomía + disección axilar y radioterapia. Los márgenes de resección debían estar libres de tumor y la dosis y técnica de las radiaciones fueron similares. Se incluyeron tumores de hasta 5 cm. La incidencia de recidiva local fue del 3%, y la sobrevida global fue equivalente en ambos grupos (36) (Ver Cuadro 1).

También son importantes los trabajos de la Fundación Curie de París (10), los cuales reportan un importante número de casos con sobrevida de 5, 10, 15 y 20 años con cifras de recidivas locales comparables a los estudios precedentes y que confirman la posibilidad de preservación mamaria a través de todo el estudio.

Para 1990, el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, convocó a una Reunión de Consenso sobre el Tratamiento de Cáncer Mamario Precoz. Allí se recomendó la elaboración de protocolos multidisciplinarios uniformes que incluyeran cirugía, radiaciones y quimio-hormonoterapia. Concluyen que: "el tratamiento preservador es un método apropiado para la mayoría de las mujeres con estadios I y II de la enfermedad, porque proporciona iguales cifras de sobrevida que la mastectomía radical modificada con la ventaja de conservar la glándula mamaria" (37,38).

En julio de 1997, la comisión de Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y la Sociedad Americana contra el Cáncer (39), publican una comunicación sobre un estudio retrospectivo y comparativo realizado en 1 018 hospitales de Estados Unidos en 74 951 pacientes tratados con carcinoma mamario estadios I y II. En esta serie, 12 380 casos fueron sometidos a tratamiento preservador y 62 571 a mastectomía radical modificada entre los años 1985 a 1988. Se concluye que en los estadios I y II las pacientes con tratamiento preservador tuvieron igual sobrevida que aquellas a quienes se les realizó mastectomía radical.

### Experiencia venezolana

En Venezuela, a partir de los años 70 el interés por el tratamiento preservador ha sido particularmente creciente tanto en el medio hospitalario como privado. Hoy existe una abundante y actualizada bibliografía sobre este procedimiento, a la cual haremos mención durante el desarrollo de este trabajo (ver Cuadro 2).

Cuadro 2  
Trabajos nacionales. Tratamiento preservador  
Sobrevida global (SVG)

| Autor                 | Nº de casos | SVG<br>5 años<br>% | SVG<br>10 años<br>% |
|-----------------------|-------------|--------------------|---------------------|
| Vera A y col. (1)     | 100         | 79%                | -                   |
| Gutiérrez (42)        | 172         | 86%                | 82%                 |
| Hernández y col. (50) | 135         | 82%                | 71%                 |
| Rebolledo y col. (46) | 52          | 92%                | 87%                 |
| Urdaneta y col. (41)  | 107         | 90%                | 90%                 |
| Martínez y col.*      | 118         | 89%                | -                   |
| Pacheco y col. (45)   | 138         | 85%                | 74%                 |

\*No publicado.

El Dr. Enrique Gutiérrez debe ser señalado con justicia como uno de los pioneros y más fervientes defensores del tratamiento preservador de la mama en nuestro país; su tesis doctoral en 1971 (40) la dedica a la radioterapia en cáncer de mama y publica las primeras experiencias nacionales con este procedimiento, junto con sus colaboradores a partir de 1975 en el servicio de Terapia Oncológica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo (41,42).

Desde mediados de los años 70, tanto en el Instituto Oncológico Luis Razetti como en el Hospital Oncológico Padre Machado, en el Hospital Universitario de Caracas y varios centros privados, se comienza a practicar el tratamiento preservador en casos seleccionados.

En el Instituto Oncológico "Luis Razetti" utilizamos primero el procedimiento quirúrgico preconizado por Veronesi (25,26) de cuadrantectomía con disección axilar completa a través de una sola incisión y poco tiempo después inspirados en los trabajos de la fundación Curie de París (10) y

de Fisher (30,32), elaboramos un protocolo de tumorectomía con márgenes libres y disección axilar de los niveles inferior y medio, a través de dos incisiones separadas, siempre en combinación con radiaciones y terapia sistémica en casos seleccionados.

Con un protocolo similar, han sido publicadas las experiencias del Hospital Oncológico Padre Machado (43-45) y del Hospital Universitario de Caracas (46,47).

Debe reconocerse la valiosa labor divulgativa realizada por el Dr. Gerardo Hernández Muñoz y col. en las publicaciones de la experiencia de la Unidad de Mastología de la Maternidad Leopoldo Aguerrevere, y en las dos ediciones de "Avances en Mastología" de 1992 y 1996 (48,50).

### Justificación del tratamiento preservador

En la actualidad está pues, bien demostrado que en las etapas precoces de la enfermedad, estadios I y II, el tratamiento preservador constituye la mejor elección terapéutica en sustitución de las mastectomías radicales en la mayoría de estas pacientes. Esto, en nuestra opinión, nos releva de la necesidad de repetir en este estudio, comparaciones entre ambos métodos, que cuentan con suficiente soporte científico internacional y nacional, como ya hemos mencionado.

Dedicaremos nuestra atención en el presente trabajo a describir nuestro protocolo de tratamiento, actualizar las indicaciones y contraindicaciones de la preservación mamaria, señalar el papel de las distintas disciplinas y presentar nuestros resultados de sobrevida, recidivas, complicaciones y aspectos cosméticos.

Consideramos que el tratamiento preservador en cáncer de mama es esencialmente selectivo, de compleja aplicación y debe ser realizado por equipos multidisciplinarios constituidos por imagenólogos, anatomopatólogos, cirujanos, radioterapeutas, oncólogos médicos, cirujanos plásticos y psiquiatras de ser necesario, quienes ajustándose a protocolos bien establecidos, deben comunicarse libremente entre sí para discutir y lograr los mejores resultados en cada caso en particular. De especial importancia es el papel desempeñado por el anatomopatólogo en la actualidad quien además de establecer el diagnóstico definitivo, aporta factores pronósticos importantes que sirven de orientación para futuras conductas terapéuticas.

## Protocolo de tratamiento

### Tratamiento quirúrgico

El protocolo de tratamiento seguido por nosotros en este trabajo es muy similar al diseñado en el Servicio de Patología Mamaria del Instituto Oncológico Luis Razetti desde el año de 1978 (Alvarez JR, Ramia R, Ravelo-Celis JA. Cirugía conservadora en el cáncer de la mama. Congreso Venezolano de Oncología, Barquisimeto 1988, no publicado).

En éste se incluían tumores menores o iguales de 3 cm de diámetro mayor, infiltrantes o no, con axila clínicamente negativa o ganglios axilares palpables, móviles, menores de 1 cm.

Estas pautas generales han evolucionado en los últimos 15 años e incluyen tumores de mayor tamaño según la relación tumor-mama.

Debe comenzarse con una mastectomía parcial con criterio oncológico que extirpe la totalidad del tumor con márgenes libres de enfermedad no menores de 1 cm, comprobado mediante estudio histológico. Esto está destinado a mejorar el control local de la enfermedad y el resultado cosmético, porque al eliminar la lesión tumoral, se disminuyen las altas dosis de radiaciones (9).

Seguidamente se realiza disección axilar inferior y media, de preferencia por incisiones separadas. El objetivo de la misma es obtener una estadificación adecuada de la enfermedad y orientar las terapias adyuvantes. Esta disección podría tener valor terapéutico en el control locoregional de la enfermedad de resultar estos positivos.

La casi totalidad de nuestros pacientes se intervino con anestesia general. La incisión cutánea se practicó directamente sobre la lesión siguiendo el sentido de las fibras elásticas de la piel. En 12 casos se practicó incisión radial cuando el tumor se ubicaba en cuadrantes inferiores y en el cuadrante súpero externo hacia la prolongación axilar de la mama; esta incisión se extendió hacia la axila por debajo del borde externo del pectoral mayor para la realización de la disección axilar. En la mayoría de los casos (92,2%) se practicaron dos incisiones separadas, una para la extirpación del tumor primario y otra para la disección de la axila.

La pieza quirúrgica obtenida se envía a biopsia peroperatoria debidamente conservada en hielo. Se marcan con sutura los límites superior, externo y

cara superficial para una mejor orientación del patólogo. En caso de tumores superficiales con infiltración a la piel o sin ella, se recomienda reseca una elipse cutánea incorporada a la pieza. La amplitud de los márgenes de excisión debe estar en proporción al tamaño de la lesión primaria; en ocasiones puede ser necesaria la extirpación completa del cuadrante. El material quirúrgico es examinado por el patólogo, quien confirma el diagnóstico de malignidad, y previa tinción con tinta china, estudia los márgenes de excisión. En todos nuestros pacientes, en los cuales los márgenes se consideraron cercanos al tumor, se realizó ampliación de los mismos hasta obtener márgenes histológicamente libres. Si no se obtienen márgenes libres, es recomendable practicar una mastectomía radical modificada.

En lesiones subclínicas la mastectomía es guiada por la colocación percutánea de aguja-arpón con radiografía de la pieza.

En casi todos los pacientes colocamos clips radioopacos en los márgenes de excisión para orientación futura del radioterapeuta. Los bordes del defecto mamario previa movilización de los mismos, son aproximados con suturas de catgut simple y se evita la utilización de drenajes en el lecho operatorio, mediante una cuidadosa hemostasia. La síntesis de la herida de mastectomía se realiza en dos planos antes de practicar la disección axilar.

### Tratamiento radiante

Las radiaciones en el tratamiento preservador están destinadas a eliminar la enfermedad microscópica presente en la mama debido a la frecuente multifocalidad y multicentricidad de las lesiones, la cual se estima entre 40% y 83% de los casos. Esta multifocalidad es más frecuente en las vecindades del tumor, lo que explica la necesidad de una dosis de refuerzo en el lecho de resección (51-58).

Todas nuestras pacientes recibieron radioterapia como parte integral del protocolo de tratamiento mediante dos campos tangenciales que incluían la totalidad de la mama, hasta una dosis total de 5 500 cGy en dosis fraccionada durante 4 a 6 semanas. Un campo directo de refuerzo sobre la zona tumoral de 1 000 a 1 500 cGy fue utilizado en casi todos los casos.

### Quimio-hormonoterapia

Los tratamientos adyuvantes de acción sistémica van dirigidos al control de las posibles micrometástasis existentes al momento del diagnóstico de la enfermedad locorregional, no demostrables con los métodos de evaluación actuales; de esta manera, disminuye la probabilidad de recaídas.

Su amplia aceptación está basada en los resultados favorables demostrados desde los años 70, en cuanto a la mejoría del intervalo libre de enfermedad y sobrevida global en las pacientes portadoras de cáncer de mama estadio II con metástasis ganglionares en la axila (59-62).

Las pacientes con ganglios positivos recibieron tratamiento adyuvante con quimio-hormonoterapia con los siguientes lineamientos generales:

- Premenopáusicas; receptores estrogénicos negativos (RE-): poliquimioterapia con ciclofosfamida-adriamicina-fluoracilo (CAF) o ciclofosfamida-metrotexate-fluoracilo (CMF).
- Premenopáusicas; receptores estrogénicos positivos (RE+): poliquimioterapia seguida de tamoxifén a dosis de 20 mg, vía oral.
- Posmenopáusicas; RE (+): tamoxifén a la misma dosis descrita.
- Posmenopáusicas; RE(-): poliquimioterapia.

En estas pacientes, la secuencia entre la radioterapia y las terapias sistémicas dependió de los factores de riesgo de enfermedad a distancia, emanados de los estudios de la pieza quirúrgica. Se dio prioridad al tratamiento sistémico en los casos con varios ganglios axilares positivos, extensión perinodal o macrometástasis. En ningún caso se consideró la terapia sistémica como sustituto de la radioterapia para disminuir las recaídas locales.

En pacientes con ganglios negativos se recomendó el uso de quimio-hormonoterapia en aquellos tumores que por su mayor tamaño, datos histológicos y otros factores pronósticos disponibles se consideraron con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad a distancia (63-72).

La quimioterapia primaria se aplicó en dos de nuestros casos, con respuesta que permitió la conservación de la glándula mamaria según las tendencias terapéuticas actuales (68).

### Seguimiento

Existe un acuerdo casi unánime sobre la necesidad de un control clínico locorregional estrecho después de la preservación mamaria. Este debe ser realizado cada 3-4 meses durante los tres primeros años, período en el cual aparecen la mayor parte de las recaídas. Las lesiones clínicas o mamográficas detectadas en los primeros meses después del tratamiento, generalmente corresponden a lesiones inflamatorias, edema o fibrosis secundarias a la cirugía o la radioterapia (73).

El uso de la mamografía y el ultrasonido en el seguimiento de estas pacientes es de inmenso valor y debe ser realizado por radiólogos de experiencia capaces de interpretar adecuadamente los hallazgos imagenológicos existentes.

Es útil practicar una mamografía a las seis semanas de concluido el tratamiento radiante, cuando ha disminuido el edema de la mama, con el objeto de constatar la extirpación completa de las lesiones, en especial en tumores subclínicos con microcalcificaciones (74). A partir de entonces se recomienda una mamografía bilateral cada año o antes si hay sospecha clínica de recidiva, y en los casos de mayor riesgo (75).

Debemos enfatizar el beneficio de la comparación mamográfica y ecográfica realizada de preferencia por un mismo radiólogo experto en la materia (73).

El diagnóstico de extensión anual debe estar dirigido a los órganos más frecuentemente afectados por metástasis en cáncer de mama: pulmón, hígado y huesos. En pacientes sintomáticas se realizarán estudios específicos al área afectada.

En resumen, a nuestras pacientes se les recomendó controles periódicos, en la siguiente forma:

- Examen clínico locorregional cada 4 meses en los tres primeros años. Luego cada 6 meses de por vida.
- Mamografía homolateral 6 semanas después de concluida la radioterapia. Luego, mamografía bilateral anual comparativa.
- Diagnóstico de extensión anual o ante la sospecha de recidiva local, que incluye:
  - Ultrasonido hepático
  - Radiografía de tórax
  - Gammagrama óseo en pacientes sintomáticas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

De 185 pacientes tratadas por carcinoma mamario entre enero de 1981 y enero de 1997, ambos inclusive, 100 de ellos fueron sometidos a tratamiento preservador y 85 a mastectomías radicales modificadas. Presentamos 102 casos de carcinoma mamario tratados en 100 pacientes, dos de ellos bilaterales sincrónicos, pertenecientes exclusivamente a nuestra clientela privada del Instituto Diagnóstico de Caracas, tratados de acuerdo al protocolo ya descrito; se incluyeron tumores iguales o menores de 4 cm de diámetro mayor, infiltrantes o no, con axila clínicamente negativa o ganglios palpables y móviles menores de 1 cm. En los últimos años se incluyó un caso mayor de 5 cm (T3), el cual recibió tratamiento con quimioterapia primaria con respuesta parcial mayor del 70% y que permitió la preservación de la mama.

### Datos clínicos

Todos nuestros casos pertenecieron al sexo femenino. Con un rango de edades entre 27 y 90 años (promedio 55). En 7 (6,9%) casos las pacientes fueron menores de 35 años (Ver Figura 1).

Como dato interesante, en 53 casos (52%) existieron antecedentes familiares de cáncer, y entre ellos 32 (31,4%) presentaron 1 o más familiares directos con carcinoma mamario.

Diez (9,8%) presentaron manifestaciones previas de cambios fibroquísticos, 2 (2%) tenían antecedentes de mamoplastia previa, 2 (2%) refirieron mastitis puerperal y 2 (2%) eran diabéticas conocidas en tratamiento.

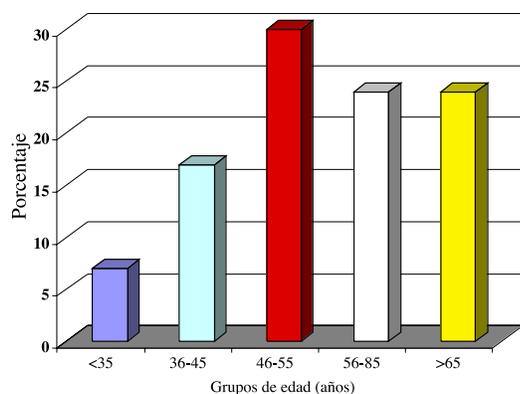


Figura 1. Distribución por grupo de edad (años) (n = 102).

Veinticuatro (23,5%) eran nulíparas y 52 (51%) negaron haber amamantado.

En cuanto al estatus hormonal de la muestra, 41 (40,2%) de las lesiones se presentaron en pacientes premenopáusicas, y 61 (59,8%) en posmenopáusicas. Dos habían recibido terapia estrogénica y dos tenían antecedentes de hiperplasia endometrial tratada.

Cuarenta y nueve (48%) de las lesiones se ubicaron en la mama derecha y 53 (52%) en la mama izquierda.

La distribución de cuadrantes fue: 52 (51%) en cuadrantes súpero-externos; 23 (22,5%) en los supero internos; 16 (15,7%) en infero-externo; 5 (4,9%) en infero-interno; y 6 (5,9%) en la región centro mamaria.

### Diagnóstico

Durante este lapso realizamos 898 biopsias mamarias por lesiones sospechosas, de las cuales 185 resultaron positivas para malignidad (21%). Entre estos 185 casos se practicó tratamiento preservador a 102 (55%) que llenaban los criterios de selección antes mencionados.

El porcentaje de positividad de las biopsias realizadas fue en aumento en el transcurso de los años, hasta alcanzar cerca del 35% (ver Figura 2). Atribuimos este hecho a los progresos alcanzados por la mamografía de alta resolución, al ultrasonido mamario y a las citologías con aguja fina y biopsias de cilindro de tejido; las cuales constituyen “la tríada efectiva moderna” para el diagnóstico de las enfermedades mamarias.

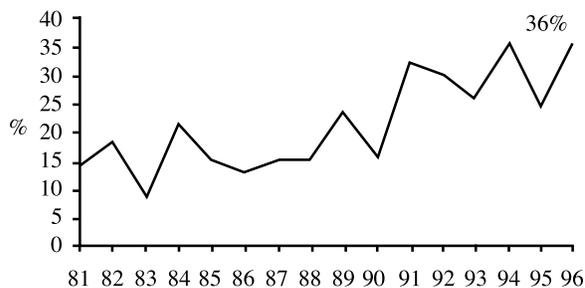


Figura 2. Porcentaje de biopsias positivas por año.

En cuanto a los métodos diagnósticos auxiliares utilizados, a todas las pacientes se les practicó mamografía, las cuales fueron catalogadas como

altamente sospechosas en 83 casos (81,4%), de baja sospecha en 18 (17,7%) casos y no disponible en sólo 1 caso. La ultrasonografía como método complementario a la mamografía fue altamente efectiva durante los diez últimos años, aunque no fue practicada en los casos iniciales de nuestra serie.

La citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) se utilizó como herramienta diagnóstica sólo en los casos donde se presentó discrepancia entre los hallazgos clínicos y mamográficos, o cuando existieron dudas acerca de la indicación quirúrgica. Si recordamos que el 81,4% de nuestras mamografías fueron de alta sospecha, entenderemos por qué en 89 de los casos (87,3%) no realizamos citología. Así tenemos que de las 13 citologías tomadas, 9 (69,2%) fueron positivas para malignidad y 4 (30,8%) negativas. Es de hacer notar que de estos cuatro falsos negativos, una de las muestras fue tomada y estudiada fuera de nuestra institución, dos correspondieron a carcinomas ductales “*in situ*”, y el otro se trató de un carcinoma lobulillar infiltrante parcialmente extirpado en otro centro.

La biopsia peroperatoria fue la base de diagnóstico en 98% de nuestras pacientes y la biopsia con aguja de cilindro de tejido fue utilizada sólo en dos casos que recibieron tratamiento preoperatorio con quimioterapia.

Recientemente se ha desarrollado el uso de citologías guiadas por imágenes (ultrasonido y estereotaxia) muy en boga en países desarrollados, con altos índices de sensibilidad y especificidad, con el objeto de disminuir el número de biopsias quirúrgicas negativas y reducir los costos (76,81). Sus indicaciones son motivo de controversias y en nuestro país se realizan en pocos centros con experiencias todavía limitada. Aunque en esta serie, ninguna de las pacientes fue sometida a este procedimiento, en los últimos años, las hemos utilizado en casos selectivos donde han existido discrepancias entre hallazgos imagenológicos y clínicos, y cuando fue necesario precisar la indicación quirúrgica.

### Estadio clínico y quirúrgico

Con relación al estadio evolutivo de las lesiones tratadas en esta serie, encontramos 5 casos (4,9%) de carcinomas “*in situ*” (todos de ellos ductales); 40 casos (39,2%) pertenecían al estadio I; 34 (33,3%) al estadio IIa; 17 (16,7%) al estadio IIb; y 6 casos

(5,9%) al estadio IIIa, según la ampliamente conocida clasificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC).

El tamaño del tumor primario fue obtenido de los estudios histopatológicos de las piezas quirúrgicas; osciló entre 0 y 4 cm de diámetro mayor.

Todos los carcinomas “*in situ*” fueron menores de 1 cm de diámetro.

Entre los carcinomas infiltrantes, en un caso (1%) no existió evidencia de tumor primario en la mama (T0) pero sí de un ganglio axilar metastásico. Dos casos (2%) fueron menores o iguales de 5 mm (T1a); 7 casos (6,9%) mayores de 5 mm y menores o iguales a 1 cm (T1b); 45 casos (44,1%) mayores de 1 cm y menores o iguales a 2 cm (T1c) (ver Figura 3). En 41 casos (40,2%) la lesión medía entre 2 y 5 cm (T2); y sólo en 1 caso la medida inicial del tumor primario fue mayor de 5 cm (T3).

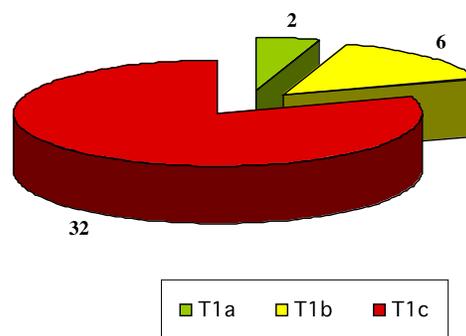


Figura 3. Distribución de estadios I (n = 40).

El estado de los ganglios axilares se obtuvo de los reportes de anatomía patológica en la mayoría de los pacientes. En once casos donde no se practicó disección axilar, la información del estado de la axila se basó en el examen clínico.

Setenta casos (68,6%) en nuestra serie tuvieron ganglios negativos (N0); 27 (26,7%) tuvieron metástasis móviles en la axila (N1) y 5 (4,9%) ganglios metastásicos fijos entre sí (N2).

La disección axilar se practicó de rutina en las lesiones infiltrantes, los niveles inferior y medio se disecaron en tumores menores de dos centímetros (T1). La disección se extendió al nivel superior en lesiones de mayor tamaño o cuando se encontraron adenopatías sospechosas durante el curso de la intervención.

Ninguno de los pacientes estudiados presentó metástasis a distancia al momento del tratamiento (MO).

### Histología y factores de predicción

En cuanto a las variedades histológicas observadas, la mayoría (82 casos= 80,4%) fueron carcinomas ductales infiltrantes. Cinco carcinomas ductales “*in situ*”. Diez carcinomas lobulillares infiltrantes y 5 carcinomas medulares.

La determinación de receptores estrogénicos se realizó tan sólo en 74 casos. Con resultado positivo (>10 fmol/mg) en 52 de ellos (70,3%); 40 casos fueron catalogados (54,1%) como fuertemente positivos. La determinación de receptores de progesterona se realizó solo en 19 de los últimos casos tratados, porque no disponíamos de este recurso hasta hace pocos años.

Otros estudios, de predicción tales como catepsina D, citometría de flujo, fase S, ploidia del tumor, factor de crecimiento epidérmico, p-53 y oncogenes no fueron realizados de manera sistemática en nuestra serie.

### Métodos estadísticos

Para el cálculo de la sobrevivida se utilizó el método actuarial (expresamos nuestra gratitud al Dr. José Avilán Rovira por su valiosa colaboración).

## RESULTADOS

### Complicaciones

Entre las complicaciones del tratamiento quirúrgico y la radioterapia lo más frecuentemente observado fue el seroma axilar transitorio posoperatorio, el cual se presentó en 80 casos (78,4%). Los trastornos parestésicos locales en axila, hombro y brazo se presentaron en 72 casos (70,6%), y persistieron por más de un año después de la operación, en algunos casos. Se observó edema discreto del miembro superior en 10 casos (9,8%) después del tratamiento, así como fibrosis y edema posactínico leve de la mama en 10 casos (9,8%). Se presentaron 2 casos (2%) tardíos de linfangitis en el miembro superior que cedieron al tratamiento médico, además hubo dos casos (2%) comprobados de neumonitis posradiación. Por último un caso de hematoma axilar persistente que requirió exploración quirúrgica un mes después de

la cirugía.

### Recidivas locales y metástasis a distancia

Durante el período de estudio 10 pacientes (9,8%) han presentado recidivas locales. Cinco pacientes (4,9%) presentaron recidivas locales, sin evidencia clínica o paraclínica de enfermedad a distancia en ese momento. Todas fueron sometidas a mastectomía total simple como tratamiento, dos de ellas recibieron quimioterapia adicional. Una de estas pacientes presentó enfermedad diseminada un año después del tratamiento. Las otras cuatro pacientes permanecen vivas y sin evidencia de enfermedad. El tiempo promedio de aparición de estas recidivas fue de 31 meses con un rango de 15 a 56. Debemos esperar que los casos tratados más recientemente podrían aumentar estas cifras.

Al relacionar el total de las recidivas locales (10) con el estadio evolutivo de la enfermedad encontramos que se presentaron en el 20% (1 de 5) en los carcinomas “*in situ*”; 7,5% en los estadio I (3 de 40); y 8,8% en los estadios IIa (3 de 34); 5,9% para los estadios IIb (1 de 17); y 33,3% para los estadios IIIa (2 de 6). Es de hacer notar que en los estadios IIb y IIIa todas las recidivas locales se acompañaron de metástasis a distancia.

En 3 pacientes (2,9%) se presentaron segundos primarios. Uno de ellos en la misma mama tratada, de diferente tipo histológico y ubicado en otro cuadrante. Otra desarrolló una leucemia aguda, actualmente en tratamiento. La tercera, carcinomatosis peritoneal de origen no determinado. Las tres se encuentran vivas con control de su segunda enfermedad neoplásica.

Dieciocho pacientes (17,6%) presentaron metástasis a distancia, 12 de las cuales se presentaron sin recidivas locales, 5 con recidivas sincrónicas, y una paciente presentó enfermedad metastásica diseminada 1 año después de presentar una recidiva local.

Si relacionamos la aparición de metástasis a distancia con los estadios clínicos evolutivos las encontramos en 8% para los estadios I (3 de 40); 21% para los estadios IIa (7 de 34); 35% para los estadios IIb (6 de 17) y 33% para los estadios IIIa (2 de 6). Como era de esperar los tumores “*in situ*” no presentaron metástasis a distancia.

Trece de los dieciocho pacientes (72%) que presentaron metástasis a distancia tenían tumores iguales o mayores a 2 cm al momento del diagnóstico

inicial.

Once de los mismos (61%) presentaron ganglios positivos en la axila, y en seis de ellos (30%) el número de ganglios con metástasis fue mayor de 3.

**Sobrevida**

El promedio de seguimiento de nuestros casos fue de 51 meses con un rango entre 2 y 175.

La sobrevida global actuarial fue de 83% a los 5 años y de 70% a los 10 años (ver Figura 4).

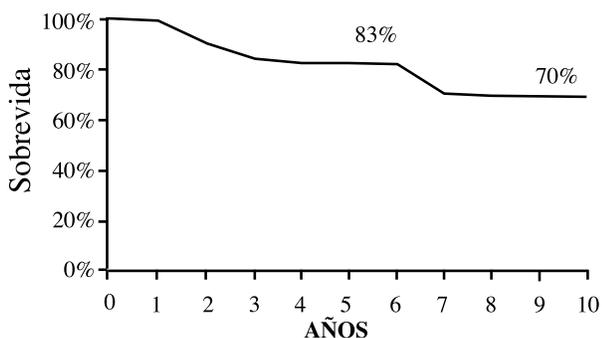


Figura 4. Sobrevida global.

Al considerar la sobrevida por estadio encontramos que a los 5 años todos nuestros casos de carcinoma *in situ* se encontraban vivos y sin evidencia de enfermedad. Para los estadios I dicha cifra alcanzó el 93%. En los estadios IIa, 82% ; IIb, 60% y en los estadios IIIa, 56% (ver Figura 5).

En cuanto a la relación del tamaño del tumor primario y la sobrevida observamos un 93% a los 5 años para los tumores menores de 2 cm, que disminuye a 77% a los 10 años. Para los tumores entre 2 y 3 cm, la sobrevida a los 5 años fue de 83%, que cae a 71% a los 10 años. En los tumores mayores de 3 cm, la sobrevida a los 5 años fue del 60% (ver Figura 6).

Si tomamos en cuenta el estado axilar, los pacientes con ganglios negativos tuvieron una sobrevida del 88%, la cual se mantuvo hasta los 10 años. En los pacientes con ganglios positivos la sobrevida fue del 71% a los 5 años, con una disminución importante de la misma a los 10 años (30%) (ver Figura 7).

En nuestra serie la sobrevida global obtenida entre las pacientes pre y posmenopáusicas fue de 85% y 82% , a los 5 y 10 años, respectivamente.

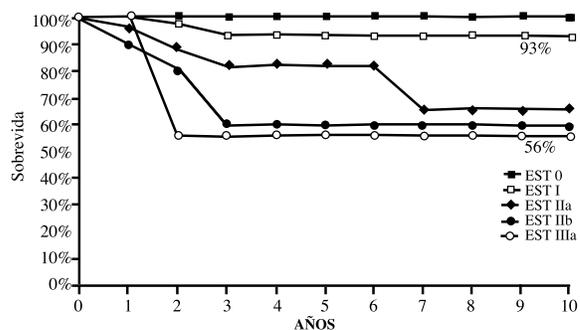


Figura 5. Sobrevida por estadios.

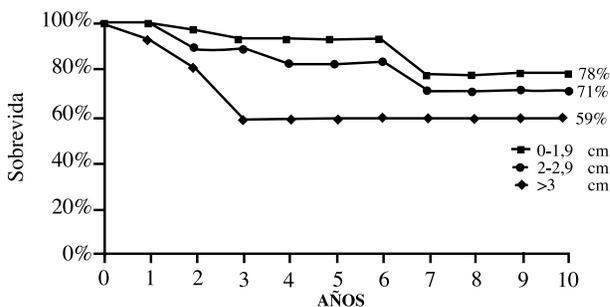


Figura 6. Sobrevida por tamaño tumoral.

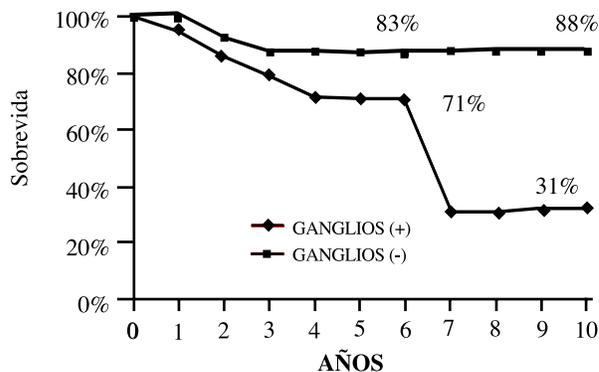


Figura 7. Sobrevida por estado axilar.

En cuanto a la relación entre receptores estrogénicos y sobrevida, encontramos que el 89% de las pacientes con receptores positivos sobrevivieron 5 años, cifra que disminuye a 62% cuando los receptores fueron negativos.

Entre los carcinomas infiltrantes la variedad histológica no influyó en las cifras de sobrevida.

## DISCUSIÓN

El uso del tratamiento preservador en sustitución de las mastectomías radicales modificadas, aumentó notablemente en los 12 años entre nuestras pacientes, en la medida en que aparecieron importantes trabajos prospectivos y aleatorios que mostraron al mundo la efectividad y confiabilidad de este método, comparado ventajosamente en términos de sobrevida y recidivas locales con los obtenidos con las mastectomías radicales.

Si bien hay consenso acerca del tamaño de las lesiones (iguales o menores de 4 cm), el terreno de las indicaciones y contraindicaciones de la preservación mamaria se encuentra en pleno desarrollo y en constante revisión. Queremos dedicarle una especial atención a este aspecto del problema por considerarlo del mayor interés en cuanto a los resultados. Inicialmente nuestros casos fueron estrictamente limitados a menores de 3 cm, sin embargo en los últimos 10 años hemos incluido tumores hasta de 4 cm, sobre todo al tomar en cuenta la relación del tamaño del tumor con el de la mama. Igualmente se han incluido pacientes con axila clínicamente positiva.

Como contraindicación absoluta se encuentra la multifocalidad clínica o mamográfica (nódulos o grupos de microcalcificaciones ubicados a una distancia mayor de 3 cm del tumor primario o en otro cuadrante de la mama), debido al alto índice de recidivas (82-85). El embarazo concomitante en los dos primeros trimestres, por la necesidad de radioterapia adyuvante y sus efectos adversos sobre el feto (86,87).

Igualmente ocurre en los casos de mamas pequeñas donde la relación con el tamaño del tumor no garantiza un resultado estético satisfactorio. Las enfermedades del colágeno y la esclerodermia son excluidas de este enfoque terapéutico debido a las consecuencias adversas de la radioterapia en estos casos (88).

Con el correr de los años y una mayor experiencia con este procedimiento algunas de las contraindicaciones señaladas al principio como absolutas, son consideradas hoy día como relativas. Las lesiones de ubicación centro mamaria que ameritan la resección del complejo areola pezón, pueden hoy en día ser solucionadas con la ayuda de la cirugía plástica. En una de nuestras pacientes con enfermedad de Paget limitada, y un tumor pequeño

subareolar, se pudo preservar la glándula con resultado estético muy aceptable y sobrevida libre de enfermedad de 47 meses a la fecha. En un trabajo cooperativo reciente se reportan 46 casos similares con resultados satisfactorios (89).

Las mamas portadoras de prótesis, donde se desarrolla un carcinoma mamario se consideran como contraindicación relativa para preservación, debido a las posibilidades de reacción fibrosa pericapsular como consecuencia del tratamiento radiante. Sin embargo, en criterio de algunos radioterapeutas, con una técnica adecuada se podría evitar esta complicación.

Muchos dudan acerca de la conveniencia de la preservación mamaria en mujeres menores de 35 años con historia familiar de cáncer de mama, en las que se señala un mayor índice de recidivas locales y metástasis a distancia (85,90-96). Siete de nuestras pacientes (6,9%) fueron menores de 35 años con un rango entre 27 y 34; 3 de ellas con antecedentes familiares. La mamografía fue dudosa en 2 casos y en 3 se realizó citología por punción con aguja fina. Todas eran portadoras de carcinomas infiltrantes con un tamaño promedio de 2,4 cm (rango 2-3,5 cm). La disección axilar resultó positiva en 4 casos (57%) y en 6 (85,7) los receptores estrogénicos fueron negativos.

Cinco pacientes (71,4%) recibieron quimioterapia adyuvante. De estas 7 pacientes, 3 han fallecido por metástasis a distancia y las restantes permanecen sin evidencia de enfermedad. Todos estos datos en nuestra serie parecen confirmar la opinión de muchos autores con relación a la mayor gravedad del cáncer de mama en mujeres jóvenes, por sus dificultades diagnósticas y mayor agresividad tumoral relacionada con factores no claramente establecidos. En nuestra opinión éste es uno de los grupos que más exige y puede beneficiarse de la preservación de la mama. Se deben aplicar estrictos criterios de selección, obtener márgenes libres, utilizar quimioterapia adyuvante en los casos que se consideren de peor pronóstico con estrecha vigilancia postratamiento.

Las mamas voluminosas que se rechazaban por la dificultad de irradiación homogénea de la mama, actualmente pueden reducirse mediante mamoplastia. Se les ofrece el beneficio de la preservación del órgano.

El componente intraductal extenso y los márgenes libres de resección los discutiremos a propósito de

las recidivas locales. De no obtenerse márgenes histológicamente libres, en opinión de muchos debe realizarse una mastectomía radical.

### Variantes del tratamiento preservador

Los grandes progresos obtenidos con la mamografía de pesquisa han permitido incrementar el diagnóstico de los carcinomas ductales *in situ* hasta aproximadamente un 40% o más del total de nuevos casos detectados. Igualmente el número de carcinomas infiltrantes no palpables menores de un centímetro (carcinomas subclínicos) ha aumentado notablemente. Estos hechos plantean nuevas estrategias terapéuticas en la preservación mamaria.

El tratamiento preservador en los casos de carcinoma ductal *in situ* es motivo de numerosas controversias (97-108). El criterio simplista según el cual "resulta paradójico preservar una mama con cáncer infiltrante y no hacerlo en un cáncer *in situ* que pudiera o no evolucionar hacia la invasión", no es del todo defendible. Este es un grupo heterogéneo de lesiones que presenta una marcada tendencia a la extensión intraductal a una distancia muchas veces insospechada por clínica, radiología y anatomía patológica, que dificulta la obtención de márgenes libres y se traducen en un alto índice de recidivas locales. En efecto, en nuestra serie tenemos un 20% de recidivas locales, en el pequeño subgrupo con este tipo de lesiones. En ellos se discute la necesidad de radioterapia posoperatoria, la cual en nuestra opinión está plenamente justificada según los resultados de Fisher (104). La mayoría de los autores está de acuerdo en que es innecesaria la disección axilar (105-107). Sin embargo, en tumores mayores de 2 cm ubicados en los cuadrantes superiores cercanos a la axila, y donde exista posibilidad de microinvasión, no dudamos en realizar la disección de los niveles inferior y medio de la axila, lo cual da una muy baja morbilidad y evita una posible intervención ulterior.

En los casos de cáncer subclínico, infiltrantes de pequeño tamaño (menores de 1 cm), algunos autores (108,109) cuestionan el uso de la radioterapia posoperatoria, si se obtienen márgenes libres, lo cual no puede sustentarse si nos basamos en los estudios prospectivos de Fisher y col. (30). Igualmente la disección de los ganglios axilares resulta negativa en más del 85% de estos casos. Este hecho y la cuestionable confiabilidad del estudio histológico rutinario de la axila, han despertado el

interés de seleccionar el grupo de ganglios que primero podrían resultar afectados por metástasis de acuerdo a la ubicación del primario en la mama. Inspirados en los trabajos de Morton y col. (110) en los casos de melanoma cutáneo, quien demostró que a determinada ubicación del primario resultan afectados ciertos ganglios de manera preferencial, demostrables mediante inyección de colorantes vitales en la periferia del tumor, Giuliano y col. (111), Venonesi y col. (112), y otros autores en diversos centros oncológicos del mundo (113,114) desarrollan y ensayan técnicas con colorantes intersticiales marcados con sustancias radioactivas que con grado variable de éxito permiten señalar el o los ganglios de drenaje primario, los cuales son conocidos como ganglio centinela. Estos ganglios son sometidos a un estudio histológico seriado, incrementando la detección de micrometástasis y, de ser negativos, podrían evitar la disección axilar en lesiones muy pequeñas. Esto disminuiría la morbilidad y los costos.

Consideramos que el valor de la búsqueda del ganglio centinela en cáncer de mama se encuentra todavía en período de investigación clínica y es fuente de innumerables polémicas en la actualidad, entre otras por la posibilidad de metástasis en salto.

Nosotros no hemos determinado el ganglio centinela en nuestros pacientes. Creemos que la simple inyección de colorantes intersticiales no es el método más confiable, además el uso de linfocintilografía se traduce en elevados costos con beneficios no seguros todavía (115-116).

Recordamos que la realidad venezolana de diagnóstico precoz en cáncer de mama es diferente a los países desarrollados y defendemos la idea que la disección axilar de los niveles inferior y medio debe realizarse de rutina cuando exista invasión.

En efecto, en nuestros 40 casos de lesiones menores de 2 cm (T1) sólo 8 (20%) de ellos fueron menores de 1 cm, lo que representa el 7,8% del total (ver Figura 3). En un caso de tumor subclínico menor de 0,5 cm ubicado en los cuadrantes internos operado hace 7 años, no practicamos disección axilar y se encuentra sin evidencia de enfermedad. En cambio, en otra paciente con una lesión de 0,8 cm en el cuadrante súpero-externo, 9 de 18 ganglios axilares tenían metástasis microscópicas. Estos datos, reducidos pero contradictorios, nos conducen a realizar la disección axilar en lesiones subclínicas hasta tanto no exista información concluyente de los estudios prospectivos en marcha en relación con el

verdadero valor del ganglio centinela.

En años recientes y en vista de los pobres resultados obtenidos con el tratamiento locorregional en los cánceres localmente avanzados de la mama, considerados inoperables (estadios IIb, IIIa y IIIb), se empezó a utilizar quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante o primaria), con el objetivo de controlar las posibles micrometástasis existentes. En estos casos se obtiene un porcentaje variable de reducción del tamaño del tumor en la mama y de los ganglios axilares, algunas veces con respuesta local completa, lo que incrementa la operabilidad, y permite ofrecer a algunas de estas pacientes los beneficios de la preservación mamaria, luego de 3 ó 4 ciclos de quimioterapia. Se considera como un factor de buen pronóstico el grado de respuesta obtenido (117-128).

En nuestra serie, sólo en 2 pacientes se utilizó quimioterapia neoadyuvante con respuesta local parcial > 70% que nos permitió realizar la preservación mamaria. Una de ellas, la de menor respuesta, falleció por enfermedad diseminada, detectada simultáneamente con una recidiva local axilar 17 meses después del tratamiento quirúrgico. La otra con respuesta objetiva de 90%, permanece sin evidencia de enfermedad con un seguimiento de 55 meses. Posterior a la fecha de corte de la presente serie, hemos realizado otro caso con el mismo enfoque terapéutico, cuyos resultados esperamos presentar en el futuro.

Existen numerosos protocolos en marcha acerca de esta forma de tratamiento, algunos en combinación con radioterapia, y mientras los resultados definitivos no sean conocidos, la mastectomía radical modificada sigue siendo la intervención quirúrgica de elección en estos pacientes, en especial en aquellos casos con respuestas parciales. Si se decide realizar el tratamiento preservador, la amplitud de la resección local y los márgenes libres deben ser mayores (cuadrantectomía) y la disección axilar debe ser completa (117). En tales casos los resultados cosméticos suelen ser menos satisfactorios.

### Complicaciones

En general, las complicaciones que se presentan después del tratamiento preservador son menos frecuentes y revisten menor gravedad que las que se desarrollan después de las mastectomías radicales (47). En nuestras pacientes no se presentaron complicaciones de significación y la mortalidad

atribuible al tratamiento fue nula.

Entre las complicaciones quirúrgicas inmediatas más frecuentes están los hematomas y seromas de la mama y axila, en especial esta última. Una rigurosa hemostasia en el sitio de la tumorectomía disminuye el riesgo de estas complicaciones, de la misma manera el vendaje compresivo del lecho operatorio durante las primeras 72 horas. El tratamiento de ellas es la punción-aspiración.

Más frecuentes y duraderos son los seromas axilares a pesar del uso de los drenajes aspirativos, usualmente usados de rutina. Acostumbramos no retirar los drenes axilares hasta que la cantidad aspirada en 24 horas sea menor de 30 ml. Posteriormente, es necesario, revisar la zona y aspirar el líquido acumulado lo cual generalmente no se prolonga más allá de las dos semanas del posoperatorio.

El desarrollo del edema del brazo atribuible al tratamiento es más frecuente cuando se disecciona el nivel superior de la axila o se administra irradiación a la región supraclavicular. Casi siempre es un edema discreto y blando que no alcanza a los dos o tres centímetros de diferencia circunferencial con el brazo opuesto. Las pacientes son siempre instruidas acerca del cuidado del miembro superior posterior a la disección axilar. Y los casos de linfangitis observados por nosotros son raros. A partir de la primera semana del posoperatorio las pacientes son estimuladas en la realización de ejercicios de movilización del hombro incluyendo elevación, rotación, aducción y abducción del brazo.

El sacrificio de los filetes nerviosos sensitivos durante la disección de la axila produce anestesia y parestesia de la región axilar, cara interna del brazo y hombro. Esta sin duda es la complicación más frecuente, molesta y persistente atribuible a la cirugía en el tratamiento preservador y en nuestra experiencia puede prolongarse más allá de un año.

Esta morbilidad no despreciable indudablemente ha influido en la tendencia actual de eliminar la disección axilar en las lesiones subclínicas, así como también en el interés por la técnica de identificación del ganglio centinela en las lesiones infiltrantes menores de un centímetro.

La neumonitis posradiación ha sido señalada como una complicación poco frecuente y aparece sobre todo como consecuencia del uso del campo supraclavicular y mamario interno. Dos de nuestras pacientes presentaron esta complicación, una de

ellas con excavación pulmonar que se confundió con un proceso tuberculoso. lo cual fue posteriormente descartado. La fibrosis y el edema mamario posradiación los observamos en 9,8% de nuestros casos y siempre fue de carácter leve y poco significativo. Otras complicaciones posteriores al tratamiento radiante tales como: fracturas costales, necrosis grasa de la mama, plexopatía braquial y derrame pleural no se observaron en nuestra serie.

### Recidivas

Las recidivas locales pueden ser consideradas como un valioso indicador de la adecuada selección de los pacientes sometidos a tratamiento preservador.

Su frecuencia varía en la literatura mundial entre 4% y 20% a los diez años (45,129), con un período de aparición de dos a tres años después del tratamiento. La mayoría de ellas aparece en las vecindades del tumor primario, y en ocasiones en otro cuadrante de la misma mama, pudiendo pensarse que se trata de un nuevo tumor primario.

En ocasiones, la aparición de una recidiva local anuncia o se acompaña de un proceso de diseminación a distancia, lo cual impone la práctica de un cuidadoso estudio de extensión ante la sospecha de las mismas. Este hecho es más frecuente después de las mastectomías radicales que luego del tratamiento preservador.

El índice total de recidivas locales observado en nuestra serie (9,8%) es comparable con los citados en distintas publicaciones, al igual que el promedio de aparición de las mismas (34 meses). La totalidad de ellas aparecieron en el mismo cuadrante donde estuvo el tumor primario. Seis de ellas se acompañaron de metástasis a distancia comprobadas por estudios de extensión. En un caso esto ocurrió doce meses después del diagnóstico de la recidiva.

Entre los múltiples factores que se incriminan como predisponentes a la aparición de recidivas locales están aquellos relacionados con la técnica del tratamiento y otros con las características biológicas de la enfermedad (130).

Entre los primeros se señalan la existencia o no de márgenes libres de enfermedad obtenidos por la cirugía (131-133). Según las estadísticas, los casos con márgenes positivos o cercanos presentan una tasa de recidiva entre el 2% y 23%; en cambio, si los márgenes están libres a 1 cm o más, el porcentaje de recidivas locales cae entre 2% y 7% (ver Cuadro 3).

Cuadro 3

#### Márgenes microscópicos y recidiva local

| Estudio | Rec. Local   |              |
|---------|--------------|--------------|
|         | Márgenes (+) | Márgenes (-) |
| Solin   | 2%           | 7%           |
| Schnitt | 9%           | 2%           |
| Anscher | 10%          | 2%           |
| Clarke  | 10%          | 5%           |
| Gage    | 16%          | 2%           |
| Borgen  | 16%          | 2%           |
| Spivack | 18%          | 4%           |
| Kurtz   | 23%          | 6%           |

Fuente: Connolly JL, Schnitt SJ. Risk factors for local recurrence in patients with invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. Long Course Breast Pathology U.S.A and Canadian Academy of Pathology, D Page and FA Tavassoli, Directors. Orlando FL. March 1997. (No publicado).

Otro de los factores en el tratamiento que influye en la aparición de recidivas es el uso o no de radioterapia adyuvante, hecho bien señalado en los estudios prospectivos de Fisher y col. (134,135), Veronesi (27) y otros autores (136,137) quienes señalan que las tasas de recidivas en pacientes no irradiados alcanzan entre 25% a 43%, cifra que guarda relación con el tamaño de la lesión inicial.

La quimioterapia adyuvante parece no influir mayormente en la prevención de recidivas locales, por lo cual no se acepta como sustituto de la radioterapia. El uso de terapia con antiestrógenos administrado por lo menos durante 5 años ha demostrado la disminución de las recidivas locales y de nuevos primarios, especialmente en pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales positivos (72).

En todos nuestros casos obtuvimos márgenes libres comprobados histológicamente, todos fueron sometidos a tratamiento radiante a dosis adecuadas, incluido un campo de refuerzo al lecho tumoral; y en los pacientes con receptores de estrógenos positivos se recomendó tamoxifén a dosis de 20 mg/día por un período no menor de 5 años.

Entre los factores propios del tumor se señalan la existencia de más de un primario próximo a la lesión principal con un rango de recidivas entre 16% y 35% (83-85). El tamaño de la lesión es un factor

predisponente importante, porque ha sido demostrado que la multifocalidad peritumoral está en relación directa con el mismo.

Las recidivas locales según numerosos autores son más frecuentes en mujeres menores de 40 años con cifras que van de 20% a 35% (95,131,138). Los ganglios axilares positivos, así como otros factores ya de tipo histológico como alto grado nuclear, alto grado histológico, invasión linfovascular, predisponen no sólo a la recidiva local, sino a la aparición de metástasis a distancia (139).

El Grupo de Radioterapia de la Universidad de Boston (140,141) ha señalado que la existencia de un componente de carcinoma intraductal extenso, mayor del 25% en el área del carcinoma infiltrante influye en una mayor frecuencia de recidivas locales. Esto podría sospecharse mediante mamografías magnificadas, y se presenta más frecuentemente en mujeres jóvenes premenopáusicas, lo cual explicaría las cifras más altas de recidivas locales observadas en este grupo de pacientes (95). El componente intraductal extenso es todavía motivo de controversias puesto que su interpretación varía según el criterio del observador. En estudios recientes tiende a asignársele una importancia cada vez mayor, estimándose entre 11% a 50% de recidivas locales en caso de estar presente, y disminuye entre 3% a 25% cuando es negativo (ver Cuadro 4). La existencia de un componente intraductal extenso exigiría mayores márgenes quirúrgicos, dosis de radiaciones más alta y seguimiento más estrecho.

Cuadro 4

CIDE\* y recidiva local en tratamiento preservador

| Estudio         | Nº  | CIDE + | CIDE - |
|-----------------|-----|--------|--------|
| Edimburgo       | 236 | 11%    | 3%     |
| Marsella        | 496 | 18%    | 8%     |
| Univ. Pittsburg | 275 | 22%    | 4%     |
| Curie           | 434 | 23%    | 5%     |
| JCRT            | 584 | 24%    | 6%     |
| Milan           | 345 | 28%    | 10%    |
| Nottingham      | 263 | 50%    | 25%    |

Fuente: Connoly JL, Schnitt SJ. Risk factors for local recurrence in patients with invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. Long Course Breast Pathology U.S.A and Canadian Academy of Pathology. D Page and FA Tavassoli, Directors. Orlando FL. March, 1997 (No publicado).

\*: Componente intraductal extenso (> 25%).

El tamaño promedio del tumor en nuestros casos donde se presentaron recidivas locales fue de 2,4 cm (rango 0,9-6 cm). Predominaron en los estadios más avanzados, y en tumores más indiferenciados. En 6 pacientes (60%) los ganglios axilares fueron negativos. Sólo una de nuestras pacientes era menor de 40 años. Los receptores estrogénicos fueron positivos en 5 de estas pacientes, quienes presentaron recidiva aun recibiendo terapia con tamoxifén. Factores histológicos de riesgo tales como el componente intraductal extenso y otros no fueron señalados uniformemente en nuestros casos.

El tratamiento de la recidiva local después del tratamiento preservador, es usualmente una mastectomía total simple, llamada de rescate. Algunos señalan que el significado pronóstico de estas recidivas es mejor que las que se presentan después de las mastectomías radicales modificadas, las cifras de sobrevida son iguales o mayores del 60% con la mastectomía de "rescate" (129,130,143,144). Desde hace algunos años un grupo cooperativo europeo encabezado por Kurtz y col. (142,145) señala la posibilidad de extirpación local de las recidivas cuando éstas son pequeñas, menores de 1 cm, con intervalo libre de enfermedad prolongado y márgenes negativos a la resección. Para 1990, estos autores señalan que al 78% de 50 pacientes se les logró conservar la mama después de una recidiva local pequeña.

En cinco (4,9%) de nuestros casos con recidivas locales sin evidencia de metástasis, practicamos mastectomía total simple de "rescate". Una de ellas presentó metástasis diseminadas al año siguiente. Cuatro están sin evidencia de enfermedad hasta la presente, y dos de ellas se sometieron a tratamiento adicional con quimioterapia. Las pacientes con recidivas locales y metástasis a distancia concomitantes (5 casos) recibieron tratamientos adyuvantes paliativos. En dos de éstas la recidiva fue difusa y masiva; simuló un carcinoma inflamatorio, hecho ya reportado en algunos casos de la literatura (146).

### Sobrevida

Nuestra sobrevida global con el tratamiento preservador, con un promedio de seguimiento de 51 meses (rango 2-175), ha sido calculada, por el método actuarial, en 83% a los cinco años y 70% a los diez años. Cifras muy comparables a las señaladas en la literatura mundial en series históricas internacionales y nacionales (147-150) (ver Cuadros 1 y 2).

Al considerar la sobrevida por estadios podemos apreciar que disminuyó significativamente en la medida en que éste fue más avanzado (ver Figura 5). Igual ocurrió en cuanto al tamaño del tumor primario (ver Figura 6).

La positividad de los ganglios axilares es el factor independiente de pronóstico de sobrevida más importante en el cáncer de mama. Pudimos observar una disminución importante de las cifras de sobrevida en aquellas pacientes con ganglios positivos (ver Figura 7). Este hecho junto con lo señalado acerca del estadio de la enfermedad y el tamaño del tumor concuerdan uniformemente con lo señalado en la literatura sobre el tema.

En nuestro estudio no pudimos establecer una relación entre la sobrevida, el número de ganglios positivos y si se trataba de micro o macrometástasis. Este factor ha sido señalado como de importancia pronóstica y de predicción del tipo de terapia adyuvante a aplicar en estas pacientes (50).

En nuestra serie la sobrevida entre las pacientes pre y posmenopáusicas no fue estadísticamente significativa. Este hecho es señalado en otras publicaciones. Es importante recordar que el pronóstico del carcinoma de la mama es considerado peor en las mujeres jóvenes (91,92,94-96). Entre nuestras 7 pacientes menores de 35 años, tres han muerto por metástasis a distancia, 57% presentaba ganglios axilares positivos al momento del diagnóstico y el 71% tuvo receptores estrogénicos negativos. Todos estos son considerados factores de peor pronóstico.

En cuanto a la relación entre receptores estrogénicos y sobrevida, encontramos que el 89% de las pacientes con receptores positivos sobrevivieron 5 años, cifra que disminuye a 62% cuando los receptores fueron negativos, hecho éste también señalado en numerosas estadísticas. Aun cuando hoy en día se consideran los receptores hormonales como factores de predicción para el tratamiento con antiestrógeno y no de sobrevida. Si los receptores estrogénicos y de progesterona son fuertemente positivos se señalan mejores sobrevidas en conjunción con otros factores de riesgo favorables (72).

Entre los carcinomas infiltrantes la variedad histológica no influyó en las cifras de sobrevida.

Otros factores histológicos de riesgo tales como: grado nuclear, índice mitótico, grado histológico, invasión vascular y linfática, etc., no fueron señalados uniformemente en todos los casos, expli-

cable por el largo período de tiempo que abarca el estudio, aun cuando sí han sido reportados durante los últimos años. Esto no nos permite sacar conclusiones con respecto al impacto de ellos en la sobrevida de nuestros pacientes, sobre todo en aquellos que tenían ganglios negativos. La importancia de estos factores histológicos es motivo de polémica y numerosos estudios.

De manera similar, otros factores pronósticos de significación no claramente demostrada, tales como índice de proliferación, ploidia, fase S, catepsina D, índice de timidina, factor de crecimiento epidérmico, y oncogenes, no son fáciles de obtener en nuestro medio y han sido determinados sólo en algunos casos.

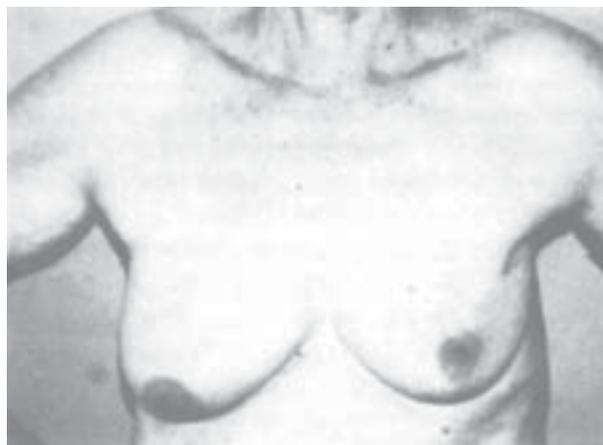
### Resultados cosméticos

El tratamiento preservador del cáncer de la mama persigue un doble objetivo: el control local y a distancia de la enfermedad con el mejor resultado cosmético para las pacientes (151-153).

Existen numerosos factores que influyen en los resultados cosméticos. Entre los más importantes se han encontrado el tamaño y ubicación del tumor en la mama, la relación tumor-mama, la magnitud de los márgenes libres necesarios, el tipo de cicatrización de la paciente y las incisiones utilizadas. Otros factores que influyen en los resultados cosméticos son los efectos del tratamiento radiante: la tolerancia de la piel, el tipo de fuente y las dosis recibidas, así como el empleo o no del campo de refuerzo. Como consecuencias de ella se señalan el edema de la mama y de la piel, así como la fibrosis a veces retráctil de los tejidos.

Nos ha resultado muy difícil evaluar en porcentajes globales los resultados cosméticos del tratamiento preservador como ha sido señalado en otros estudios (50).

En los estadios I cuando coinciden varios factores favorables tales como un tumor pequeño, de ubicación profunda y periférica, en una mama de mediano tamaño, con márgenes libres no mayores de 1 cm, y mediante una incisión arciforme para la mastectomía y otra para la disección axilar, usualmente los resultados cosméticos son excelentes en mujeres de buena cicatrización (Ver Figuras 8, 9, 10 y 11). En cambios en estadios más avanzados con tumores de mayor tamaño y en donde no coinciden factores favorables los resultados cosméticos son menos satisfactorios.



En tumores de ubicación centromamaria donde es necesario sacrificar el complejo areola-pezones, se impone la reconstrucción areolo-mamilar de preferencia por un cirujano plástico. Si es necesario

sacrificar un segmento importante de la glándula es difícil conservar el contorno o evitar la depresión de la piel y los resultados cosméticos no son del todo satisfactorios.

El uso de incisiones radiales en los cuadrantes superiores produce desviaciones de la areola y el pezón, en especial, en la incisión radial única en la cuadrantectomía súpero-externa y disección axilar, recomendada hace algunos años por Veronesi y col. (25). En estos casos nos hemos esmerado en ubicar esta incisión lo más abajo posible del borde lateral del músculo pectoral mayor, así obtenemos un mejor resultado estético (ver Figura 4).

La belleza de la glándula mamaria es un complejo equilibrio entre la forma, el contorno y la simetría. A veces no es naturalmente perfecta, pero sí es fácilmente vulnerada por los tratamientos.

La aceptación de los resultados cosméticos está muy influida por factores subjetivos que tienen que ver con las expectativas creadas, la autoestima de las pacientes, y el apoyo psicológico de su entorno íntimo.

Las mujeres conscientes de haber padecido cáncer de la mama son, en nuestra experiencia, más conformes con los resultados obtenidos por el tratamiento preservador que aquellas en quienes se realiza cirugía por razones meramente estéticas. Sin embargo, nuestra obligación es ofrecerles los mejores resultados sin escudarnos en la gravedad de la afección neoplásica.

Como conclusión podemos afirmar que:

El tratamiento preservador en cáncer mamario es eminentemente selectivo, multidisciplinario y complejo y debe quedar en manos de equipos médicos

bien estructurados y familiarizados con esta enfermedad y sus graves consecuencias.

Este tratamiento preservador debe ser realizado de acuerdo a protocolos que incluyan cirugía, radioterapia y quimio-hormonoterapia de ser necesario. Cualquier variación debe estar respaldada por una sólida experiencia clínica.

Debe ser llevado a cabo en centros donde estos recursos estén disponibles, y con seguimiento adecuado de las pacientes.

El tratamiento preservador del cáncer de la mama constituye actualmente la alternativa terapéutica más aceptada en las etapas precoces de la enfermedad (estadios I y II).

Su aplicación en los carcinomas *in situ* está plenamente justificada, siempre y cuando se cumplan los criterios de selección, y hoy en día, es motivo de controversias. De igual manera, la preservación mamaria en los tumores localmente avanzados es factible en los casos que respondan al tratamiento con quimioterapia primaria y se considera todavía en etapa clínica experimental.

Debe estimularse la práctica continua en el país de estudios sobre la biología tumoral, factores de riesgo y de predicción, que nos permitan seleccionar los pacientes para recibir la terapia sistémica más adecuada a cada caso.

## REFERENCIAS

1. Vera A, Vera R, Urdaneta N. Tratamiento preservador del cáncer mamario precoz. Análisis de los primeros 100 casos. Caracas: Ediciones Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico UCV; 1988.
2. Patey DH, Dryson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13.
3. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: why not? *Am J Surg* 1970;119(5):506-509.
4. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121(6):1221-1230.
5. Keynes G. The treatment of primary carcinoma of the breast with radium. *Acta Radiol* 1929;10:393-402.
6. Baclesse F. Roentgen therapy as the sole method of treatment for the cancer of the breast. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1949;62:311-319.
7. Fletcher G. History of irradiation in the primary management of apparently regionally confined breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:2133-2142.
8. Mustakallio S. Treatment of breast cancer by tumor extirpation and roentgen therapy instead of radical operation. *J Fac Radiologists* 1954;16:23-26.
9. Mustakallio S. Conservative treatment of breast cancer: review of 25 years follow-up. *Clin Radiol* 1972;23:110-116.
10. Calle R, Pillierou IP, Schlienger P, Vilcoq JR. Conservative management of operable breast cancer. Ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1978;42(2):2045-2053.
11. Amalric R, Santamaria F, Robert F, Seigle J, Altschuler C, Kurtz JM, et al. Radiation therapy with and without primary limited surgery for operable breast cancer: a 20 years experience at the Marseilles Cancer Institute. *Cancer* 1982;49(1):30-34.
12. Peters V. Wedge resection with and without radiation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1977;217:1151-1153.
13. Prosnitz L, Goldenberg I. Radiation therapy as primary treatment for early stage carcinoma of the breast. *Cancer* 1975;35:1587-1596.
14. Porrit A. Early carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1964;51:214-216.
15. Hayward JL. The Guy's trial of treatment of "early" breast cancer. *World J Surg* 1977;1:314-316.
16. Noft B, Pajak T, Solin L, Goodman RL. Excisional biopsy, axillary node dissection and definitive radiotherapy for stages I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(3):479-483.
17. Dubois J, Saumon-Reme M, Gary-Bobo J, et al. Tumorectomy and radiation therapy in early breast cancer: a report on 392 patients. *Radiology* 1987;175:867-871.
18. Foster R. Surgery and radiotherapy for primary breast cancer what we have learned from the controlled clinical trials. *Surg Clin Nort Am* 1984;64:1125-1144.
19. Harris J, Hellman S, Kinne D. Special report limited surgery and radiotherapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 1985;313:1365-1368.
20. Hellman Harris J, Levene M. Radiation therapy of early carcinoma of the breast without mastectomy. *Cancer* 1980;46:988-994.
21. Singletary S, McNeese M. Segmental mastectomy and irradiation in the treatment of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1988;11(6):679-683.
22. Montague E, Gutierrez A, Barker J, Tapley ND, Fletcher GH. Conservation surgery and irradiation for the treatment of favorable breast cancer. *Cancer* 1979;43(3):1058-1061.

23. Montague E, Ames F, Schell S. Conservation surgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of clinically favorable breast cancer. *Cancer* 1984;54:2668-2672.
24. Ravelo-Celis JA. Cáncer de la mama: tratamiento quirúrgico. En: Vera R, Palacios LE, Urdaneta N, editores. *Cáncer al día*. 2ª edición. Caracas: Sociedad de Amigos del Instituto Oncológico Luis Razetti; 1982.p.423-445.
25. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, 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(1):6-11.
26. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long term results. *Eur J Clin Oncol* 1986;22(9):1085-1089.
27. Veronesi U, Salvadori B, Luni A. Conservative treatment of early breast cancer: long term results of 1 232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990;211:250-259.
28. Sarrazin D, Le M, Rovesse J, Contesso G, Petit J, Lacour J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less: the experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984;53(5):1209-1213.
29. Sarrazin D, Le M, Arriagada R. Ten year results of a randomized trial comparing a conservative treatment in early breast cancer. *Radioter Oncol* 1989;14:177-184.
30. Fisher B, Bauer M, Margoles R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with and without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:666-673.
31. Fisher B, Wolmark N. Limited surgical management for primary breast cancer: a comentary on the NSABP reports. *World J Surg* 1985;9:682-691.
32. Fisher B, Wolmark N, Fisher E. Mastectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological and radiation consideration. *World J Surg* 1985;9:692-738.
33. Lichter A, Lippman ME, Danforth DN. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992;10:976-983.
34. Van Dongen JA, Baterlink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F. Randomized clinical trial to asses the value of breast conserving therapy in stage I and II breast. *Cancer EORTC 10801 trial*. *J Natl Cancer Inst* 1992;(11):15-18.
35. Blincher-Toft M, Rose C, Andersen A, Overgaard M, Axelsson C, Andersen K, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life -table analysis: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1992;(11):19-25.
36. Borgen P, Moore M, Simkovich A, Petrek J. Breast conservation therapy for invasive carcinoma of the breast. *Curr Probl Surg* 1995;32(3):191-248.
37. NIH Consensus Development Conference on the Treatment of early-stage breast cancer. Bethesda, Maryland, June 18-21, 1990. *J Natl Cancer Inst* 1992;11:1-187.
38. NIH Consensus Conference. Early stage breast cancer *JAMA* 1991;265(3):391-395.
39. Winchester D, Menk H, Winchester D. The National Cancer Data Base Report on the results of a large nonrandomized comparison of breast preservation and modified radical mastectomy. *Cancer* 1997;80:162-167.
40. Gutiérrez E. Cáncer de la mama. Radioterapia [Tesis Doctoral]. Caracas: UCV; 1971.
41. Urdaneta A, Gutiérrez E, Trivella M. Mastectomía parcial y radioterapia como tratamiento del cáncer mamario precoz. *Salus Militiae* 1985;10:19-25.
42. Gutiérrez E, Vera A, Turbay N, Urdaneta M, Vera R. Tratamiento preservador del cáncer mamario. Análisis de las recidivas loco-regionales. En: Hernández G, editor. *Avances en Mastología*. Chile: Editora Universitaria; 1992.p.219-224.
43. Briceño W, Maccarone B, Vera A. El tratamiento preservador del cáncer mamario. Primera comunicación. *Acta Oncol Venez* 1988;21(2):94-105.
44. Contreras A, Nastasi A, Tejada A. Cirugía conservadora en el cáncer de la mama: experiencia en el Hospital Oncológico Padre Machado. *Rev Venez Oncol* 1993;5:139-144.
45. Pacheco Soler C, Tejada A, Barrios G. Tratamiento conservador del cáncer de la mama. Informe final: recurrencias locorregionales. *Rev Venez Oncol* 1997;9(2):41-52.
46. Rebolledo M. Tratamiento del carcinoma mamario precoz, una revisión del tema. En: Hernández G, editor. *Avances en mastología*. 2ª edición. Caracas: Cromotip; 1996.p.356-372.
47. Rebolledo M. Tratamiento del carcinoma mamario precoz: experiencia del Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario de Caracas. 1981-1995. [Trabajo de ascenso a Profesor Agregado en la Cátedra de

- Radioterapia y Medicina Nuclear]. Caracas: UCV 1996.
48. Hernández-Muñoz G. Tratamiento quirúrgico del cáncer mamario. En: Hernández G, editor. Avances en mastología. Chile: Editora Universitaria; 1992.p.195-207.
  49. Hernández-Muñoz G, Vallenilla A, Longobardi I, Hurtado O, Magnelli A. Tratamiento preservador del cáncer de mama. Experiencia de la Unidad de Mastología del CCMLA. En: Hernández G, editor. Avances en mastología. Chile: Editorial Universitaria; 1992.p.225-236.
  50. Hernández-Muñoz G, Vallenilla A, Bracho J, Magnelli A, Hurtado O. Tratamiento preservador del cáncer de la mama precoz. En: Hernández G, editor. Avances en mastología. 2ª edición. Caracas: Cromotip; 1996.p.374-381.
  51. Gallager S, Martin J. Early phases in the development of breast cancer. *Cancer* 1969;24(6):1170-1178.
  52. Qualheim RE, Gall EA. Breast cancer with multiples sites of origin. *Cancer* 1957;10:460-468.
  53. Rosen P, Fracchia A, Urban JA, Schottenfeld D, Robbins GF. "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 1975;35(3):739-747.
  54. Holland R, Veling SHJ, Maravunac M. Histologic multifocality of Tis, T1 or T2 breast carcinomas. *Cancer* 1985;56:979-990.
  55. Gump FE, Habib DV, Logerfo P. The extent and distribution of cancer in breasts with palpable primary tumors. *Ann Surg* 1986;4:384-390.
  56. Solin LJ, Fowble B, Martz K. Results of re-excisional biopsy of the primary tumor in preparation for definitive irradiation of patients with early stages breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(6):1215-1220.
  57. Umpleby HC, Herbert A, Royle G. Wide excision of the primary breast cancer: the incidence of residual carcinoma at the site of excision. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70:246-248.
  58. Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP. Incidence of gross and microscopic carcinoma in the specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg* 1993;218:729-734.
  59. Bonadonna G, Valagussa P, Tancini G. Current status of Milan adjuvant chemotherapy trials for node-positive and node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986;1:45-49.
  60. Fisher B, Slack N, Ketrych D, Wolmark N. Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140(4):528-534.
  61. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: part I. *Lancet* 1992;339:1-15.
  62. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy, part II. *Lancet* 1992;339:71-85.
  63. Fisher B, Constantino J, Redmon C, Dimitrov N, Bowman D, Legault-Poisson S, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumor. *N Engl J Med* 1989;320(8):479-484.
  64. Fisher B, Redmond C, Constantino J, Dimitrov N, Bowman D, Legault-Poisson S, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen receptor-negative tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):473-478.
  65. Mansour EG, Gray R, Shatila A, Osborne C, Tormey D, Gildrist K, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high risk node negative breast cancer a intergroup study. *N Engl J Med* 1989;320(8):485-490.
  66. Rosner D, Lanne WW. Predicting recurrence in axillary node-negative patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25(2):127-139.
  67. Clark GM. The role of prognostic indicators in node negative breast cancer: ASCO Annual Meeting, 30<sup>th</sup> Dallas: Educational book; 1994.p.15-17.
  68. Buzdar A, Hortobagay G. Recent developments and new directions in adjuvant for breast cancer. *Cancer Bull* 1993;45(6):523-527.
  69. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:1756-1776.
  70. Goldhirsch A, Wood W, Jorg Senn H. Meeting Highlights: Internacional Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer: commentary. *J Natl Can Inst* 1995;19:1441-1445.
  71. Musé I, Sabini G, Viola A. Tratamientos adyuvantes sistémicos en el cáncer de la mama sin compromiso metastásico de los ganglios axilares. En: Hernández G, editor. Avances en mastología. Caracas: Cromotip; 1996.p.451-459.
  72. Pastrán CZ. Manejo hormonal del cáncer de la mama. En: Hernández G, editor. Avances en mastología. Caracas: Cromotip Edit; 1996.p.460-486.
  73. Cymbersknoh M, Schejtman D. Radiología y ultrasonido en el seguimiento de pacientes con cirugía conservadora. En: Hernández G, editor. Avances en mastología.

- Caracas: Cromotip; 1996.p.382-398.
74. Sadowsky NL, Semine A, Harris JR. Breast imaging: A critical of breast conserving treatment. *Cancer* 1990;65(9 Suppl):2113-2118.
  75. Dershaw DD. Mammography in patients with breast conservation (lumpectomy with and without radiation). *Am J Roentgenol* 1995;165(6):1549-1550.
  76. Azavedo E, Svane G, Auer G. Stereotactic fine needle biopsy in 2 594 mammographically detected nonpalpable lesions. *Lancet* 1989;1(8646):1033-1036.
  77. Ciatto S, Del Turco MR, Bravetti P. Nonpalpable breast lesions: stereotactic fine needle aspiration cytology. *Radiology* 1989;173:57-59.
  78. Layfield LJ, Parkinson B, Wong J. Mammographically guided fine needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions. Can it replace open biopsy? *Cancer* 1991;68(9):2007-2011.
  79. Berstein JR. Role of stereotactic breast biopsy. *Semin Surg Oncol* 1996;12:290-299.
  80. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large core biopsy. *Radiology* 1991;180(2):403-407.
  81. Pisano E, Fajardo L, Tsimikas J. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial. The Radiologic Diagnostic Oncology Group Study. *Cancer* 1998;82(4):679-688.
  82. Haffty BG, Fisher D, Rose M. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautions interpretation of the data. *J Clin Oncol* 1991;9:997-1003.
  83. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):11-16.
  84. Doherty MA, Rodger A, Langlands AO. Multiple primary tumors in patients treated with radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 1993; 26:125-131.
  85. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y. Why are local recurrences after breast conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990;8(4):591-598.
  86. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):518-527.
  87. Surbone A, Petrek JA. Childbearing issues in breast carcinoma survivors. *Cancer* 1997;79(7):1271-1278.
  88. Fleck R, McNeese MD, Ellerbroek NA, Hunter TA, Holmes FA. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(4):829-833.
  89. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ. The conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80(7):1065-1072.
  90. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe M, Fontaine F, Travagli J, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(1):137-145.
  91. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12(4):653-660.
  92. Eberlein TJ, Connolly JL, Schnitt SJ. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. *Arch Surg* 1990;125(6):771-775.
  93. Osteen RT, Connolly JL, Recht A. Identification of patients at high risk for local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for stage I or II breast cancer. *Arch Surg* 1987;122:1248-1252.
  94. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Rose MA, Love S, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(1):3-10.
  95. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Bradome H, Ayme Y, Bressac C, et al. Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(2):271-276.
  96. Solin LJ, Fowble B, Schultz DJ. Age as a prognostic factor for patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):373-381.
  97. Paredes R, Hernández JE, Hernández G. *Carcinoma in situ*. En: Hernández G, editor. *Avances en mastología*. Caracas: Cromotip; 1996.p.317-327.
  98. Fryberg E, Bland KI. In situ breast carcinoma. *Adv Surg* 1993;26:29-72.
  99. De Vita V. Cancer of the breast: in situ carcinoma. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editores. *Cancer principles and practice of oncology*. 4ª edición. Filadelfia; J.B Lippincott Co.; 1993.p.1297-1301.
  100. Morrow M. The natural history of ductal carcinoma in situ. Implication for clinical decision making. *Cancer* 1995;76(7):1113-1115.
  101. Holland P, Brundred N. The management of ductal carcinoma in situ. *The Breast* 1994;3:1-2.
  102. Solin L, Yeh I, Kurtz J, Fourquet A, Recht A, Kuske R, et al. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma)

- of the breast treated with conserving surgery and definitive irradiation. *Cancer* 1993;71(8):2532-2542.
103. Holland R, Peterse JL. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new clasification. *Semin Diagn Pathol* 1994;11(3):167-180.
  104. Silverstein M, Gierson E, Colburn W, Cope LM, Furmanski M, Senofsky GM, et al. Can intraductal carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 1994;73(12):2985-2989.
  105. Recht A, Van Dongen JA, Fentiman IS. Third meeting of the ductal carcinoma in situ working party of the EORTC (Fundacione cini Isola S Giorgia. Venezia, February 1994): conference report. *Eur J Cancer* 1994;30A(12):1895-1901.
  106. Fisher R, Costantino J, Redmon C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328(22):1581-1586.
  107. Silverstein M, Lagios MD, Craig PH, Waisman J, Lewinsky B, Colburn W. A pronostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(1):2267-2274.
  108. Lagios MD, Richards VE, Rose MR, Yee E. Segmental mastectomy without radiotherapy short-term follow-up. *Cancer* 1983;52(11):2173-2179.
  109. Silverstein M, Gierson ED, Waisman J, Senofsky GM, Colburn W, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994;73(3):664-667.
  110. Morton DL, Wen Dr, Wong JH, Economou J, Cagle L, Storm F, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-399.
  111. Giuliano AE, Dale PS, Turner R, Morton D, Evans S, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222(3):394-401.
  112. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinical negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864-1867.
  113. Offodile R, Hoh C, Barsky S, Nelson S, Elashoff R, Eilberg F, et al. Minimal invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998;82(9):1704-1708.
  114. Cox C, Pendas J, Cox J. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patient with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-653.
  115. Morrow M. Axillary dissection: when and how radical? *Semin Surg Oncol* 1996;12:321-327.
  116. Mustafa IA, Bland KI. Indications for axillary dissection in T1 breast cancer. *Surgical Oncology Forum. Ann Surg Oncol* 1998;5(1):4-8.
  117. Valero V, Buzdar A, Hortobagyi G. Locally advanced breast cancer. *The Oncologist* 1996;1:8-17.
  118. China-A-Loy M, Trujillo A, Beteta O, et al. El análisis a los 7 años de un protocolo prospectivo diseñado para demostrar la factibilidad de conservación de la mama en tumores mayores de cuatro centímetros utilizando quimioterapia neo-adyuvante. *Rev Venez Oncol* 1992;4(3):89-92.
  119. Pérez-Torrealba JR. Cáncer de mama localmente avanzado. En: Hernández G, editor. *Avances en mastología. 2ª edición. Caracas: Cromotip: 1996.p.487-492.*
  120. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994;74(1Suppl):416-423.
  121. Ragaz JB, Baird R, Rebbeck P, Coldman A, Goldie J. Neoadyuvant (preoperative) chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 1985;56:719-724.
  122. De Lena M, Varini M, Zucali R, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer: results of chemotherapy- radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981;4(3):229-236.
  123. Lippman ME, Sorace RA, Bagley CS. Treatment of locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radiation therapy with or without debulking surgery. *Natl Cancer Inst Monog* 1986;1:153-159.
  124. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1994;30(6):645-652.
  125. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992;69(11):2849-2852.
  126. Mauriac M, Durand M, Avril A. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operative tumors larger than 3 centimeters: Results of a randomized trial in a single center. *Ann Oncol* 1991;2(5):347-354.
  127. Bonadona G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(19):1539-1545.
  128. Borgen P. Management of locally advanced breast

- cancer. *World J Surg* 1994;18:81-86.
129. Bethke KP. Breast conservation: predictors and treatment of local recurrence. *Semin Surg Oncol* 1996;12:332-338.
  130. Balch C, Singletary E, Bland K. Clinical decision-making in early breast cancer. *Ann Surg* 1993;217:207-224.
  131. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and post menopausal patients with ductal cancer treated by conservation therapy. *Cancer* 1990;65:1867-1878.
  132. Solin LJ, Fowble B, Martz K, Pajak TF, Goodman R. Results of re-excisional biopsy of the primary tumor in preparation for definitive irradiation with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(5):721-725.
  133. Schnitt-Ullrich R, Wagner DE, Terulla O. Tumor margin assesment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early estage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:733-738.
  134. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerman L, et al. Eight- year results of a randomized clinical trial compararing total mastectomy and lumpectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320(13):822-828.
  135. Fisher B, Anderson S, Fisher ER. Significance of ipsilateral tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991;338(8763):327-331.
  136. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN. Randomized clinical trial to asses the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(9):683-689.
  137. Kantarowitz DA, Poulter CA, Rubin P. Treatment of breast cancer with segmental mastectomy alone or segmental mastectomy plus radiation. *Radiother Oncol* 1989;15(2):141-150.
  138. Stotter AT, Mc Neese MD, Ames FC. Predicting the rate and extent of locoregional failures after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1989;64(6):2217-2225.
  139. Lindley R, Bulman A, Parsons P, Philips R, Henry K, Ellis N. 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(1):13-20.
  140. Boyages J, Recht A, Connolly JL, Schnitt S, Gelman R, Kooy H, et al. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1990;19(1):29-41.
  141. Eberlein TJ, Conolly JL, Schnitt SJ, Recht A, Osteen R, Harris JR, et al. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy: the influence of tumor size. *Arch Surg* 1990;125(6):771-775.
  142. Kurtz JM, Spitalier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, et al. The prognosis and significance of late local recurrence after breast-preserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(1):87-93.
  143. Osborne MP, Borgen PI, Wong GY. Salvage mastectomy for local and regional recurrence after breast-conserving operation and radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174(3):189-194
  144. Osborne PM, Simmons RM. Salvage surgery for recurrence after breast conservation. *Word J Surg* 1994;18(1):93-97.
  145. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier J. Results of wide excision for mammary recurrence after breast-conserving therapy. *Cancer* 1988;61(10):1969-1972.
  146. Barr LC, Brunt AM, Goodman AG. Uncontrolled local recurrence after treatment of breast cancer with breast conservation. *Cancer* 1989;64(4):1203-1207.
  147. Fisher B, Wolmark N. Conservative surgery: the american experience. *Semin Oncol* 1986;13(4):425-433.
  148. Haffty B, Goldberg N, Rose M. Conservative surgery with radiation therapy in clinical stage I and II breast cancer: results of a 20 year experience. *Arch Surg* 1989;12(11):1266-1270.
  149. Harris J, Hellman S, Kinne D. Limited surgery and radiotherapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 313(21):1365-1368.
  150. Nemoto T, Vana J, Bedwani R. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45(12):2917-2924.
  151. Wazer D, Dipetrillo T, Schmidt-Ulricht R. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10(3):349-351.
  152. Olivotto J, Rose M, Osteen R. Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analisis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:747-753.
  153. Tsouskas L, Fentilman I. Breast compliance: a new method for evaluation of cosmetic outcome after conservative treatment of early breast cancer. *Breast Cancer Cancer Res Treat* 1990;15(3):185-190.