

Guías para la garantía de calidad en la cirugía

7

7a Guías europeas de garantía de calidad en el manejo quirúrgico de las lesiones detectadas mediante mamografía

7b Control de calidad en el tratamiento locorregional del cáncer de mama

La tercera edición de estas Guías estaba orientada al cribado y describían los aspectos quirúrgicos importantes a la hora de tratar lesiones detectadas mediante cribado. Ahora este capítulo se ha actualizado. La cuarta edición está diseñada para cubrir aspectos del cuidado y el diagnóstico de la mama, así como el cribado. En consecuencia, hemos complementado este capítulo con la incorporación del documento EUSOMA previamente publicado sobre el control de calidad en el tratamiento locorregional del cáncer de mama.

Guías para la garantía de calidad en la cirugía

7a

Guías europeas de garantía de calidad en el
manejo quirúrgico de las lesiones detectadas
mediante mamografía

Autores
N. O'Higgins
D. Linos
M. Blichert-Toft
L. Cataliotti
C. de Wolf
F. Rochard
E. Rutgers
P Roberts
W. Mattheiem
M. da Silva
L. Holmberg
K. Schulz
M. Smola
R. Mansel

En nombre de la Sociedad Europea de Oncología Quirúrgica y del Programa "Europe Against Cancer"
(Europa contra el Cáncer) de la Comisión Europea

Publicado anteriormente en Eur J Surg Oncol 1998;24 (2):96-98

Prefacio

Las Guías Europeas elaboradas para el cribado mamográfico han contribuido a un debate general sobre la garantía de calidad y sobre las importantes tareas que deben desarrollar los profesionales sanitarios que intervienen en el cribado de cáncer de mama. La cooperación entre las disciplinas médicas es sumamente importante para conseguir resultados óptimos y, por lo tanto, una reducción de la mortalidad. Estas guías se basan en las pautas para la garantía de la calidad elaboradas por el Servicio Nacional de Salud Británico (British NHS) para los cirujanos especializados en el cribado de cáncer de mama. Se basan en los encuentros celebrados a lo largo de 1997, con la financiación del Programa Europa contra el Cáncer de la Comisión Europea, y con la colaboración y participación de representantes de la Sociedad Europea de Cirugía oncológica y los grupos de Cirugía oncológica de los países europeos. En junio de 2003, el Parlamento europeo adoptó una decisión política oficial de solicitar el apoyo de esta estrategia a todos los Estados miembros. Crear, para 2008, las condiciones necesarias para conseguir una reducción del 25% en la tasa de mortalidad por cáncer de mama en la UE y, al mismo tiempo, una reducción del 5% en la disparidad de las tasas de supervivencia de los distintos Estados miembros. Esta tasa actualmente puede llegar al 16%.

7a.1 Introducción

La reducción de la mortalidad por cáncer de mama es el objetivo final de cualquier programa de cribado. Para conseguir este objetivo, es esencial que todos los integrantes del servicio de cribado consigan y mantengan altos niveles de calidad de forma que redunde en un alto beneficio para las mujeres. El éxito del proceso de cribado sólo se conseguirá si, a continuación del mismo, le acompaña una gestión rápida y adecuada por parte de los cirujanos.

Estas guías dirigidas a los cirujanos se han elaborado con el fin de identificar los objetivos y las metas de calidad, sugerir un marco de trabajo para la garantía de la calidad quirúrgica y proponer métodos a partir de los cuales se pueda medir el rendimiento de las unidades.

Algunos objetivos y estándares de garantía de calidad general quedan fuera de la influencia exclusiva del cirujano, pero el cirujano forma parte del equipo multidisciplinar de cribado de mama responsable de conseguir estos objetivos. El estándar de garantía de calidad alcanzado debe ser controlado por el cirujano responsable, y un cirujano debería ser el responsable de la auditoría de la garantía de calidad en su centro.

Estas guías deben ser sometidas a una revisión periódica. El servicio deberá funcionar con arreglo a un sistema de consultas a especialistas. Las sesiones de evaluación y las intervenciones especializadas, como la biopsia guiada, no deben delegarse a profesionales en prácticas sin supervisión.

El cirujano debe disponer de tiempo de quirófano suficiente para llevar a cabo las intervenciones de los casos que surjan en el programa de cribado. Estas citas dependen de la población cubierta por el programa, pero debe haber como mínimo una lista de operaciones por semana para una población de cribado de 41.000 mujeres (en base al tamaño promedio de una unidad de cribado según lo recomendado en las guías originales del Reino Unido). El cirujano debe tener acceso a unos servicios de citología/histopatología que sigan las guías de garantía de calidad establecidas.

7a.2 Funcionamiento general de una unidad de cribado de la mama

El cirujano es uno de los miembros del equipo multidisciplinar. Las expectativas de éste son el poder contar y mantener una estrecha comunicación con especialistas en técnicas de imagen, cirugía plástica y reconstructiva, patología, radioterapia, oncología médica, cuidados de enfermería y apoyo y consejo psicológico. Por otro lado, tanto las pacientes como los demás miembros del equipo esperan del cirujano un conocimiento especializado en el manejo quirúrgico de lesiones detectadas mediante cribado. Los encuentros multidisciplinarios de cirujanos, radiólogos, oncólogos médicos y patólogos son esenciales para controlar y representar una parte fundamental de las guías de garantía de la calidad en todas las disciplinas que intervienen en el proceso de cribado.

Las Unidades de mama deben ser capaces de proporcionar informes sobre los resultados a largo plazo de los tratamientos de las mujeres con cáncer de mama. Estas mediciones incluyen información sobre recurrencia local y regional, morbilidad a largo plazo tras el tratamiento primario, enfermedad metastásica y muerte. En junio de 2003, el Parlamento europeo adoptó una decisión política oficial de solicitar el apoyo sobre la necesidad de la creación de centros de cuidados multidisciplinarios de la mama en toda la Unión Europea a todos los estados miembros. En los Estados miembros en los que dichos centros ya existen, los estudios han demostrado que las mujeres tienen más probabilidades de curarse.

Se deben minimizar los tiempos del proceso, de forma que en el 90% de las pacientes no transcurra más de una semana entre la indicación de pruebas complementarias y su realización, y no más de tres semanas desde que se realizó su mamografía de cribado.

El porcentaje de cánceres invasivos pequeños (inferiores a 15 mm de diámetro debe ser como mínimo el 50% de los cánceres invasivos detectados mediante cribado.

El cirujano debe participar plenamente en la valoración de cánceres detectados mediante cribado y siempre ha de conocer a la paciente antes de aceptar intervenirla. No deberá transcurrir más de una semana entre la primera recitación y la cita para una valoración quirúrgica.

7a.3 Diagnóstico quirúrgico

La mayor parte (más del 70%) de los cánceres palpables y no palpables deben recibir un diagnóstico preoperatorio mediante citología de aguja fina o biopsia con aguja gruesa. La biopsia con aguja gruesa puede proporcionar información más detallada en cuanto a si la lesión es benigna o maligna, si es invasivo y el grado tumoral además de otras características biológicas, como los receptores.

La excisión quirúrgica innecesaria debe reducirse al mínimo. En el caso de biopsias quirúrgicas abiertas la razón benigna/maligna no debe sobrepasar de 0,5 a 1.

En lesiones no palpables detectadas mediante mamografía, la identificación quirúrgica (es decir, éxito en la exéresis) deberá conseguirse en la primera biopsia localizada en al menos el 95% de los casos. En el 90% de los casos con diagnóstico de malignidad, el tratamiento quirúrgico definitivo debe realizarse en una sola intervención.

El enfoque estándar para la localización de tumores son las guías metálicas. El radiólogo inserta en la mama una guía metálica guiada por ecografía o mamografía y la coloca a 1 cm de la lesión, en un 90% de los casos como mínimo. Existen otras técnicas de localización, como a) la Localización radioguiada de lesiones ocultas (ROLL, por sus siglas en inglés) que incluye el uso de partículas coloidales Tc99m de albúmina de suero humano inyectadas en el centro de la lesión y detectadas de forma intraoperatoria mediante una gammacámara, b) el uso de suspensión de carbón inyectada bajo examen estereotáxico o de ultrasonido, y c) la inserción de un marcador de acero inoxidable durante la biopsia con aguja gruesa, utilizando un dispositivo de ecografía para la identificación intraoperatoria. Se recomienda a los cirujanos que se familiaricen con el uso de la ecografía para la localización intraoperatoria de las lesiones sospechosas.

El cirujano debe extirpar la lesión radiológica con un amplio margen libre de tumor. La correcta identificación y extirpación de la lesión radiológica debe confirmarse mediante la presencia de la lesión en la radiografía de la muestra, lo que es obligatorio en los casos de microcalcificaciones. Este procedimiento debe llevarlo a cabo el personal del servicio de radiología para que el radiólogo pueda determinar si se ha extirpado la lesión en cuestión. En contadas ocasiones, quizá no se pueda identificar la lesión mamográfica en la muestra. Ello podría deberse a que la excisión haya modificado la lesión, o a que la localización quirúrgica no haya sido correcta. Aun así se debe realizar el estudio anatomopatológico de la muestra obtenida, y comunicar los hallazgos al cirujano. Posteriormente, la mamografía se debe repetir para determinar si la lesión aparece todavía en la mama tras una revisión multidisciplinar.

Las preparaciones congeladas no suelen resultar adecuadas para la valoración de lesiones no palpables clínicamente. Sin embargo, en contadas ocasiones puede estar justificada para facilitar un diagnóstico certero de carcinoma invasivo y poder efectuar cirugía definitiva en una sola intervención. Pero para ello han de cumplirse tres criterios esenciales:

1. La lesión mamográfica debe quedar clara e inequívocamente identificada en el examen macroscópico.
2. Debe ser lo suficientemente grande (en general, mínimo 10 mm) para que permita fijar y procesar un porcentaje adecuado de la lesión sin congelación previa.
3. No ha sido posible realizar un diagnóstico definitivo preoperatorio.

El cirujano no debería abrir la muestra ya extirpada antes de enviarla al patólogo. La muestra se debe marcar con arreglo a los protocolos establecidos. El patólogo debe elaborar un informe por escrito con el diagnóstico y la descripción definitivos en el 90% de los casos en un plazo de siete días laborables. Debe reducirse al mínimo el intervalo entre la decisión del cirujano de intervenir con fines diagnósticos, y la primera fecha de ingreso ofrecida. El tiempo de espera hasta la intervención no debe exceder las dos semanas en un 90% de las pacientes, a fin de reducir su ansiedad.

Para reducir al mínimo los efectos estéticos adversos de las biopsias quirúrgicas con fines diagnósticos (no terapéuticos), hay que tener en cuenta el lugar y la longitud de la incisión. El noventa por ciento de las biopsias con resultado benigno debe pesar menos de 30 gramos en fresco o fijada. Se aconseja que el cirujano registre el peso.

7a.4 Manejo

El tratamiento quirúrgico de cánceres detectados mediante cribado debe seguir las mismas guías para el tratamiento sintomático del cáncer de mama, es decir, extirpación total de la lesión maligna con márgenes libres. En las pacientes con un diagnóstico preoperatorio, el cirujano debe hacer todo lo posible para obtener tanto un margen libre como un borde de tejido de la mama no afectado alrededor de la lesión primaria. El patólogo ha de documentar claramente la distancia mínima desde la lesión primaria hasta los márgenes. Las descripciones estándar que debe ofrecer el patólogo son tamaño del tumor, grado, tipo histológico, márgenes de resección, características biológicas, ganglio(s) centinela y/o estudio histológico de todos los ganglios que incluya una proporción del número de ganglios positivos frente al total de ganglios examinados.

Todos los cirujanos involucrados en el tratamiento de cánceres detectados mediante cribado deben conocer las distintas opciones terapéuticas disponibles para cada mujer, con el fin de evitar un tratamiento excesivo o insuficiente. La cirugía conservadora de la mama es el tratamiento preferente para la mayoría de los cánceres de tamaño pequeño detectados mediante cribado, y debe aplicarse en un 70-80% de todos los casos.

Todas las mujeres deben recibir información acerca de las opciones terapéuticas (cirugía conservadora de la mama frente a mastectomía radical). Cuando sea posible, se debe ofrecer a la paciente una elección del tratamiento, incluyendo la reconstrucción inmediata o posterior de la mama. También se le puede ofrecer la oportunidad de tratarse en el marco de un ensayo clínico. El diagnóstico de cáncer debe comunicarse en presencia de personal de enfermería especializado en la mama.

El cirujano debe garantizar la extirpación completa de la lesión y marcar los bordes de las muestras. La valoración intraoperatoria de los márgenes puede mejorarse con el uso de una radiografía de la muestra en dos planos, a fin de facilitar una nueva excisión de los márgenes demasiado próximos al tumor en una reintervención.

El cirujano debe procurar reducir al mínimo el número de intervenciones realizadas con fines terapéuticos en pacientes con diagnóstico de cáncer (in situ o invasivo) confirmado de forma pre o intraoperatoria. Por consiguiente, las reintervenciones tras extirpaciones incompletas deben reducirse al mínimo y no sobrepasar el 10%.

La técnica del ganglio centinela ha cambiado el manejo del tratamiento de la axila en pacientes con cáncer de mama detectado mediante mamografía. La identificación, eliminación y análisis de los ganglios centinelas ha reducido significativamente la necesidad de una disección axilar completa en pacientes cuyo ganglio centinela no está afectado por cáncer de mama metastásico. El ganglio centinela puede identificarse mediante la inyección de colorante azul o de radioisótopo, o mediante ambos métodos. La combinación de colorante azul e isótopo aumenta la exactitud en la detección del ganglio centinela, pero gran parte del éxito de cada técnica depende de la experiencia que tenga el cirujano. Cuando el diagnóstico histológico confirma la presencia de metástasis en el ganglio centinela, normalmente se recomienda la disección axilar. Las técnicas de una complejidad cada vez mayor que se están desarrollando para detectar la presencia de células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos axilares siguen en evaluación. En particular, sigue habiendo incertidumbre en cuanto al manejo de pacientes en las que, por un lado, el estudio histológico demuestra que su ganglio centinela está libre de enfermedad pero, por el otro, el examen inmunohistoquímico pone de manifiesto la afectación del ganglio por células tumorales. Puesto que la exactitud de la identificación mejora con la práctica y la formación, todos los cirujanos que realicen la intervención deben recibir formación específica y cada uno de ellos deberá someter a validación de la exactitud de su experiencia en ganglios centinela.

Cuando se opta por la cirugía conservadora de la mama, se indica radioterapia de la mama conservada en casi todos los tumores invasivos. Ha de contemplarse el tratamiento sistémico para todas las pacientes adaptándolo en función de los factores pronósticos individuales.

La excisión local no se considera adecuada para las lesiones CDIS extensas, multicéntricas que no se pueden extirpar con márgenes claros y unos resultados estéticos aceptables. La disección axilar está contraindicada. En los casos de CDIS de alto grado en los que cabe la posibilidad de microinvasión, la valoración de la axila mediante biopsia del ganglio centinela se está utilizando cada vez más y está siendo evaluada.

Después de la cirugía conservadora de la mama para CDIS, se recomienda aplicar radioterapia a la mama afectada.

Después de un diagnóstico de carcinoma lobulillar in situ (CLIS) en una excisión quirúrgica, se recomienda un seguimiento cercano en lugar de otra intervención quirúrgica.

Se debe reducir al mínimo el intervalo entre la intervención quirúrgica con fines terapéuticos (es decir, cuando hay diagnóstico preoperatorio definitivo de cáncer) y la primera fecha de ingreso ofrecida, con el fin de que el 90% de las pacientes puedan recibir tratamiento quirúrgico en un plazo no superior a tres semanas desde la fecha en que se les informó de la necesidad de intervenirlas quirúrgicamente.

7a.5 Seguimiento

Debe garantizarse el seguimiento adecuado de los cánceres detectados mediante cribado, de modo que todas las mujeres a las que se les haya diagnosticado cáncer y hayan recibido el tratamiento correspondiente puedan ser exploradas como mínimo una vez al año. El cirujano, como miembro activo de la unidad de cribado, debe participar en el proceso de seguimiento. Cada centro de cribado debe nombrar un cirujano responsable de registrar los procedimientos de inspección del cribado de cáncer de mama, así como su tratamiento y los resultados, para poder generar informes sobre estos aspectos y presentar los resultados anualmente. Deberá proporcionarse al cirujano la ayuda administrativa correspondiente, toda vez que la recogida de estos datos es obligatoria. Ha de incluirse la mamografía de la mama tratada y/o contralateral con arreglo a un estándar radiológico equivalente al aplicado en el marco del programa de cribado.

Para pacientes asintomáticas no es necesario un análisis de laboratorio exhaustivo que incluya marcadores tumorales

El seguimiento será inspeccionado con arreglo al estándar preestablecido.

7a.6 Formación

El manejo de los casos que llegan a cirugía procedentes de un programa de cribado sólo podrá estar a cargo de cirujanos con el conocimiento y la especialización necesarios. Todos los cirujanos que traten a pacientes de cáncer de mama deben estar especializados en el tema y haber recibido una formación específica en un programa multidisciplinar, que deberá incluir cursos de comunicación y asesoramiento al paciente. Ningún cirujano que carezca de la formación adecuada deberá realizar exámenes de la mama por ecografía.

7a.7 Bibliografía

1. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening-Third Edition. Editors: NM Perry, MJM Broeders, CJM de Wolf, S Törnberg. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
2. Quality Assurance Guidelines for Surgeons in Breast Cancer Screening. NHSBSP Publication No. 20 (United Kingdom), 1996.
3. Guidelines for Surgeons in the Management of Symptomatic Breast Disease in the United Kingdom. Eur J Surg Oncol 1995;21 (Suppl.A):1-13.
4. Quality Indicators of Diagnosis, Treatment and Follow-Up in Breast Cancer Screening. EC Project 95/45303.
5. International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Eur J Cancer 1995;31A (11):1754-1759.

6. Management of Non-palpable and Small Lesions Found in Mass Breast Screening. European School of Oncology. Commission of the European Communities - Europe Against Cancer Programme, September, 1992.
 7. The Management of Early Breast Cancer. National Health and Medical Research Council (Australia), October 1995.
 8. Irish Guidelines for Surgeons in the Management of Breast Cancer. Irish Med J 1997;90:6-10.
 9. Principles and Guidelines for Surgeons on Management of Symptomatic Breast Cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology. Eur J Surg Oncol 1997;23:101-109.
 10. Breast Cancer. Manual of Surgical Oncology of the Austrian Society of Surgical Oncology. Editors: M.G. Smola and M. Stierer; Springer Verlag, 1999; Wien.
 11. B. van der Vegt, M.H.E. Doting, P.L. Jager, J. Wesseling, J. de Vries. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. Eur J Surg Oncol 2004;30:715-720.
 12. The design of trials comparing sentinel-node surgery and axillary resection. N Engl J Med 2003; 349:603-5.
 13. After mapping of the axilla: radiotherapy or surgery? EORTC protocol 10981. Brussels, Belgium: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001.
 14. U. Veronesi, G. Paganelli, Giuseppe Viale et al. A randomised comparison of sentinel -node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;339:6.
 15. Luini A, Zurrida S, Paganelli G et al. Use of technetium-99m labelled colloid albumin for preoperative and intraoperative localisation of nonpalpable breast lesions. J Am Coll Surg 1999, 86:522-525.
-

7b

Guías para la garantía de calidad en la cirugía

**Control de calidad en el tratamiento
locorregional del cáncer de mama**

Autor
E. J. Th. Rutgers
en nombre del Grupo de consenso EUSOMA

Reimpresión a partir del *European Journal of Cancer*, V37: 447-453, Rutgers EJ:
"Quality control in the loco-regional treatment of breast cancer",
copyright© 2001, autorizada por Elsevier.

E. J. Th. Rutgers
Departamento de cirugía, Instituto Neerlandés del Cáncer,
Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, Países Bajos

7b.1 Introducción

Este documento proporciona guías para el control de calidad del tratamiento locorregional del cáncer de mama invasivo.

Las guías facilitadas en el documento no son para tratamientos específicos, sino que exponen los objetivos que debería alcanzar el tratamiento locorregional del cáncer de mama y determinan las mediciones de los resultados para dichos objetivos. Este documento se basa parcialmente en las guías para la enfermedad de la mama sintomática del Grupo de la mama de la Asociación británica de oncología quirúrgica (*British Association of Surgical Oncology [BASO] Breast Group*¹), los principios y las guías de la Sociedad europea de cirugía oncológica (*European Society of Surgical Oncology; ESSO*) para los cirujanos en el manejo del cáncer de mama sintomático², y las guías europeas de garantía de calidad en la gestión quirúrgica de las lesiones detectadas mediante mamografía³. Puesto que la medición del resultado es una parte fundamental del proceso de control de calidad, el registro eventual de todos los datos clínicos, relacionados con el tratamiento y el seguimiento correspondientes de las pacientes es obligatorio⁴. Los criterios para la introducción de datos se indican en el texto como procedimientos operativos. A continuación, este documento describe las mediciones de los resultados más importantes para la calidad del tratamiento locorregional.

Aquí cabe señalar que el cáncer de mama debe diagnosticarse y tratarse en un entorno integral tal y como se describe en el documento "*The requirements of a specialist breast unit*"⁵ (Requisitos que debe reunir la unidad especializada en la mama) publicado por EUSOMA.

7b.2 Diagnóstico de la lesión primaria

Declaración: El cirujano debe tratar el cáncer de mama invasivo de una de las formas siguientes:

1. Si el diagnóstico triple (incluido resultado C-5 de aspirado con aguja fina [PAAF]) concuerda con cáncer de mama invasivo, o
2. Una biopsia con aguja gruesa muestra cáncer de mama invasivo, o
3. Una biopsia de incisión o excisión muestra cáncer de mama invasivo (nota: este procedimiento no se recomienda como paso inicial en el diagnóstico de cáncer de mama).

La valoración de diagnóstico de pacientes con alteraciones en la mama debe llevarse a cabo según se describe en el documento "*Diagnosis of breast cancer*"⁶ (Diagnóstico de cáncer de mama) publicado por EUSOMA.

En cada una de las pacientes en las que se sospecha la existencia de un cáncer de mama invasivo deben seguirse los siguientes pasos para el tratamiento locoregional:

- Examen físico (a cargo de un cirujano)
- Mamografía bilateral en dos proyecciones
- Ecografía para lesiones sintomáticas y para alteraciones en la densidad detectadas por mamografía
- Citología por PAAF / biopsia con aguja gruesa (según el grado de especialización y disponibilidad)

Los resultados de las pruebas diagnósticas deben ser sometidas al examen del equipo multidisciplinar^{6, 7}. Tras el diagnóstico de cáncer de mama, debe ofrecerse a las pacientes una explicación completa de las opciones de tratamiento.

En general, el cirujano puede considerarse como el responsable de la paciente de cáncer de mama durante su proceso diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Indicador de resultado: en más del 95% de las pacientes con cáncer de mama palpable se debería realizar una evaluación triple.

Indicador de resultado: más del 90% de las pacientes en las que posteriormente se confirma el cáncer de mama deben someterse a un procedimiento PAAF o biopsia con aguja gruesa preoperatoria al diagnosticarse el cáncer.

Indicador de resultado: más del 70% de las pacientes en las que posteriormente se confirma un cáncer de mama clínicamente oculto deberán contar con una PAAF o biopsia con aguja gruesa preoperatoria positiva para cáncer de mama.

7b.3 Diagnóstico de enfermedad metastásica

No hay evidencia de que ningún conjunto de pruebas sea suficientemente fiable como para excluir la enfermedad metastásica en el cáncer de mama primario operable⁸. Por consiguiente, se realizarán las pruebas necesarias en función de la extensión y los síntomas de la enfermedad local.

Para las pacientes con tumores en los que está indicada la cirugía como tratamiento primario, sin evidencia clínica de diseminación, las pruebas preoperatorias deben incluir: una radiografía de tórax, hemograma y análisis de la función hepática. Para las pacientes que presentan ganglios axilares con afectación clínica o que se consideran candidatas a la terapia neoadyuvante por el tamaño y el alcance del tumor primario, deben programarse otras pruebas adicionales. Entre estas se incluyen estudio hepático (tomografía computerizada, (CT) o ecografía) y una gammagrafía ósea (exploración ósea); los marcadores tumorales son opcionales.

7b.4 Cirugía de la mama

Declaración: La cirugía del cáncer de mama debe realizarla o supervisarla directamente un cirujano debidamente formado y especializado en cirugía de la mama^{1,2,7,9}.

El objetivo de la cirugía en el cáncer de mama invasivo es conseguir márgenes libres de tumor con la mínima extirpación posible, junto con una adecuada información a la paciente. Para alcanzar este objetivo, es preciso consultar a los cirujanos tras un proceso preoperatorio óptimo, en función del problema clínico.

Los resultados de las imágenes deben estar disponibles en el quirófano. El cirujano debe haber examinado a la paciente y haberle ofrecido información completa de su situación clínica antes de cualquier intervención.

Aquellas pacientes en las que es posible realizar un tratamiento conservador (CCM) deben ser informadas sobre las distintas opciones posibles: CCM, mastectomía y/o reconstrucción inmediata.

En los casos de lesiones clínicamente ocultas o dudas sobre el lugar del tumor, es obligatorio realizar una localización preoperatoria guiada por ecografía o por estereotaxia.

El diagnóstico histológico o citológico preoperatorio de las lesiones malignas mejora la calidad e integridad de las biopsias de excisión terapéuticas (lumpectomías)^{6, 9}. Los implantes de hilos metálicos facilitan la excisión completa de las microcalcificaciones. El objetivo de la excisión local en la CCM es obtener unos márgenes libres de tumor y un resultado estético -óptimo en la medida de lo posible-. En consecuencia, el tamaño de la lesión, es decir el tamaño de la excisión, es limitado y depende del tamaño de la mama. No se puede dar un límite de tamaño superior de la CCM para el cáncer invasivo.

El objetivo del cirujano debe ser realizar una excisión local amplia en una única pieza y marcar la muestra para el patólogo. La valoración de márgenes se realiza preferentemente en una pieza única. La valoración de márgenes mediante las llamadas citología de impresión preparatoria táctil o biopsias de raspados aleatorios de la cavidad puede resultar útil, pero no ha demostrado ser superior a una valoración minuciosa y completa de la pieza de excisión local amplia.

Las incisiones se realizan de forma que garanticen el mejor resultado estético posible, y ha de tenerse en cuenta la posibilidad de una mastectomía. El cierre del tejido de la mama, el uso de drenajes y el cierre epidérmico dependen de la anatomía local, del ancho de la excisión y de la ubicación del tumor en la mama. Han de tomarse todas las medidas para conseguir el mejor resultado estético posible¹⁰.

Indicador de resultado: Todas las pacientes con cáncer invasivo consideradas como candidatas a una cirugía conservadora de la mama deben disponer información sobre la posibilidad de CCM.

Indicador de resultado: más del 90% de las mujeres sometidas a cirugía conservadora deben tener 3 o menos intervenciones quirúrgicas.

7b.5 Tratamiento conservador de la mama

La CCM combina una excisión quirúrgica que busca obtener márgenes microscópicamente libres con un tratamiento radioterápico de la mama. Normalmente se aplica al cáncer de mama invasivo unifocal pequeño (arbitrariamente hasta 4 cm). Los objetivos son:

1. Lograr un control local
2. Conservar la estética de la mama

Los requisitos para la cirugía de mama se describen en el párrafo anterior. En la conservación de la mama, el objetivo del cirujano es obtener unos márgenes libres de al menos 1 cm.

Los requisitos para la radioterapia de la mama son:

- Fotones de alta energía
- Simulación y planificación del tratamiento
- Uso de los modificadores de haz adecuados para conseguir homogeneidad en la distribución de la dosis: la dosis no debe sobrepasar el 110% ni ser inferior al 95% de la dosis prescrita
- Evitar la irradiación del corazón, los pulmones y de la mama contralateral
- Preferiblemente, el intervalo entre la cirugía y el inicio de la radioterapia no debe ser superior a 8 semanas

Las indicaciones para CCM deben tener en cuenta los factores de riesgo de recurrencia local y los factores claves para un buen resultado estético^{11,12}.

El objetivo de la CCM es mantener la tasa de recaída del cáncer invasivo de la mama por debajo del 1 - 2% por año de seguimiento (< 15% a los 10 años)^{13,14}. Si los factores de riesgo conocidos indican un mayor riesgo de recaída de cáncer de mama (edad joven, excisión incompleta de cáncer infiltrante o in situ, imposibilidad de suministrar una dosis adecuada de radioterapia), debe contemplarse la posibilidad de repetir la cirugía (cuando ello sea estéticamente posible) o de realizar una mastectomía¹⁵.

Indicador del resultado: La tasa de recaída de cáncer de mama invasivo tras una CCM no debe ser superior al 15% a los 10 años.

Indicador del resultado: Un resultado estético excelente o bueno desde el punto de vista de una paciente debe ser como mínimo del 80% a los 3 años.

Recomendación: como la radioterapia mejora considerablemente el control del tumor de la mama (en un factor de 2 - 3), todas las pacientes (> 95%) de cáncer invasivo que hayan sido sometidas a cirugía conservadora de la mama deben consultar a un oncólogo radioterápico para garantizar que dispongan de la información suficiente sobre cómo conseguir un máximo control tumoral con la mínima morbilidad posible.

7b.6 Mastectomía

La mastectomía es la extirpación en bloque de todo el parénquima mamario, incluido las partes de piel superpuesta con el complejo areola-pezones.

Los criterios para la mastectomía son los siguientes:

1. Pacientes no candidatas a CCM
2. Preferencia de la paciente

El objetivo de la mastectomía es conseguir márgenes libres de tumor.

La mastectomía sigue siendo una opción razonable para conseguir un control local del cáncer de mama invasivo. La paciente debe ser informada de esta opción, incluido la posibilidad de una reconstrucción inmediata de la mama. Puede ofrecerse una reconstrucción de la mama, pero ésta no debe retrasar ni obstaculizar el tratamiento locoregional. En la enfermedad extensa (ya sea clínicamente o después de una aproximación histológica de la pieza de la excisión) la mastectomía puede no ofrecer un control local suficiente. Los factores asociados a un riesgo elevado de recurrencia local después de la mastectomía son los siguientes:

1. Tumor invasivo > 5 cm (medido por el patólogo)
2. Invasión vascular
3. Afectación epidérmica o muscular
4. Márgenes quirúrgicos afectados o próximos (< 1 mm)
5. Afectación ganglionar extensa (≥ 4 ganglios positivos)

Cuando existan estos factores de riesgo, deberá plantearse a la paciente la posibilidad de una radioterapia adyuvante de la pared torácica^{16,17}.

Indicador del resultado: La tasa de recaída de cáncer en la pared torácica tras una mastectomía por cáncer de mama invasivo no debe ser superior al 10% a los 10 años.

Recomendación: Cuando existan factores de riesgo elevado de una recaída local tras la mastectomía, más del 90% de las pacientes deben consultar a un oncólogo radioterápico que les informe acerca de la posibilidad de una radioterapia adyuvante de la pared torácica y de la zona ganglionar linfática.

Recomendación: Las pacientes con cáncer de mama operable primario a quienes se aconseja, o que prefieren, una mastectomía deben ser informadas por el cirujano o cirujano plástico acerca de las posibilidades de reconstrucción de la mama.

7b.7 Quimioterapia neoadyuvante (en tumores demasiado grandes para un tratamiento conservador de la mama)

Varios estudios ponen de manifiesto que distintos planes de quimioterapia neoadyuvante conducen a una remisión del cáncer de mama invasivo primario en más del 80% de las pacientes, con una remisión completa patológica que oscila entre 7 y el 15%^{18,19}. Algunos de los ensayos realizados reflejan tasas diferentes (30 - 85%) de pacientes que podrían ser tratadas con CCM para cánceres inicialmente considerados demasiado grandes para un tratamiento conservador^{20,21}. Hasta la fecha, tras un seguimiento limitado, estos ensayos demuestran las mismas tasas de supervivencia en las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante que las que se someten a una quimioterapia adyuvante^{18,19,20,21}. Sin embargo, en algunos estudios las tasas de fracaso local son inaceptablemente elevadas, de modo que las mismas condiciones quirúrgicas son válidas para pacientes candidatas a la CCM sin quimioterapia²¹.

La quimioterapia neoadyuvante no se aplica en pacientes con cáncer de mama invasivo que ya son candidatas a CCM. Si los tumores son demasiado grandes como para una CCM, es obligatorio realizar una core biopsia en cáncer de mama invasivo confirmado por histología. Las microcalcificaciones dispersas y las enfermedades multifocales presentan contraindicaciones para una quimioterapia neoadyuvante²². Puesto que aún no se han evaluado claramente ni la combinación óptima ni la duración de la quimioterapia, la quimioterapia neoadyuvante para reducir el grado tumoral a fin de facilitar la CCM debe aplicarse con precaución. En el caso de pacientes para las que se considere este tratamiento, éstas sólo deben ser informadas después de la confirmación histológica del diagnóstico de cáncer de mama y de haberse obtenido imágenes óptimas como mínimo por mamografía. Una vez finalizada la quimioterapia, debe realizarse una segunda mamografía antes del tratamiento quirúrgico para evaluar la viabilidad de la CCM. Después de cada ciclo de quimioterapia, deberá excluirse la progresión tumoral local mediante examen clínico^{18,19}.

Indicador del resultado: El tratamiento conservador de la mama tras una quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama invasivo confirmado por histología (reducción superior al 50%) en tumores considerados demasiado grandes para CCM debería dar lugar a una tasa de recaída de cáncer de mama inferior al 15% al cabo de 10 años.

7b.8 Cáncer de mama localmente avanzado (CMLA)

Definición:

- Tumor > 5 cm (estadío III) medido clínicamente, por ecografía o mamografía
- Afectación epidérmica demostrada
- Afectación muscular o esquelética de la pared torácica
- Ganglios linfáticos axilares fijos
- Signos clínicos de una mastitis carcinomatosa
- Ganglio apical (infraclavicular) con tumoración positiva

Hay evidencia suficiente de que la combinación de distintos tratamientos es mejor para garantizar un control locoregional duradero en el cáncer de mama localmente avanzado. Se desconoce la influencia sobre la supervivencia global^{23,24}.

El momento en que se debe introducir cada uno de los componentes del tratamiento multimodalidad aún no se ha establecido. La ventaja de una quimioterapia inicial, generalmente aceptada como el primer paso en el CMLA, es que el cáncer primario funciona como su propia prueba de sensibilidad a la quimioterapia. Por ejemplo, en una situación de enfermedad progresiva tras dos ciclos de quimioterapia, se puede optar por detener la quimioterapia aplicada. Por otro lado, se ha demostrado de forma convincente que una remisión parcial o completa tras la quimioterapia inicial es un factor pronóstico favorable importante para el control local y la supervivencia²⁴. En general, en la mayoría (> 80%) de las pacientes, se observa una remisión del tamaño tumoral tras una quimioterapia inicial. La radioterapia de la mama, pared torácica y ganglios linfáticos regional forma parte integral del tratamiento de CMLA.

Se desconoce si ha de intervenir quirúrgicamente y en qué medida. Para el cáncer invasivo macroscópico, solo la radioterapia proporcionará un control local duradero en aproximadamente el 60 - 70% de las pacientes²⁵. En cuanto al resto del cáncer invasivo con manifestación clínica, la reducción del tumor (disminución) por cirugía mejorará el control local. En general, si la quimioterapia inicial en el CMLA da lugar a una remisión parcial, la cirugía (CCM, mastectomía o procedimientos más extensos en función del alcance de la enfermedad restante) está indicada para garantizar un mejor control local en combinación con una radioterapia adyuvante. Sin embargo, lo mismo puede decirse si la quimioterapia no tiene ningún efecto. El tratamiento hormonal adyuvante debe considerarse siempre para pacientes con tumores con receptores de estrógenos (RE) y/o de progesterona (PgR)²⁶ **positivos.** El Tamoxifén es un fármaco equivalente a la quimioterapia se utiliza en pacientes mayores con tumores con receptores positivos.

Indicador del resultado: Más del 80% de las pacientes de cáncer de mama localmente avanzado deben haberse sometido a un tratamiento de modalidades combinadas que incluya: quimioterapia inicial, la cirugía citorrreductora para la enfermedad y radioterapia.

7b.9 Diseminación linfática

El cáncer invasivo puede dar lugar a una diseminación linfática. Los factores de tumor primario más importantes asociados a un riesgo de diseminación linfática son los siguientes:

- Tamaño del tumor
- Grado
- Invasión vascular

Las pacientes de cáncer microinvasivo (< 2 mm) o tubular de hasta 10 mm presentan escasas probabilidades de metástasis en ganglios linfáticos. Para estas pacientes, puede omitirse la búsqueda de una metástasis de ganglio linfático o el tratamiento electivo de ganglios linfáticos^{27, 28, 29}.

La presencia de metástasis de ganglio linfático es el factor pronóstico más importante para la supervivencia; cuanto mayor sea la afectación de los ganglios linfáticos, peor será el pronóstico³⁰. El tratamiento de la metástasis de ganglio linfático dará lugar a un control regional más duradero de la enfermedad³¹. No existe evidencia de que un tratamiento precoz de la metástasis de ganglio linfático clínicamente oculta tenga o no impacto en la supervivencia global.

Existen evidencias indirectas que parecen sugerir un efecto positivo pequeño, aunque significativo, sobre la supervivencia³²⁻³⁴.

En definitiva, saber que existe una diseminación de ganglio linfático dará lugar a un ajuste del tratamiento para mejorar el resultado de la paciente.

Las pruebas para diagnosticar la diseminación linfática son las siguientes:

1. Citología por PAAF de los ganglios linfáticos regionales agrandados y con manifestación clínica
2. Citología por PAAF dirigida por ecografía de los ganglios linfáticos sospechosos
3. Muestreo no selectivo de ganglios linfáticos
4. Disección axilar de ganglios linfáticos (DAGL), nivel I - II
5. Disección completa de ganglios linfáticos (DAGL), nivel I - II - III
6. Mapeo linfático mediante el procedimiento de ganglio centinela (GC)

La exactitud propia de cada método varía en función de la experiencia, el hecho de que exista afectación previa del ganglio linfático y las técnicas aplicadas. Una DAGL (como mínimo nivel I - II) que dé lugar a un examen patológico de al menos 10 ganglios linfáticos ha demostrado ofrecer una información excelente de pronóstico sobre el estado ganglionar y el control tumoral axilar a expensas de una cierta morbilidad, que es sobre todo el precio que se debe pagar para conseguir que las pacientes presenten ganglios negativos³⁵. Si se utiliza DAGL como un procedimiento para establecer el estadio, se recomienda realizar una limpieza axilar completa que dé lugar a un control del tumor axilar suficiente en la mayoría de las pacientes con ganglios positivos^{33, 34}. El muestreo de ganglios linfáticos no selectivo puede producir errores en el muestreo, pero ha demostrado proporcionar información de pronóstico suficiente con una menor morbilidad³⁶.

Los datos ya contrastados procedentes de varios estudios prospectivos indican que el mapeo linfático mediante la técnica del ganglio centinela puede ser un procedimiento de clasificación de estadios equivalente si se lo compara con DAGL^{37, 38}. Sin embargo, la técnica del ganglio centinela es laboriosa, exige experiencia y un mapeo cuidadoso de los ganglios centinela con marcadores (linfoescintigrafía, uso intraoperatorio de sonda e isótopo radioactivo). Sin embargo, cualquiera que participe en esta nueva técnica debe someterse a una fase de aprendizaje que incluirá un curso de formación y la verificación del procedimiento mediante DAGL en un mínimo de 25 y preferiblemente 50 pacientes³⁹.

Una vez establecida la diseminación linfática a la axila, está generalmente aceptada la indicación de un tratamiento de la misma³¹⁻³⁴. En la enfermedad con manifestación clínica, una DAGL completa (seguida de radioterapia cuando se indique) proporciona el mejor control del tumor axilar. Si se encuentra metástasis de ganglios linfáticos en la muestra de DAGL, en general la axila se trata adecuadamente excepto en la diseminación extensa: de forma arbitraria, más de cuatro ganglios linfáticos positivos, un ganglio apical positivo y un crecimiento ganglionar adicional son indicaciones de radioterapia adyuvante³². En estas situaciones, debe plantearse a la paciente la opción de radioterapia regional. Si después del muestreo ganglionar linfático no selectivo o del procedimiento de ganglio centinela se encuentra metástasis de ganglio linfático, hay riesgo sustancial de que hayan quedado otros ganglios con tumoración positiva en la axila (variación del 10 a 50% después de procedimientos de ganglio centinela). Estos hallazgos justifican el tratamiento electivo de la axila. Las opciones de tratamiento de la axila tras el muestreo de ganglio linfático o del procedimiento de ganglio centinela son DAGL completa o bien radioterapia de la axila. Aún no se ha establecido cuál es el tratamiento que consigue el mejor control regional con mínima toxicidad y morbilidad duradera^{34, 40}.

El tratamiento electivo de los ganglios de la cadena mamaria interna (CMI) es objeto de numerosos debates⁴¹. Si el mapeo linfático localiza ganglios centinela en la cadena mamaria interna, estos ganglios pueden eliminarse. Si presentan tumoración positiva, se puede irradiar el área de la cadena mamaria interna. Cuando la linfoescintigrafía no muestra drenaje a la cadena mamaria interna, no está claro si esto implica un riesgo bajo de diseminación tumoral a esta región. El papel de la biopsia de ganglios de la CMI está siendo estudiado actualmente.

El valor de la irradiación electiva de los ganglios de la cadena mamaria interna está siendo investigado en un gran ensayo de la Organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC) en pacientes con un tumor axilar positivo o de localización medial.

Indicador del resultado: Para pacientes de cáncer de mama invasivo de menos de 2 mm o cáncer tubular de menos de 10 mm no es necesario el mapeo linfático ni el tratamiento electivo de los ganglios linfáticos axilares.

Indicador del resultado: Para pacientes de cáncer invasivo, debe obtenerse información sobre el estado ganglionar (muestreo ganglionar linfático > 4 ganglios, DAGL en más de 10 ganglios, procedimiento de ganglio centinela)

Indicador del resultado: Más del 90% de las pacientes con cáncer invasivo y metástasis de ganglio linfático demostrada deben haber sido sometidas a tratamiento axilar (DAGL, radioterapia de la axila o combinada en afectación ganglionar extensa).

7b.10 Carcinoma ductal in situ

El carcinoma ductal in situ (CDIS) se define como una transformación maligna de las células del revestimiento ductal dentro de una membrana basal intacta. EL CDIS se diagnostica con mayor frecuencia tras la puesta en marcha del cribado de la mama. Actualmente, más del 15% de las malignidades detectadas por cribado son CDIS⁴². El CDIS puede aparecer en distintas variantes histológicas con características citonucleares específicas, arquitectónicas y moleculares patológicas⁴³. Al igual que el cáncer invasivo, un CDIS muy indiferenciado está asociado a un comportamiento más agresivo, sobre todo con respecto a una recurrencia invasiva y la consiguiente enfermedad metastásica.

El objetivo del tratamiento quirúrgico del CDIS es conseguir márgenes libres de tumor^{44, 45}. Para alcanzar esta meta, todos los requisitos asociados al tratamiento del cáncer invasivo son aplicables al CDIS⁴²:

- Imágenes óptimas (incluyendo la ampliación de proyecciones en los casos de microcalcificaciones)
- Diagnóstico prequirúrgico de las microcalcificaciones o densidad por medio de biopsia con aguja gruesa (estereotáxicas o guiadas por ecografía)
- Debate sobre la paciente en el equipo multidisciplinar
- Radiografía de las muestras tras una cirugía de excisión diagnóstica y/o terapéutica
- Localización con arpón antes de cualquier intervención quirúrgica de una lesión clínicamente oculta
- El objetivo de la resección quirúrgica es conseguir un margen sin tumor de al menos 1 cm.
- Marcado de la muestra tras la excisión para guiar al patólogo
- Valoración de diagnóstico a cargo del patólogo de acuerdo con las directrices establecidas

El CDIS debe extirparse completamente. Si hay afectación de márgenes debe intentarse una nueva excisión (guiada por mamografía posoperatoria y, si es necesario, otra localización con arpón). Cuando la repetición de la excisión da lugar a un resultado estético inadecuado, debe contemplarse y ofrecerse la mastectomía (con o sin reconstrucción). Si de acuerdo con los hallazgos mamográficos, el CDIS se considera demasiado grande como para conservar la mama (generalmente sobrepasa un área de microcalcificaciones de 3 cm) debe plantearse una mastectomía inmediata con o sin reconstrucción.

En el CDIS "verdadero", no se recomienda el tratamiento de la axila⁴².

La radioterapia reduce en un 40% las tasas de recaída de cáncer de mama tras una excisión completa del CDIS, con independencia de las características histológicas del CDIS^{46, 47}. Por consiguiente, siempre debe plantearse la posibilidad de radioterapia a la paciente que desea conservar la mama tras una excisión completa del CDIS. Hay casos en los que el riesgo de recaída local invasiva, que puede dar lugar a una diseminación, es muy bajo⁴⁴:

- Focos pequeños (< 2 cm) de CDIS
- CDIS de bajo grado
- Márgenes de más de 10 mm confirmados histológicamente.

En estas situaciones, el valor adyuvante de la radioterapia es muy limitado.

Tras una CCM por CDIS, debe realizarse un seguimiento cuidadoso de las pacientes con al menos una mamografía anual. Debe tenerse presente que el CDIS es una enfermedad potencialmente curable (mediante mastectomía). Por consiguiente, la CCM debería llevarse a cabo sólo cuando exista un riesgo muy limitado de desarrollar cáncer invasivo.

Recomendación: Tras una excisión completa de CDIS, debe plantearse a la paciente la radioterapia adyuvante de la mama.

Indicador del resultado: La tasa de recaída de cáncer de mama (invasivo) tras una CCM por CDIS debería ser inferior al 10% a los 10 años.

Indicador del resultado: La tasa de recaída de cáncer de la pared torácica por CDIS debería ser inferior al 5% a los 10 años.

7b.11 Seguimiento

El seguimiento tras un tratamiento de cáncer de mama es obligatorio por los motivos siguientes⁴⁸:

- Para la evaluación del resultado, al menos anualmente, por tiempo indefinido
- Para la evaluación de las recurrencias
- Para el diagnóstico, de segundos tumores primarios:
 - Mamografía anual recomendada
 - Para el diagnóstico de la enfermedad a distancia
 - La detección de la enfermedad a distancia, asintomática, no aumenta la supervivencia
 - En el caso de síntomas deben aplicarse otros medios diagnósticos

7b.12 Participantes

E.J.T. Rutgers, Amsterdam, presidente. H. Bartelink, Amsterdam. R. Blamey, Nottingham. M. Blicher t Toft, Copenhagen. L. Cataliotti, Florencia. A. Fourquet, París. M. Greco, Milán. R. Holland, Nijmegen. R. Jakesz, Viena. J.P Julien, Rouen. N. O'Higgins, Dublín. J.L. Peterse, Amsterdam. J.Y. Petit, Milán. P. Ponti, Turín. R. Sainsbury, Hutterfield. C.J.H. van de Velde, Leiden.

7b.13 Bibliografía

1. R.W. Blamey, The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). BASO Breast Specialty Group. *Eur J Surg Oncol.* 24 (1998), pp. 464–476.
 2. M. Blicher t-Toft, M.G. Smola, L. Cataliotti and N. O'Higgins, Principles and guidelines for surgeons - management of symptomatic breast cancer. European Society of Surgical Oncology. *Eur J Surg Oncol.* 23 (1997), pp. 101–109.
 3. N. O'Higgins, D.A. Linos, M. Blichert-Toft et al., European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. European Breast Cancer Working Group. *Eur J Surg Oncol.* 24 (1998), pp. 96–98.
 4. M.R. Christiaens, L. Cataliotti, I. Fentiman et al., Comparison of the surgical procedures for breast conserving treatment of early breast cancer in seven EORTC centres. *Eur J Cancer* 32A (1996), pp. 1866–1875.
 5. EUSOMA, The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 36 (2000), pp. 2288–2293.
 6. N.M. Perry, on behalf of the EUSOMA Working Party. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 37 (2001), pp. 159–172.
 7. M. Richards, R. Sainsbury and D. Kerr, Inequalities in breast cancer care and outcome. *Br J Cancer* 76 (1997), pp. 634–638.
 8. R. Samant and P. Ganguly, Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch Surg.* 134 (1999), pp. 551–553.
 9. J.M. Dixon, O. Ravisekar, M. Cunningham, E.D. Anderson, T.J. Anderson and H.K. Brown, Factors affecting outcome of patients with impalpable breast cancer detected by breast screening. *Br J Surg* 83 (1996), pp. 997–1001.
 10. B. Cady, S.S. Falkenberg and M.A. Chung, The surgeon's role in outcome in contemporary breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 9 (2000), pp. 119–132 viii.
 11. C. Vrieling, L. Collette, A. Fourquet, W.J. Hoogenraad, J. Horiot, J.J. Jager, M. Pierart, P.M. Poortmans, H. Struikmans, B. Maat, E. Van Limbergen and H. Bartelink, The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *Radiother Oncol.* 55 (2000), pp. 219–232.
 12. C. Vrieling, L. Collette, A. Fourquet et al., The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC 'boost versus no boost' trial. EORTC
-

- Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 45 (1999), pp. 677–685.
13. J.A. van Dongen, A.C. Voogd, I.S. Fentiman et al., Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 92 (2000), pp. 1143–1150.
 14. M. Morrow, J.R. Harris and S.J. Schnitt, Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 87 (1995), pp. 1669–1673.
 15. M. Morrow and J.R. Harris, Local management of invasive breast cancer. 2nd edn. In: J.R. Harris, M.E. Lippman, M. Morrow and C.K. Osborne, Editors, *Diseases of the Breast*, Lippincot Williams Wilkins, Philadelphia (2000), pp. 515–560.
 16. M. Overgaard, Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 9 (1999), pp. 292–299.
 17. N. Bijker, E.J. Rutgers, J.L. Peterse, J.A. van Dongen, A.A. Hart, J.H. Borger and B.B. Kroon, Low risk of locoregional recurrence of primary breast carcinoma after treatment with a modification of the Halsted radical mastectomy and selective use of radiotherapy. *Cancer* 85 (1999), pp. 1773–1781.
 18. F. Sapunar and I.E. Smith, Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Med.* 32 (2000), pp. 43–50.
 19. A.C. Wolff and N.E. Davidson, Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000), pp. 1558–1569.
 20. B. Fisher, J. Bryant, N. Wolmark et al., Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 16 (1998), pp. 2672–2685.
 21. L. Mauriac, G. MacGrogan, A. Avril et al., Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol.* 10 (1999), pp. 47–52.
 22. S. Zurrida, M. Greco and U. Veronesi, Surgical pitfalls after preoperative chemotherapy in large size breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 20 (1994), pp. 641–643.
 23. G.N. Hortobagyi, S.E. Singletary and E.A. Strom, Treatment of locally advanced breast cancer. In: J.R. Harris, M.E. Lippman, M. Morrow and C.K. Osborne, Editors, *Diseases of the Breast*, 2nd edn, Lippincot Williams Wilkins, Philadelphia (2000), pp. 645–660 (Chapter 39).
 24. F.J. Esteva and G.N. Hortobagyi, Locally advanced breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 13 (1999), pp. 457–472 vii.
 25. C. Schaake-Koning, E.H. van der Linden, G. Hart and E. Engelsman, Adjuvant chemo- and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: a randomized clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 11 (1985), pp. 1759–1763.
 26. H. Bartelink, R.D. Rubens, E. van der Schueren and R. Sylvester, Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 15 (1997), pp. 207–215.
 27. D.A. Fein, B.L. Fowble, A.L. Hanlon et al., Identification of women with T1–T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 65 (1997), pp. 34–39.
 28. D.C. Maibenco, L.K. Weiss, K.S. Pawlish and R.K. Severson, Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 85 (1999), pp. 1530–1536.
 29. S.A. Silver and F.A. Tavassoli, Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 82 (1998), pp. 2382–2390.
 30. N. Wilking, L.E. Rutqvist, J. Carstensen, A. Mattsson and L. Skoog, Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. Stockholm Breast Cancer Study Group. *Acta Oncol.* 31 (1992), pp. 29–35.
 31. S.H. Levitt, The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. *Cancer* 74 (1994), pp. 1840–1846.
 32. J. Van de Steene, G. Soete and G. Storme, Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol.* 55 (2000), pp. 263–272.
 33. B. Cady, A contemporary view of axillary dissection. *Ann Surg* 232 (2000), pp. 8–9.
 34. A. Recht, Should irradiation replace dissection for patients with breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes?. *J Surg Oncol.* 72 (1999), pp. 184–192.
 35. C.K. Axelsson, H.T. Mouridsen and K. Zedeler, Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group
-

- (DBCG). *Eur J Cancer* 28A (1992), pp. 1415–1418.
36. U. Chetty, W. Jack, R.J. Prescott, C. Tyler and A. Rodger, Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit. *Br J Surg.* 87 (2000), pp. 163–169.
 37. O.E. Nieweg, L. Jansen, R.A. Valdes Olmos, E.J. Rutgers, J.L. Peterse, K.A. Hoefnagel and B.B. Kroon, Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med.* 26 Suppl. 4 (1999), pp. S11–S16.
 38. P.I. Haigh and A.E. Giuliano, Role of sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Med.* 32 (2000), pp. 51–56.
 39. A.E. Giuliano, See one, do twenty-five, teach one: the implementation of sentinel node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 6 (1999), pp. 520–521.
 40. F.J. Hoebbers, J.H. Borger, A.A. Hart, J.L. Peterse, E.J. Rutgers and J.V. Lebesque, Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer* 88 (2000), pp. 1633–1642.
 41. G.M. Freedman, B.L. Fowble, N. Nicolaou, E.R. Sigurdson, M.H. Torosian, M.C. Boraas and J.P. Hoffman, Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 46 (2000), pp. 805–814.
 42. G.F. Schwartz, L.J. Solin, I.A. Olivotto, V.L. Ernster and P.I. Pressman, Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22–25, 1999. *Cancer* 88 (2000), pp. 946–954.
 43. S.J. Schnitt, J.R. Harris and B.L. Smith, Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet?. *Cancer* 77 (1996), pp. 2189–2192.
 44. M.J. Silverstein, M.D. Lagios, S. Groshen, J.R. Waisman, B.S. Lewinsky, S. Martino, P. Gamagami and W.J. Colburn, The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 340 (1999), pp. 1455–1461.
 45. M.J. Silverstein, Ductal carcinoma in situ of the breast. *BMJ.* 317 (1998), pp. 734–739.
 46. B. Fisher, J. Dignam, N. Wolmark et al., Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* 16 (1998), pp. 441–452.
 47. J.P. Julien, N. Bijker, I.S. Fentiman et al., Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 355 (2000), pp. 528–533.
 48. D.F. Hayes, Evaluation of patients after primary therapy. In: J.R. Harris, M.E. Lippman, M. Morrow and C.K. Osborne, Editors, *Diseases of the Breast*, 2nd edn, Lippincot Williams Wilkins, Philadelphia (2000), pp. 709–730.

