Prog Obstet Ginecol. 2011;54(2):85—90

PROGRESOS de
OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog

CASO CLÍNICO

Tratamiento conservador en pacientes con cáncer de mama multicéntrico

Antonio Millet [a,*], Bienvenido Evangelio [b], Antonio Leal [a] y Octavio Burgués [c]

[a] *Sección de Patología Mamaria, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España*
[b] *Sección de Ginecología General, Hospital Marina Alta, Denia, Alicante, España*
[c] *Sección de Patología Mamaria, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España*

Recibido el 5 de julio de 2008; aceptado el 27 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE
Cáncer de mama;
Multicentricidad;
Cirugía

Resumen El diagnóstico del cáncer mamario se realiza cada vez con más frecuencia en estadios tempranos de la enfermedad lo que permite realizar cirugías menos agresivas —conservación mamaria, biopsia de ganglio centinela—. En los casos con tumores multicéntricos, sin embargo, se ha aceptado hasta hace poco tiempo que la conservación mamaria estaba contraindicada. En los últimos años varios estudios han cuestionado esta contraindicación absoluta sugiriendo que el tratamiento conservador puede ser una opción quirúrgica siempre que se cumpla rigurosamente la obtención de márgenes libres estudiados microscópicamente. Presentamos un caso ilustrativo diagnosticado y tratado conservadoramente en nuestro Servicio; nos permite revisar los argumentos que apoyan en la actualidad el uso de cirugías conservadoras en los tumores de mama multicéntricos.
© 2008 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Breast cancer;
Multicentricity;
Surgery

Conservative treatment in patients with multicentric breast cancer

Abstract Diagnosis of breast cancer is increasingly made in the early stages of the disease, allowing for less aggressive surgery (breast conservation and sentinel node biopsy). Until recently, breast conservation was generally considered to be contraindicated in multicentric breast cancer. However, recent studies have questioned this belief, suggesting that breast-conserving surgery might be an option in these cases if microscopically free margins are obtained. We present a case of multicentric breast cancer, diagnosed and treated conservatively in our department. We also review the data supporting the current use of breast-conserving surgery in multicentric breast cancer.
© 2008 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: amillets@amillets.com (A. Millet).

0304-5013/$ — see front matter © 2008 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.pog.2010.10.004

Introducción

El diagnóstico del cáncer mamario se está realizando cada vez con más frecuencia en estadios tempranos de la enfermedad[1]. Esto está permitiendo que la cuadrantectomía y la biopsia de ganglio centinela estén sustituyendo progresivamente a la mastectomía y al vaciamiento axilar en muchas pacientes. Sin embargo, la mayoría de los ginecólogos/cirujanos desaconsejan la conservación mamaria en los casos de tumores multicéntricos. Recientemente se ha cuestionado tanto el significado biológico de la multicentricidad como su misma definición. Sea cual sea la definición de multicentricidad que aceptemos, el punto más controvertido es que el concepto de cuadrante es arbitrario y no representa una entidad con significado biológico.

Caso

Paciente premenopáusica de 46 años, obesa, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés; presenta un antecedente familiar de primer grado (hermana) de cáncer mamario a los 45 años.

La paciente acude a su ginecólogo por notar un nódulo no doloroso en cuadrante supero externo (CSE) de mama izquierda (MI) desde hace varias semanas. Le practican en esa primera consulta una biopsia con aguja gruesa del nódulo que es informada como carcinoma ductal infiltrante (CDI) (fig. 1A), con moderado pleomorfismo nuclear y baja actividad mitótica; el tumor infiltra principalmente en forma de cordones y células sueltas formando aislados grupos sólidos, y se acompaña de componente in situ (menor del 25%) sin que se vea una clara invasión vascular ni perineural; el estroma muestra marcada reacción desmoplásica.

Ante este resultado, la paciente es remitida a nuestro hospital. A la exploración física (EF) presenta unas mamas ptósicas, de consistencia parcialmente sustituida por grasa, siendo la mama derecha (MD) algo mayor que la MI; a 3 cm de la areola izquierda y a las 2 horarias, se palpa un nódulo de aproximadamente 3 cm, duro, mal delimitado, adherido a plano profundo. El relieve del nódulo en piel se aprecia a simple vista y no existe telorrea ni telorragia. En la axila izquierda (AI) no se palpan nódulos sospechosos.

Se solicita un estudio por la imagen completo - mamografía (Mx), ecografía y resonancia magnética nuclear (RMN) bilaterales- (fig. 2-5). La Mx informa de un área de distorsión de la arquitectura fibroglandular en cuadrantes superiores de

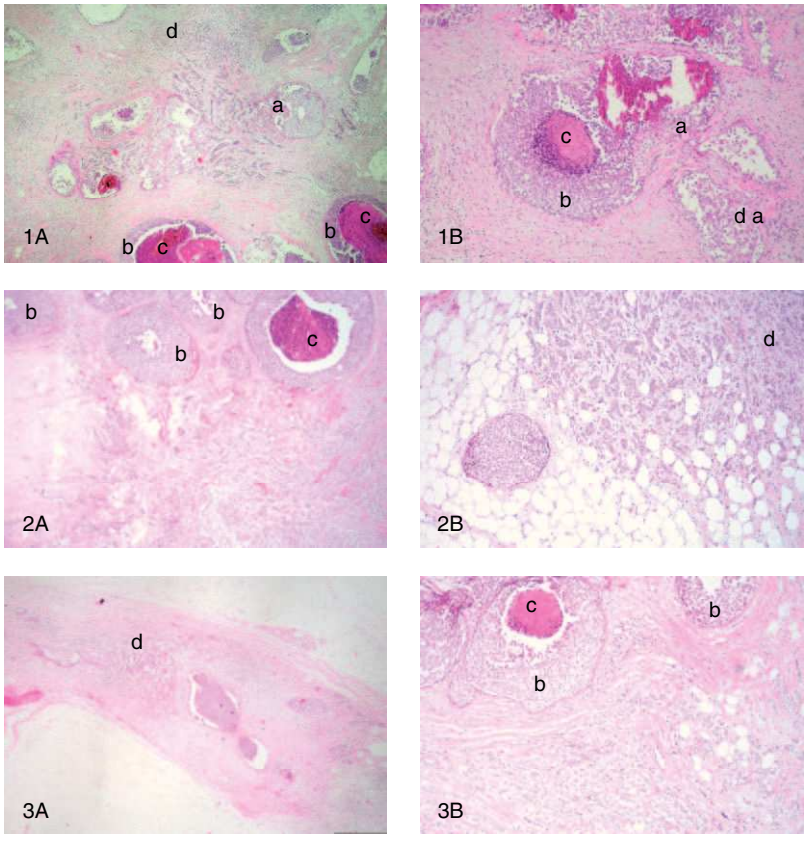

Figura 1 Estudio anatomopatológico de los tres focos neoplásicos (1A: 1.er foco H&E,10 x. 1B: 1.er foco H&E, 40 x. 2A: 2.◦ foco, H&E, 10 x. 2B: 2.◦ foco, H&E, 40 x. 3A: 3.er foco H&E, 4 x. 3B: 3.er foco H&E, 40 x). El patrón de arquitectura tumoral es similar en los tres focos de tumor analizados: carcinoma ductal infiltrante (a) asociado a un componente de carcinoma ductal in situ (b) con necrosis central de tipo comedo (c). El componente infiltrativo (d) consta de células epiteliales poligonales con moderado pleomorfismo nuclear y baja actividad mitótica, dispuestas en pequeños cordones irregulares y nidos sólidos, que se extienden por el estroma induciendo una reacción fibrosa del mismo. En el componente in situ (b) destaca la expansión de ductos con epitelio atípico que crece hacia la luz, con presencia constante de necrosis central y ocasional calcificación (c).

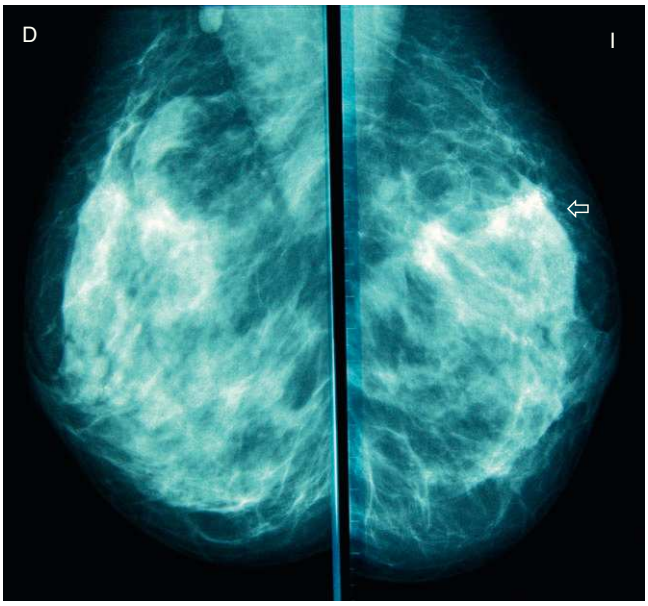

Figura 2 Mamografías bilaterales en proyección oblicua. Área de distorsión de la arquitectura fibroglandular en cuadrantes superiores de la MI (flecha).

la MI (fig. 2) así como de múltiples microcalcificaciones sospechosas en CSE MI (fig. 3); la Mx magnificada de MI muestra múltiples focos de microcalcificaciones sospechosas en ambos cuadrantes superiores (fig. 4). La ecografía muestra varios focos hipoecoicos sospechosos en cuadrantes superiores de MI. La RMN de MI muestra una mama de menor tamaño que la MD, con 2 o 3 áreas irregulares e hipercaptantes (captación intensa y precoz) en ambos cuadrantes superiores y línea intercuadrántica superior (LICSup), todo ello muy sugestivo de multicentricidad (fig. 5).

Ante la sospecha de estar ante una neoplasia multicéntrica afectando a CSI, además del foco ya conocido en CSE, decidimos realizar una biopsia con aguja gruesa de un área de aumento de densidad situada en CSI y LICSup MI. Se obtuvieron 8 cilindros de esas dos zonas que fueron informados como CDI grado 2 y carcinoma ductal in situ (CDIS) asociado, sólido, con receptores hormonales positivos. El diagnóstico fue de CDI multicéntrico asociado a CDIS por lo que planteamos tanto la posibilidad de una mastectomía como la de un tratamiento conservador, insistiendo en el requisito principal para nosotros: dejar márgenes libres de enfermedad micro/macroscópica y explicando claramente la necesidad de recibir radioterapia (RT) tras la cirugía conservadora. La paciente, muy motivada por preservar su cosmética, decidió someterse a un tratamiento conservador. Se realizó una tumorectomía con toma de 6 límites y biopsia de ganglio centinela. El estudio histológico definitivo detectó 3 focos macroscópicamente sospechosos en CSI, CSE y LICSup (de 1,7; 1,4 y 1 cm de tamaño respectivamente) (fig. 1). El ganglio centinela estaba libre de enfermedad tumoral. El estudio microscópico confirmó el diagnóstico de malignidad de todos estos los focos mamarios. La enfermedad se extendía a menos de 1 mm de los bordes de resección profundo y superior tras la primera resección. Fueron necesarias dos resecciones adicionales (todas bajo anestesia general) hasta tener la certeza de que todos los límites quedaban libres de enfermedad microscópica. La paciente recibió posteriormente quimioterapia (QT), RT y hormonoterapia (HT) con tamoxifeno. Actualmente, 40 meses después de la cirugía, la paciente está libre de enfermedad local y a distancia. Pese a la asimetría mamaria, la paciente se encuentra muy satisfecha con el resultado y no desea someterse a nuevas cirugías con objetivo cosmético (fig. 6).

Discusión

Las cirugías poco agresivas (cuadrantectomía con márgenes libres, exéresis de ganglio centinela) están ganando terreno

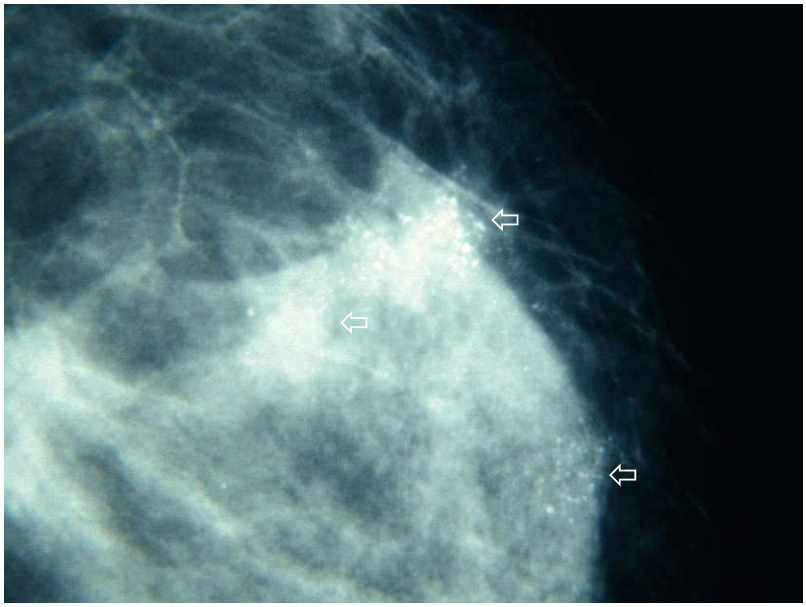

Figura 3 Mamografía magnificada de CSE de MI con múltiples focos de microcalcificaciones sospechosas en ambos cuadrantes superiores (flechas).

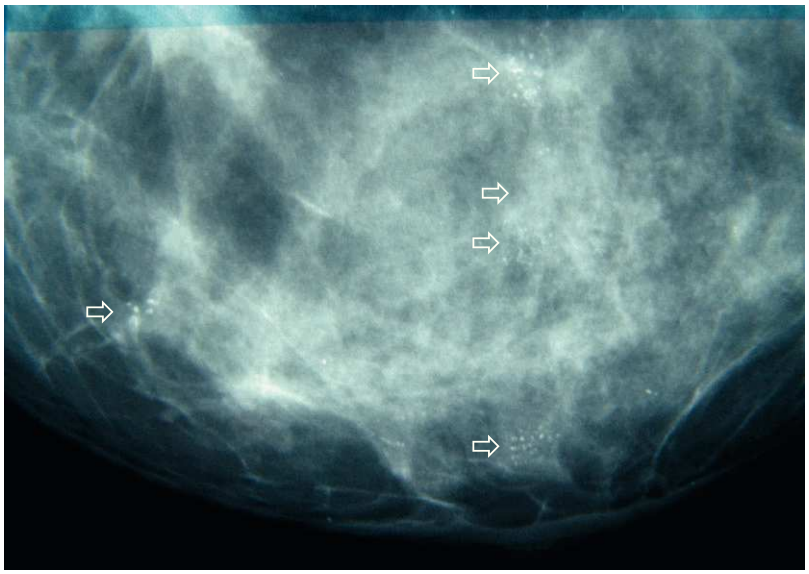

Figura 4 Mamografía magnificada de áreas centrales retroareolares de MI con múltiples focos de microcalcificaciones sospechosas (flechas).

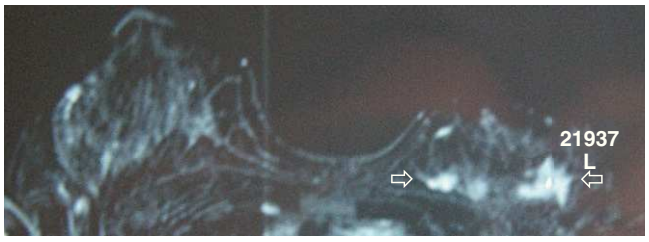

Figura 5 RMN que muestra una MI de menor tamaño que la MD, con 2-3 áreas irregulares e hipercaptantes (captación intensa y precoz) en ambos cuadrantes superiores y línea intercuadrántica superior, todo ello muy sugestivo de multicentricidad (flechas).

poco a poco a la mastectomía y al vaciamiento axilar. Actualmente, ni la presencia de un componente intraductal extenso, ni la necesidad de realizar varias resecciones, ni la existencia de tumores retroareolares o de una importante historia familiar de cáncer mamario, contraindican claramente la conservación mamaria[2]. Sin embargo, la mayoría de cirujanos y ginecólogos implicados en la cirugía del cáncer de mama desaconseja la conservación mamaria en pacientes con tumores multicéntricos. A ello han contribuido varias circunstancias. En primer lugar, los primeros estudios que analizaron la eficacia de la cirugía conservadora para tratar estos tumores comunicaron tasas inaceptablemente altas de recidivas locales[3–5]. En segundo lugar, es muy frecuente detectar enfermedad microscópica - no sospechada antes de la cirugía- extendiéndose entre los focos detectados clínicamente, lo que dificulta la obtención de márgenes libres - requisito imprescindibles para el éxito del tratamiento conservador-. Por último, la conservación mamaria carece de sentido en los casos en los que la paciente no queda satisfecha con el resultado cosmético, y este es muy difícil de lograr cuando se realizan varias incisiones, se resecan los distintos focos neoplásicos - con márgenes libres- , y se irradia toda la mama.

Figura 6 Resultado cosmético final.

Los estudios que analizan la eficacia y seguridad del tratamiento conservador de los tumores multicéntricos son pocos y reúnen un número muy limitado de pacientes (tabla 1). Los primeros publicados comunicaron tasas de recidiva local que oscilaba entre el 25%- 32%[3–5]; los estudios más recientes, sin embargo, han presentado tasas que no

Tabla 1 Recidivas locales en pacientes con tumores multicéntricos tratadas conservadoramente.

	Número de pacientes	Estudio de márgenes de resección	Recidivas locales
Kurtz (1990)	61	Macroscópico	36%
Leopold (1989)	10	Macroscópico	40%
Wilson (1993)	13	Macroscópico	25%
Hartsell (1994)	27	Microscópico	3,7%
Cho (2002)	15	Microscópico	0%
Kaplan (2003)	36	Microscópico	3%

superan el 5%[6–8]. Dos son las razones más probables para explicar esta disparidad de resultados: las diferencias en el procesado histológico y las nuevas terapias sistémicas utilizadas en los últimos estudios.

El procesamiento de las piezas quirúrgicas es muy diferente entre los diferentes estudios (tabla 1); en los tres primeros, la valoración de márgenes sólo se realizó macroscópicamente, mientras que en los tres estudios más recientes, la valoración es mucho más estricta y en dos de ellos se exigen incluso márgenes libres de al menos 2 mm[6,8]. No es raro - 16% de los casos -encontrar márgenes microscópicamente afectos en pacientes en las que el estudio macroscópico sugiere ausencia de enfermedad[7]. La toma y estudio de 6 márgenes en cada tumorectomía permite localizar los márgenes afectos sin que sea necesario resecar todo el lecho de la tumorectomía previa aunque exige un esfuerzo mayor tanto para el cirujano/ginecólogo como para el patólogo - orientación, tinción y estudio de piezas-. La administración de RT (*boost*) en el lecho tumoral probablemente contribuye también a mejorar el control local de la enfermedad sin deteriorar el resultado cosmético[9].

A esta disparidad de resultados puede haber contribuido también la administración terapias sistémicas diferentes. En los últimos años se ha incrementado el uso de QT y HT, y esta tendencia tiene reflejo en los estudios sobre tratamiento conservador de tumores multicéntricos: en los estudios más recientes[6–8], un porcentaje más alto de pacientes reciben estos tratamientos en comparación con los estudios anteriores[3–5]. Aunque nunca sustituyen a la RT, los tratamientos sistémicos contribuyen a mejorar tanto el control local de la enfermedad como la supervivencia de las pacientes[10].

Se ha señalado que la presencia de un componente intraductal extenso (CIE) puede aumentar la tasa de recidivas locales en pacientes con cáncer mamario tanto unifocal como multicéntrico. En los estudios de Kurtz y Leopold, muchas de las pacientes - 32% y 70%, respectivamente- presentan tumores con CIE, y en el primero, tres de las cuatro pacientes que recidivaron localmente presentaban un CIE[4]; en ninguno de estos dos estudios, sin embargo, se estudiaron microscópicamente los márgenes[3,4]. Es posible que sea la combinación de presencia de CIE y ausencia de valoración microscópica de márgenes la que de lugar a dejar enfermedad residual que la RT no sea capaz de neutralizar. No debemos olvidar que en los casos con tumores unifocales con CIE pero márgenes libres valorados microscópicamente, no esta aumentada la tasa de recidivas locales[11].

Aunque algunos estudios sugieren que el número de focos tumorales puede estar relacionado con el riesgo de recidiva local[4,5], otros descartan esta relación si se obtienen márgenes libres[7,8]. Una de las dos (50%) pacientes con tres focos tumorales en la serie de Wilson y 9 de las 24 (38%) pacientes con tres focos en la serie de Kurtz recidivaron localmente[4,5]. Por el contrario, si combinamos las tres series más recientes, ninguna de las 15 pacientes con más de tres focos tumorales y márgenes microscópicamente libres de enfermedad recidivó localmente[6–8]. Los datos expuestos sugieren que un estudio microscópico estricto de los márgenes permite obtener un control local óptimo, independientemente de la existencia de CIE o del número de focos tumorales.

La existencia de enfermedad microscópica residual, multifocal o multicéntrica, en mujeres con enfermedad clínicamente unifocal no es nueva. Desde hace más de veinte años sabemos que en cerca del 40% de las pacientes sometidas a cirugía conservadora queda enfermedad microscópica residual en la mama[12–15]. Corroboran esta realidad estudios recientes con RMN en los que se correlacionan los focos neoplásicos residuales microscópicos detectados por los patólogos con los observados en las RMN preoperatorias[16,17]. El hecho de que los tratamientos conservadores permitan obtener un buen control local de la enfermedad pese a dejar tras de sí enfermedad microscópica residual, reafirma la importante contribución de la RT y los tratamientos sistémicos en el control local de la enfermedad[18].

En los últimos años, varios estudios de laboratorio han contribuido a cuestionar el que todo tumor multicéntrico deba llevar forzosamente a una mastectomía. Estos estudios, analizando el origen clonal de los tumores multicéntricos, comunican que la mayoría de los focos tumorales separados por los distintos cuadrantes mamarios muestran grandes similitudes histológicas e inmunohistoquímicas entre ellos[19–22]. Esto sugiere que la mayoría de los focos tumorales se origina en un mismo clon neoplásico, por lo que los términos multicéntrico o multifocal no identifican tumores biológicamente diferentes. Conceptualmente, la cirugía de los tumores multicéntricos no tendría porque ser diferente de la cirugía de las neoplasias uni/multifocales no multicéntricas.

Todo lo anterior no debería llevarnos a pensar que la mayoría de las pacientes con tumores multicéntricos puede beneficiarse de tratamientos conservadores. De hecho, es sólo excepcional que una mujer reúna las condiciones para someterse a un tratamiento conservador y acceda a ello (1% en algunas series)[8]. Las pacientes deben saber que es muy probable - 50%- 75%- que pasen por quirófano en dos o tres ocasiones hasta obtener márgenes libres[6,8]. Finalmente, tras la cirugía las pacientes deberán someterse a exámenes frecuentes durante al menos 5 años[8].

Como conclusión, presentamos un caso muy ilustrativo de que la conservación mamaria es una opción válida en ciertas mujeres con cáncer de mama multicéntrico. La condición imprescindible para ofrecer un pronóstico óptimo a estas pacientes es obtener márgenes libres estudiados microscópicamente. Por ello, deben estar dispuestas a someterse a las resecciones que sean necesarias hasta conseguir márgenes libres de enfermedad, antes de recibir la RT.

Bibliografía

1. Yen MF, Tabar L, Smith RA, Chen HH, Duffy SW. Quantifying the potential problem of over-diagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. Eur J Cancer. 2003;39:1746—54.
2. Newman LA, Kuerer H. Advances in breast conservation therapy. J Clin Oncol. 2005;23:1685—97.
3. Leopold KA, Recht A, Schnitt S, Connolly JL, Rose MA, Silver B, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;16:11—6.
4. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, et al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. Ann Surg. 1990;212:38—44.
5. Wilson L, Beinfield M, McKhann C, Haffty BG. Conservative surgery and radiation in treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. Cancer. 1993;72:137—42.
6. Kaplan J, Giron G, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Eastabrook A, Smith SR. Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers. J Am Coll Surg. 2003;197:726—9.

7. Hartsell WF, Recine D, Grien K, Cobleigh MA, Witt TR, Murthy AK. Should multicentric disease be an absolute contraindication to the use of breast-conserving therapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30:49—53.
8. Cho LC, Senzer N, Peters GN. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. Am J Surg. 2002;183:650—4.
9. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol. 1997;3:963—8.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials 365:1687—717. Lancet. 2005;365:1687—717.
11. Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, Blackstock W, Hebert M, Reddick R, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. Ann Surg. 1993;218:22—8.
12. Vaidya J, Vyas J, Chinoy R, Merchant N, Sharma O, Mittra I. Multicentricity of breast cancer: whole organ analysis and clinical implications. Br J Cancer. 1996;74:820—4.
13. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer. 1985;56:979—90.
14. Lagios MD. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine serial subgross and radiographic examination. Cancer. 1977;40:1726—34.
15. Egan RL. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival. Cancer. 1982;49:1123—30.
16. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. AJR American Journal of Roentgenology. 2004;183:1149—57.
17. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology. 2004;233:830—49.
18. Morrow M. Magnetic resonance imaging in breast cancer: Is seeing always believing? Eur J Cancer. 2005;41:1368—9.
19. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal analysis of predominantly intraductal carcinoma and precancerous lesions of the breast by means of polymerase chain reaction. Cancer Res. 1994;54:1849—53.
20. Volante M, Sapino A, Croce S, Bussolati G. Heterogeneous versus homogeneous genetic nature of multiple foci of in situ carcinoma of the breast. Hum Pathol. 2003;34:1163—9.
21. Dawson PJ, Baekey PA, Clark RA. Mechanisms of multifocal breast cancer: an immunocytochemical study. Hum Pathol. 1995;26:965—9.
22. Middleton LP, Vlastos G, Mirza NQ, Eva S, Sahin AA. Multicentric mammary carcinoma: evidence of monoclonal proliferation. Cancer. 2002;94:1910—6.