

FACTORES DE PREDICCIÓN DE CARCINOMA RESIDUAL EN REOPERACIONES MAMARIAS POR MÁRGENES POSITIVOS

Centro Mamario, Hospital Universitario Austral

Montoya Diana,* Elias Andrea Silvina,* Mosto Julián,** Schejtman Darío,***
Beccar Varela Eduardo,* Paleta Claudio,**** Mc Lean Leonardo H,*
Sanguinetti Marta,*** Bastacini Vanina,*** Nasute Paola,*** Benedek Elide,***
Varela Mónica,**** Chiozza Jorge,***** Mc Lean Ignacio *

RESUMEN

Introducción

La cirugía conservadora de la mama junto con la radioterapia es el tratamiento estándar del carcinoma mamario en estadios iniciales. El estado de los márgenes tiene una relación directa con las recidivas locales y la presencia de márgenes positivos o cercanos implica la necesidad de una cirugía adicional. Los rangos de enfermedad residual hallada en especímenes de segundas cirugías son altamente variables, al igual que los factores anatomopatológicos relacionados.

Objetivos

Evaluar el número de cirugías adicionales necesarias por márgenes positivos o insuficientes en las pacientes operadas en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral (HUA). Identificar el porcentaje de enfermedad residual y factores relacionados con el mismo.

Material y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 659 pacientes con cuadrantectomía o biopsia radioquirúrgica (BRQ) por carcinoma mamario en el HUA entre diciembre del 2000 y diciembre del 2012. Las variables consideradas fueron: edad, tipo de cirugía realizada, tipo de margen comprometido, tamaño tumoral, grado histológico, componente intraductal extenso (CIE) y perfil inmunohistoquímico, y su relación con la presencia de enfermedad residual.

Resultados

Se identificaron 68 pacientes (10%) reoperadas por márgenes positivos (75%) o cercanos (25%).

La enfermedad residual fue hallada en el 68% de los casos. Con rangos similares entre márgenes comprometidos (66%) o insuficientes (70%).

En el análisis bivariado la única variable que se mostró significativa fue el tamaño tumoral >3 cm [χ^2 de Pearson (1) = 6,7194; p=0,0095; RR: 1,56 (IC 95%:

* Servicio de Mastología, Hospital Universitario Austral.
** Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Austral.
*** Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Universitario Austral.
**** Servicio de Oncología Clínica, Hospital Universitario Austral.
***** Servicio de Radioterapia, Hospital Universitario Austral.
Correo electrónico para la Dra. Diana Montoya: montoya.di@gmail.com

1,09-2,21) con una interacción entre edad y tamaño tumoral significativa: χ^2 de Pearson (1): 3,8984; $p=0,0483$; RR: 1,56 (IC 95%: 1,09-2,21)].

Conclusiones

La necesidad de una segunda cirugía por margen comprometido o insuficiente es una eventualidad poco frecuente con rangos variables de identificación de restos tumorales. Algunos factores anatomopatológicos pueden predecir la persistencia de enfermedad residual, siendo en nuestra serie el tamaño tumoral >3 cm la variable identificada como predicción independiente.

Palabras clave

Cáncer de mama. Márgenes positivos. Reescisión. Cáncer residual.

SUMMARY

Introduction

Conservative breast surgery and radiotherapy are the standard treatment in the first stages of breast carcinoma. The state of the sample's margins is directly related to local relapse and the presence of positive or close margins indicates the need of additional surgery. The range of residual illness found in patients subjected to secondary surgeries is highly variable, as well as the related anatomopathological factors.

Objectives

Evaluate the number of additional surgeries due to positive or insufficient margins in patients operated at the Hospital Universitario Austral's Breast Center. Identify the percentage of residual illness and factors related to it.

Materials and methods

We made a retrospective analysis of the clinical records of 659 patients with tumorectomy or radio surgical biopsy for mammary carcinoma at the Hospital Universitario Austral between December 2000 and December 2012. The variables taken into account were: age, type of surgery carried out, type of involved margin, tumor size, histological grade, extensive intraductal component and Immunohistochemical profile, and how they relate to the presence of residual illness.

Results

We identified 68 patients (10%) reoperated due to positive (75%) or close (25%) margins. Residual illness was identified in 68% of the cases, with similar ratios between positive (66%) or close (70%) margins.

In the bivariate analysis, the only variable that proved significant was a tumor size larger than 3 cm [Pearson χ^2 (1): 6.7194; $p=0.0095$; relative risk: 1.56 (IC 95%: 1.09-2.21) with a significant interaction between age and tumor size: Pearson χ^2 (1): 3.8984; $p=0.0483$; relative risk: 1.56 (IC 95%: 1.09-2.21)].

Conclusions

The need for a second surgery due to positive or close margins is not common with variable tumoral remnant identifying ranges. Some anatomopathological factors can predict the persistence of residual illness, in our series, the tumor size >3 cm was the variable identified as independent predictor.

Key words

Breast cancer. Positive margins. Residual cancer.

INTRODUCCIÓN

La tumorectomía mamaria más radioterapia del volumen mamario, es actualmente parte del tratamiento estándar del carcinoma mamario en estadios iniciales. La obtención de márgenes negativos es fundamental en la evolución de las pacientes, ya que los mismos tienen un impacto directo en la recidiva local.¹

Si bien se encuentra en continua discusión la medida exacta necesaria para considerar un margen como negativo o suficiente, es aceptado en forma categórica que la presencia de márgenes positivos es un fuerte factor de predicción de recidiva local y se aconseja una nueva escisión quirúrgica hasta lograr un margen adecuado. Sin embargo, esto puede llevar a un deterioro del resultado cosmético inicial, estrés quirúrgico, el incremento de los costos y muchas veces el retraso del inicio de los tratamientos adyuvantes.

En las series internacionales publicadas, los rangos de márgenes positivos en cirugía conservadora oscilan entre 20% y 40%.² A su vez, en el 30% al 65% de las mastectomías realizadas por márgenes comprometidos no se encuentra enfermedad residual.³

Con estos antecedentes, el objetivo de nuestra investigación fue evaluar el número de segundas cirugías por márgenes positivos o insuficientes en las pacientes tratadas en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral; como así también, la identificación de otros factores relacionados con la presencia de enfermedad residual en las piezas quirúrgicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de las pacientes operadas en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral entre diciembre de 2000 y diciembre de 2012.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama invasor o ductal in situ, a las cuales se les realizó una tumorectomía o biopsia radioquirúrgica (BRQ) en caso de tratarse de lesiones no palpables.
- Sin criterios clínicos o imaginológicos que contraindique un procedimiento conservador.
- Pacientes con estudio anatomopatológico diferido que muestre células tumorales en contacto con la superficie coloreada con tinta china (definido como margen positivo) o a una distancia <4 mm (margen cercano considerado por el equipo de mastólogos como insuficiente).

Criterios de exclusión

- Pacientes cuya primera cirugía haya sido realizada fuera del Hospital Universitario Austral.
- Pacientes que no hayan completado el tratamiento quirúrgico en el Hospital Universitario Austral.

En pacientes con lesiones palpables se realizó una tumorectomía con electrobisturí guiada por el reparo anatómico del tumor. En todas las operaciones el equipo quirúrgico incluyó un médico de *staff* ampliamente entrenado en procedimientos oncológicos. Se realizó el reparo estandarizado mediante hilos de diferente longitud, de los márgenes superior, externo y anterior a fin de la correcta orientación de la pieza. Se realizó el entintado con tinta china del material, con el posterior corte del mismo a fin de confirmar el diagnóstico histológico y la valoración de márgenes. Todos las pacientes tuvieron informe intraoperatorio de márgenes libres, contando con la presencia de un patólogo especializado

Carcinoma invasivo	41
Ductal invasivo	31
Lobulillar invasivo	2
Ducto-lobulillar	3
Tubular	1
Mucinoso	1
CDIS con microinvasión	3
CDIS	27

Tabla I. Tipo histológico de los tumores.

en patología mamaria dentro del quirófano y realizando en ese mismo momento, de ser necesario, una ampliación de la resección.

En las pacientes con lesiones no palpables se realizó una biopsia radioquirúrgica según técnica, con confirmación mamográfica o ecográfica de la lesión, reparo anatómico de la misma y estudio de márgenes en diferido.

Los márgenes de resección fueron considerados como positivos, si células del tumor contactaban con la tinta china, o insuficientes si las mismas se encontraban a una distancia <4 mm. El informe anatomopatológico sólo especificó la distancia más cercana del tumor al margen. La definición de margen insuficiente fue variando durante el período que abarca este estudio y a medida que fueron surgiendo las evidencias científicas al respecto. Por esto, la indicación de ampliación de márgenes insuficientes en nuestra serie varía en rangos desde menos de 1 mm hasta 4 mm.

A los fines de este estudio, toda vez que el compromiso del margen fue por un único foco se lo denominó compromiso focal del mismo (definido como tumor presente en el margen en tres o menos campos microscópicos de bajo aumento usando objetivo 4x). Si esto ocurrió en más de un foco, en forma extensa o de varios sectores se lo denominó compromiso multifocal del margen de resección.

Para la definición del subtipo molecular del cáncer de mama y siguiendo las recomendaciones del consenso de St. Gallen de 2011,^{4,5} se realizó una aproximación en base a los hallazgos inmunohistoquímicos.

GHI	GH2	GH3
6 (9%)	26 (38%)	36 (53%)

Tabla II. Distribución por grado histológico.

Luego de la cirugía, la indicación de tratamientos adyuvantes (hormonoterapia y/o quimioterapia) fue decidida de acuerdo a la estadiificación de la enfermedad y parámetros clínicos de cada paciente.

Siempre que se conservó la mama, se indicó radioterapia del volumen mamario y *boost* con dosis habituales.

Se analizaron las siguientes variables y su relación con la presencia de enfermedad residual en las segundas cirugías: edad (mayor o menor de 45 años), tipo de cirugía realizada (tumorectomía o biopsia radioquirúrgica en lesiones no palpables), tipo de margen comprometido (focal o multifocal), tamaño inicial de la lesión (mayor o menor de 3 cm), grado histológico (GH1 a 3), presencia de componente intraductal extenso (CIE) y perfil inmunohistoquímico.

La elección de puntos de corte por edad (mayor o menor de 45 años) y tamaño tumoral (mayor o menor de 3 cm) fue elegida en forma arbitraria para el correcto estudio bivariado.

Se utilizó para el análisis bivariado el test de chi cuadrado (Pearson) y para el análisis de regresión logística se utilizó un análisis exploratorio con técnica tipo *backward*.

RESULTADOS

Entre diciembre del 2000 y diciembre del 2012 se realizaron en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral 436 cuadrantectomías y 223 BRQ, sobre un total de 913 pacientes operadas por carcinoma de mama, lo que arroja un porcentaje de 72,17% de cirugías conservadoras.

De estos 659 casos, se identificaron 68 casos (10%) en 67 pacientes (uno de ellas fue bilateral), que fueron reoperadas por márgenes posi-

Características	Con enfermedad residual (%)	Sin enfermedad residual (%)	p
Clasificación celular			
Luminal	19 (65)	11 (35)	No significativo
HER-2	4 (100)	0 (0)	
Triple negativo	4 (57)	3 (43)	
Compromiso del margen			
Multifocal	30 (65)	9 (41)	No significativo
Focal	16 (35)	13 (59)	
Tamaño tumoral			
Mayor de 3 cm	28 (61)	6 (27)	0,0095
Menor de 3 cm	18 (39)	16 (73)	
Componente intraductal extensivo			
Presente	20 (74)	9 (64)	No significativo
Ausente	7 (25)	5 (36)	

Tabla III. Relación entre distintas variables y enfermedad residual.

tivos o cercanos. De ellas, 8 pacientes (12%) fueron operadas en más de dos oportunidades por la persistencia de márgenes comprometidos.

Según la condición previa de lesión palpable o no, fue necesario una retumorectomía en 40 casos de las 436 cuadrantectomías (9,17%) y en 28 casos de las 223 BRQ (12,55%).

El rango de edad osciló entre 31 y 73 años, con una media de 45 años.

El tiempo de seguimiento fue de 1 a 120 meses, con una media de 34 meses.

La exploración axilar no se realizó en 39 pacientes, en 18 casos se realizó biopsia de ganglio centinela (BGC), en 9 casos BGC más vaciamiento axilar y en 2 casos vaciamiento axilar directo.

En la Tabla I se describen las variantes anatomopatológicas y en la Tabla II la distribución según el grado histológico.

Del estudio inicial de márgenes de resección, los mismos fueron positivos en 51 pacientes (75%) e insuficientes o adyacentes en 17 pacientes (25%) con una distancia entre <1 a 4 mm.

Respecto de las pacientes con compromiso del margen de resección, éste fue multifocal en 39 casos (57%) y focal en 29 casos (43%).

El componente intraductal extenso estuvo presente en 29 de 41 carcinomas invasores (70%).

Con respecto al perfil inmunohistoquímico, 48 pacientes fueron de tipo luminal (71%), 11 pacientes de tipo HER-2 (16%) y 9 pacientes de tipo triple negativo (13%).

Las pacientes con márgenes positivos o no satisfactorios, fueron tratadas en la segunda cirugía con una retumorectomía en 43 casos (63%) y 25 pacientes necesitaron una mastectomía (37%). De las 43 pacientes anteriores, 8 pacientes luego de la retumorectomía continuaron con márgenes comprometidos, por lo que fueron sometidas a mastectomía. Esto llevó a que el número final de retumorectomías fuera 35 pacientes (51%) y 33 casos mastectomías (49%).

El hallazgo de restos tumorales en la segunda cirugía fue positivo en el 68% de los casos (46 pacientes) y negativo en el 32% restante (22 pacientes).

La enfermedad residual hallada fue carcinoma ductal in situ (CDIS) en 34 pacientes, en 6 casos carcinomas ductales invasores, en 2 casos CDIS con microinvasión, en 2 casos lobulillares infiltrantes y 2 casos carcinomas lobulillares in situ.

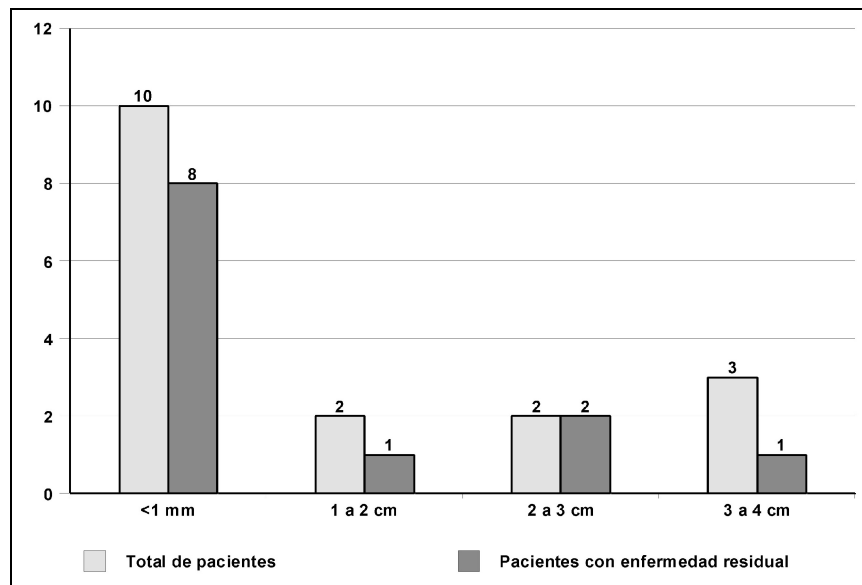


Figura 1. Relación entre la distancia del margen cercano y enfermedad residual.

Cuando analizamos en forma discriminada la presencia de carcinoma residual en pacientes exclusivamente con márgenes informados como positivos, la relación fue del 66%. Es decir, de 51 pacientes con márgenes positivos, 34 de ellas tenían enfermedad residual.

Cuando analizamos exclusivamente los casos de márgenes negativos pero considerados insuficientes (<4 mm) se halló tumor residual en un porcentaje similarmente alto, 70% de los casos (12/17 pacientes).

En la Figura 1 se ilustra la relación entre la distancia del margen cercano y la presencia de enfermedad residual.

En la Tabla III se presenta la relación entre las distintas variables estudiadas y la presencia de enfermedad residual. En el seguimiento de estas pacientes operadas y reoperadas por márgenes positivos, una de ellas desarrolló una recidiva local.

En el análisis bivariado la única variable que se mostró significativa fue el tamaño tumoral >3 cm [χ^2 de Pearson (1): 6,7194; valor $p=0,0095$; riesgo relativo: 1,56 (IC 95%: 1,09-2,21)]. Es decir, aquellas pacientes que presen-

taron tamaño tumoral >3 cm presentaron una incidencia de enfermedad residual (ER) del 60,9%, con un riesgo 56% mayor que el resto de las pacientes (en forma estadísticamente significativa, valor $p=0,0095$ e IC95% que no contiene la unidad).

Se encontró una interacción entre edad y tamaño tumoral significativa: χ^2 de Pearson (1): 3,8984; valor $p=0,0483$, riesgo relativo 1,56 (IC 95%: 1,09-2,21). Es decir, si las pacientes son menores de 45 años y el tamaño es >3 cm (20 individuos) el riesgo de aparición de enfermedad residual es de 1,4 (40% mayor) que en aquellas pacientes >45 años y con tamaño tumoral <3 cm (en forma significativa valor $p=0,0483$; RR 1,41; IC 95%: 1,05-1,89).

En el análisis multivariado de regresión logística se encontró que el modelo con mayor bondad de ajuste fue el conformado por las variables tamaño tumoral >3 cm; edad <45 años; tipo de cirugía de mama, cuadrantectomía; y grado histológico 2. La única variable que resultó significativa en todas las combinaciones posibles fue el tamaño tumoral.

En la Tabla IV se puede observar la proba-

Modelo	Ln (odds)	Antilogaritmo (odds)	Probabilidad (%)	IC 95%	
				Lim. inf.	Lim. sup.
Basal	0,2871359	1,332605302	57,1	45,4	68,9
Tam_mas_3 cm + GH2	2,2621676	9,603884	90,6	83,6	97,5
Tam_mas_3 cm + menor_45 + GH2	2,1260363	8,381578819	89,3	82,0	96,7
Tam_mas_3 cm + tipo_cir_mama = cuad + GH2	1,8678013	6,474046254	86,6	78,5	94,7
Tam_mas_3 cm	1,8063519	6,08819652	85,9	77,6	94,2
Tam_mas_3 cm + menor_45 + tipo_cir_mama = cuad + GH2	1,73167	5,65008167	85,0	76,5	93,5
Tam_mas_3 cm + GH3	1,684687	5,390763359	84,4	75,7	93,0
Tam_mas_3 cm + menor_45	1,6702206	5,313339791	84,2	75,5	92,8
Tam_mas_3 cm + menor_45 + GH3	1,548557	4,704670318	82,5	73,4	91,5
Tam_mas_3 cm + tipo_cir_mama = cuad	1,4119856	4,104096413	80,4	71,0	89,8
Tam_mas_3 cm + tipo_cir_mama = cuad + GH3	1,2903207	3,633951777	78,4	68,6	88,2
Tam_mas_3 cm + menor_45 + tipo_cir_mama = cuad	1,2758543	3,581760001	78,2	68,4	88,0
Tam_mas_3 cm + menor_45 + tipo_cir_mama = cuad + GH3	1,1541894	3,171451597	76,0	65,9	86,2

Tabla IV. Análisis multivariado. Probabilidad de presentar enfermedad residual.

bilidad de presentar enfermedad residual según las diferentes combinaciones posibles.

DISCUSIÓN

El tratamiento conservador del carcinoma mamario es sin duda alguna una opción válida en el abordaje local de los tumores mamarios.^{1,2} La obtención de márgenes negativos tiene un impacto directo en la disminución de las recidivas locales y en la sobrevida específica por cáncer.³

El hallazgo de márgenes positivos se encuentra en el 20-40% de las cirugías conservadoras y el rango de reoperaciones varía entre un 10% y 57%.⁶⁻¹⁰

En nuestra casuística el porcentaje de reoperaciones fue bajo (10%), posiblemente debido al diagnóstico histopatológico por punción previa en la mayoría de las pacientes y a la presencia del patólogo dentro del quirófano acompañando el procedimiento.

Una mayor controversia existe en la definición del margen negativo adecuado. Si bien en la actualidad algunos autores como Morrow y col.¹¹ (basados en los criterios de inclusión de los

trabajos NSABP-B06, B17 y B24) consideran que es suficiente que las células tumorales no toquen la tinta que colorea el margen, este concepto ha ido variando ampliamente a través de los últimos años.

Por otro lado, trabajos nacionales como los publicados por Bernardello,¹² Núñez De Perro¹³ y Vuoto,¹⁴ han coincidido en identificar al margen <5 mm como predicción de recidivas locales.^{15,16}

En nuestra experiencia y dado que nuestra serie es retrospectiva, con más de 10 años, se propuso ampliación de márgenes con una medida hasta 4 mm.

En la actualidad y a la luz de los nuevos conocimientos publicados sobre el tema, utilizamos como punto de corte 1 mm en carcinomas infiltrantes y 2 mm en carcinomas in situ.

Si bien en las reoperaciones, como aquí lo mostramos, puede haber persistencia tumoral hasta en el 70% de los casos, es de esperar que gran parte de esta carga residual será lo suficientemente baja como para ser tratada con tratamiento radiante o terapia sistémica, ya que el estado de los márgenes no garantiza por sí solo el control local de la enfermedad.¹¹

Creemos importante resaltar que la necesidad de una reintervención por un margen comprometido o insuficiente, puede ocurrir a pesar de la correcta evaluación preoperatoria de las imágenes, el exhaustivo análisis intraoperatorio y el procedimiento quirúrgico macroscópicamente adecuado, realizado por un grupo de profesionales entrenados en cada una de las áreas.

En nuestra serie, el número de reoperaciones fue del 10% del total de cirugías conservadoras realizadas, siendo ligeramente mayor en los casos de lesiones no palpables en comparación a las lesiones palpables (12,55% vs. 9,17%, respectivamente); si bien la diferencia de hallazgo de tumor residual por cirugía realizada no demostró ser significativa (χ^2 de Pearson (1): 1,1759; valor $p=0,278$).

Los rangos de enfermedad residual detectados en las reoperaciones mamarias por márgenes positivos o cercanos son ampliamente variables, oscilando entre el 40% y 81%.^{15,16}

Nosotros encontramos un porcentaje de persistencia tumoral del 68%, predominando el hallazgo de carcinoma ductal in situ residual. Este porcentaje de presencia de enfermedad residual fue similarmente alto tanto en los casos con márgenes comprometidos previamente por tumor (66%), como aquellos casos de márgenes negativos considerados insuficientes (70%). En algunos trabajos publicados, los márgenes positivos predicen un 38% a 67% de tumor residual, a diferencia del 7% al 36% de hallazgo en márgenes negativos pero cercanos.¹⁷ Por su parte Cellini y col.,¹⁸ al igual que en nuestra serie, encuentra porcentajes similares entre ambos grupos (68,0% y 52,8%, respectivamente).

Nuestra interpretación del elevado porcentaje de restos tumorales persistentes, radicaría en algunas características específicas del tumor, pero también se basa en un exhaustivo análisis anatomopatológico de los mismos.

Varios estudios han investigado la presencia de factores de predicción de enfermedad residual en retumorectomías por márgenes posi-

vos, siendo los más destacables la edad, el tamaño tumoral, el alto grado, la presencia de componente intraductal extenso, la histología lobulillar.^{7,19,20}

El número de márgenes comprometidos y la extensión del cáncer en el margen afectado también ha sido descrito como un factor asociado.^{18,21} En nuestra experiencia y en concordancia con lo publicado por Kotwall,²² encontramos diferencias no significativas de enfermedad residual en márgenes comprometidos en forma focal o multifocal.

En nuestro análisis el modelo con mayor bondad de ajuste fue el conformado por las variables: tamaño tumoral >3 cm; edad <45 años; tipo de cirugía de mama, cuadrantectomía; y grado histológico 2.

En nuestra serie y coincidentemente a otros estudios publicados,¹⁵ el factor que mostró significación como predicción independiente de enfermedad residual fue tamaño tumoral >3 cm. Este dato, si se combina con la edad <45 años, mostró una interacción significativa con un RR de 1,41.

Por otro lado, el perfil inmunohistoquímico de los tumores podría tener aquí, como en tantos otros aspectos, un papel fundamental. Si bien no existe en la actualidad evidencia que sustente la modificación del tratamiento local en base al perfil molecular, Miller y col.²³ identificaron al HER-2 como una predicción independiente de márgenes positivos. Atalay y col.¹⁵ sobre 104 pacientes con un 45% de hallazgo de enfermedad residual, identificaron en el análisis multivariado a la presencia de HER-2 y una relación entre tumor y espécimen >70% como predicción independiente.

En nuestra serie, cuando analizamos el impacto del perfil inmunohistoquímico en la condición positiva de tumor residual, considerando en forma específica los carcinomas infiltrantes, todas las pacientes HER-2 positivas con márgenes comprometidos o insuficientes, tuvieron enfermedad residual en las reoperaciones (si bien

es escaso el número de pacientes). Esta diferencia no se observó en los otros grupos.

CONCLUSIONES

La cirugía conservadora más radioterapia, es una opción efectiva de tratamiento del carcinoma mamario. En nuestra experiencia la presencia de márgenes positivos o considerados insuficientes, obligó a la ampliación de los mismos en el 10% de los procedimientos conservadores. El hallazgo de tumor residual fue similarmente alto con márgenes positivos (66%) o cercanos (70%) y su identificación depende fundamentalmente de un exhaustivo análisis anatomopatológico. Algunos factores pueden predecir la persistencia de enfermedad residual, siendo en nuestra serie el tamaño tumoral >3 cm la variable identificada como predicción independiente.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
3. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97: 926-33.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *An Oncol* 2011; 22: 1736-1747.
5. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736-750.
6. Bani MR, Lux MP, Heusinger K, et al. Factors correlating with reexcision after breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 32-7.
7. Tartter PI, Bleiweiss IJ, Levchenko S. Factors associated with clear biopsy margins and clear reexcision margins in breast cancer specimens from candidates for breast conservation. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 268-73.
8. Mullenix PS, Cuadrado DG, Steele SR, et al. Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2004; 187: 643-6.
9. Mc Lean L, Santillán F. Cirugía limitada en cáncer de mama. *Rev Argent Cirug*, 1988; 54: 167.
10. Gori J, Castaño R, Domínguez J, Puga A, Medici R. Resultados a 10 años del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Argent Mastol* 1991; 10: 286-298.
11. Morrow M, Harris J, Schnitt S. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer—bigger is not better. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 79-82.
12. Bernardello E, Margossian J, Muller Perrier G, et al. Recidivas locorregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Cirug* 1993; 64: 150-154.
13. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Evaluación de los resultados en 1306 casos. Experiencia del grupo de trabajo del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78): 69-93.
14. González Zimmerman, Uriburu JL, Vuoto D y col. Factores de riesgo de recidiva local luego de tratamiento conservador en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(103): 101-114.
15. Atalay C, Irkakan C. Predictive factors for residual disease in re-excision specimens after breast-conserving surgery. *Breast J* 2012; 18(4): 339-44.
16. Skripfenova S, Layfield LJ. Initial margin status for invasive ductal carcinoma of the breast and subsequent identification of carcinoma in reexcision specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 109-14.
17. Wazer D, Schmidt-Ullrich R, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 1997; 38: 291-9.
18. Cellini C, Hollenbeck ST, Christos P, et al. Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 915-20.
19. Voguet L, Hebert T, Leveque J, et al. Patient age and positive margins are predictive factors of residual tumor on mastectomy specimen after conservative treatment for breast cancer. *Breast* 2009; 18: 233-7.
20. Dillon MF, Hill ADK, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 333-9.
21. Darvishian F, Hajdu SI, DeRisi DC. Significance of

linear extent of breast carcinoma at surgical margin. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 48-51.

22. Kotwall C, Ranson M, Stiles A. Relationship between initial margin status for invasive breast cancer and residual carcinoma. *Am Surg* 2007; 73: 337-343.
23. Miller AR, Brandao G, Prihoda TJ, Hill C, Cruz AB Jr, Yeh IT. Positive margins following surgical resection of breast carcinoma: analysis of pathologic correlates. *J Surg Oncol* 2004; 86: 134-40.

DEBATE

Dr. Etkin: Quería hacer una pregunta de orden técnico, especialmente en las lesiones mamarias no palpables que tienen marcación prequirúrgica. ¿Utilizan el electrobisturí o electrocoagulación previa a la extirpación de la pieza con referencia a los márgenes?, o piensan que puede ser una dificultad técnica para el patólogo en lo que hace al margen y la mancha, digamos así, que deja la resección con electrobisturí. ¿No es preferible hacerlo a bisturí frío?

Dr. Mc Lean: Según nuestro entender el electro bisturí no causa ninguna dificultad en la periferia digamos, para evaluar el margen de resección. Me gustaría que el Dr. Mosto que es el patólogo diga su opinión.

Dr. Etkin: ¿No se confunde la marca del electrobisturí y la marcación?

Dr. Mc Lean: A no ser que con el electrobisturí se empieza a quemar y produzca carbón en el tejido mamario, no va a haber ninguna dificultad.

Dr. Mosto: En general no tenemos problemas con el electrobisturí que produce en algunos sectores alguna distorsión del tejido que no excede el 0,5 mm o menos de la parte periférica, pero en realidad no hay demasiados problemas desde el punto de vista técnico. Es más, a veces ayuda a saber qué es el margen que estamos evaluando, porque se ve que por ahí pasa todo el bisturí.

Dr. Núñez De Pierro: Dr. Mc Lean impecable el trabajo. Una pregunta, que en realidad son dos. ¿Tienen idea de la media de tamaño

tumoral de las piezas y la media de tamaño tumoral de la pieza de tumores de más de 3 cm?

Dr. Mc Lean: Ese dato así, el tamaño de resección de la pieza, no lo tengo. En cambio le puedo decir que tenemos medido el margen de resección. Ese dato está estipulado en los informes, pero no lo analizamos nosotros.

Dr. Núñez De Pierro: La pregunta es para ver si realmente los 3 cm significan algo o es producto de que la pieza no es ampliable al infinito en eso, ya por que razones geométricas el margen puede quedar más veces comprometido.

Dr. Mc Lean: A ver si entiendo un poco el punto. A las pacientes con tumores de más de 3 cm igual se les hizo ampliación y no se notó que había más lesión residual, a diferencia de las que tenían menos tamaño en centímetros, pero no veo, Dr. Núñez De Pierro, el punto en donde por ahí si la resección fue más grande, eso puede cambiar en que haya más o menos lesión residual.

Dr. Núñez de Pierro: Si la media es muy diferente, en general respecto a las lesiones de más de 3 cm, no hay razón que explique y es el tamaño tumoral; si las medias son muy próximas hay un problema geométrico.

Dr. Poet: Muy lindo el trabajo Dr. Mc Lean. Quería saber si valoraron las pacientes con la presencia del patólogo en el quirófano y si tuvieron pacientes con ampliación de margen y qué resultados tuvieron en esas pacientes, o ninguna tuvo ampliación de margen intraquirúrgico.

Dr. Mc Lean: Como decíamos, en todas estas pacientes el patólogo recibía las piezas y las analizaba macroscópicamente o el patólogo en su estudio veía que en el margen había dudas en el quirófano, nos decía, ampliemos acá.

Dr. Poet: De esas, ¿tuvieron enfermedad residual?

Dr. Mc Lean: No lo analizamos. Nosotros lo que analizamos es que en toda paciente que se operó, en el mismo procedimiento se hizo la resección y la ampliación. Toda esa pieza fue

considerada en este estudio como pieza inicial. No hemos desglosado si las pacientes tuvieron una única resección o una resección más ampliación, sino que el margen fue suficiente por lo menos en ese momento, por el informe del patólogo intraoperatorio.

Dra. Montoya: Para comentar un poco lo que preguntaba el Dr. Núñez De Pierro con relación a las medias de los tamaños. Lo intentamos obtener, porque justamente es muy interesante. Hay trabajos que analizan la relación volumen tumoral con volumen de la pieza de resección y cuando esta relación es mayor al 70% es un factor de predicción independiente. Lo intentamos hacer, pero es bastante dificultoso; esto es una serie retrospectiva, nos implicaba tener absolutamente todas las medidas, la verdad es que no las teníamos, pero lo consideramos. Digamos que como variable absoluta el tamaño mayor de 3 cm nos resultó significativo, pero creo que si hubiéramos podido establecer esa relación, hubiera sido muy rico también.

Dr. Allemand: ¿Las retumorectomías fueron inmediatas o mediatas?

Dr. Mc Lean: ¿Mediatas o inmediatas con qué tema?

Dr. Allemand: Con respecto a que si el Dr. Mosto le informaba el margen en el momento, ¿las ampliaban en ese momento?

Dr. Mc Lean: Por supuesto que si en el momento de la cirugía el Dr. Mosto nos decía tienen un margen comprometido o ese margen está muy próximo, en el mismo momento se hacía la ampliación; de todas maneras no son estos casos. Estos casos son las pacientes que se operaron, se fueron a su casa y en el informe diferido nos decían que el margen no es el adecuado, está comprometido y se reoperaban.

Dr. Allemand: Y la segunda pregunta, ¿le sirve la referencia que tienen en la pieza de la cuadrantectomía, para después orientarse en lo que tienen que ampliar, o hacen sistemáticamente la ampliación de todos los bordes?

Dr. Mc Lean: No. Tenemos la suerte de que tenemos al patólogo en el quirófano, le damos la pieza en la mano y él viene con la sección de la pieza. Él sabe perfectamente y nos muestra si hay un margen. Sabemos exactamente cuál es el margen, ampliamos ese margen. Si hay duda, por supuesto que ampliamos todos los márgenes.

Dr. Allemand: Eso en la operación, ¿pero en la diferida?

Dr. Mc Lean: En la diferida es más difícil, porque si bien el patólogo nos informa cuál es el margen comprometido, porque que él lo tiene y lo ve; para nosotros quirúrgicamente a veces no es tan fácil decir a ver abramos la incisión y veamos cuál es la anterior, uno puede tener eso como reparo para ir más hacia el lado anterior o el lado comprometido.

Dr. Allemand: En esta serie, que es del 2000 hasta ahora, tienen seguramente pacientes con y sin punción previa, ¿eso lo analizaron como variable o no?

Dr. Mc Lean: No lo pudimos ver, lo que sucede es que la gran mayoría tiene punción previa.

Dr. Allemand: ¿La mayoría de las pacientes tenía punción?

Dr. Mc Lean: Casi todas.

Dr. Lehrer: Quería felicitar por el trabajo. Vi una radiografía de una pieza operatoria, pero no sé si lo hacen de rutina, y en el caso en que lo hacen, por qué no lo incluyeron como un factor en el estudio.

Dr. Mc Lean: Todas las pacientes que tienen lesiones no palpables y que la manifestación es mamográfica de rutina, se hace mamografía de la pieza operatoria. Eso que pusimos fue simplemente para ilustrar el inicio de la discusión, pero está en nuestra sistemática de biopsia radioquirúrgica. Toda paciente con lesión no palpable cuya manifestación es la mamográfica, se hace una radiografía de la pieza operatoria, por más que en la cirugía la estemos palpando, ha-

ceamos radiografía de la pieza operatoria; y después el estudio del Dr. Mosto, el estudio intraoperatorio.

Dr. Lehrer: ¿Por qué no incluyeron si estaba cerca, si estaba lejos, los resultados?

Dr. Mc Lean: No nos pareció como un factor que pudiese estar condicionándonos. Más importante fue la información que el patólogo nos estuviese dando en el quirófano en el mo-

mento, si nos podía dar una información, más allá del informe de la radiografía de la lesión.

Dr. Schejtman: Un poco para aclararle al Dr. Allemand. Nosotros en la sistemática, como dijo el Dr. Mc Lean, hacemos siempre la radiografía de la pieza y si se informa en el momento, es que ellos amplían. Por eso no forma parte, tal vez, de estos casos que eran donde estaba comprometida la anatomía patológica.