

# RECONSTRUCCION VOLUMETRICA CON GEL DE PLAQUETAS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA.

Autores:

Joan Francesc Julián, Jordi Navinés, Iciar Pascual, Mireia Botey, José Maria Balibrea, Natalia Guardia, Henrik Haetta, Francesc García-Cuyàs, Antonio Alastrué, Jaume Fernández-Llamazares (*Servei de Cirurgia General i Digestiva*).

Joan Ramon Grífols, Ana Esther, Oscar Bascuñana (*Banc de Sang i Teixits*).

Antonio Mariscal, Sara Vizcaya, Carmela Sánchez, Javier Arce (*Servei de Radiologia*).

Vicente González-Mestre, Francesca Fullana (*Servei de Cirurgia Plàstica*).

Eva Castellà (*Servei d'Anatomia Patològica*)

Rosa Ballester (*Servei de Radioterapia*)

*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Can Ruti).*

## RESUMEN

### **Objetivo**

Validación de una nueva técnica quirúrgica en el tratamiento conservador de las neoplasias de mama para la reconstrucción volumétrica inmediata mediante gel de plaquetas (cirugía oncorestitutiva).

### **Pacientes y método**

Estudio prospectivo descriptivo con mujeres afectas de neoplasia de mama candidatas a tratamiento quirúrgico conservador. Se les restituye el volumen mamario mediante una prótesis biológica de gel de plaquetas en el mismo acto quirúrgico, obtenido por plaquetoaféresis de donante alogénico heterólogo sano. Se realiza un seguimiento iconográfico con resonancia magnética, mamografía y ecografía mamaria así como un estudio fotográfico evolutivo. Se evalúan mediante tests psicométricos los resultados estéticos valorados.

## **Resultados**

La muestra consta de 20 mujeres, con edades comprendidas entre 42 y 70 años (media 50,5 +- 8,65 años) con una comorbilidad comparable según el Índice de Comorbilidad de Charlson (media 1,15 +- 1,27, rango 0-5, CI 95% 0,55). 18 casos presentaron patología maligna y 2 benigna. Se expone el seguimiento de 18 meses. El volumen medio tumoral fue de 63,10 +- 31,09 ml (rango 30-160 ml, CI 95% 48,55-77,65), vol de restitución plaquetas 111,50 +- 60,86 ml (rango 40-250 ml, CI 95% 82,97-139,90).

El volumen inicial se mantiene con buena satisfacción sin aumentar la incidencia de infección de la herida, seroma ni hematoma. La imagen iconográfica no distorsiona el patrón glandular lo que permite un correcto seguimiento de la enfermedad oncológica. El tratamiento adyuvante con radioterapia muestra un efecto blanco para la radiación. Histopatológicamente las muestras recogidas al año de seguimiento observan mayoritariamente tejido cicatricial. No se han observado recidivas en el tiempo de seguimiento evaluado.

## **Conclusiones**

Mediante el gel de plaquetas, obtenemos una prótesis biológica a medida de la tumorectomía restituyendo el volumen mamario inicial y minimizando las retracciones y deformidades de la cirugía conservadora en las neoplasias de mama.

Las pacientes no tienen sensación de cuerpo extraño y la palpación es similar al tejido mamario contralateral. Los controles evolutivos muestran poca pérdida de volumen y buen resultado estético y satisfacción de las pacientes. Su aplicación es factible en tumoraciones benignas y malignas sin comprometer el tratamiento posterior ni el seguimiento oncológico.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, gel de plaquetas, plaquetoaféresis, tumorectomía, prótesis biológica, cirugía oncorestitutiva.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha evolucionado considerablemente a lo largo del pasado siglo desde que Halsted propuso la mastectomía radical en 1842. A partir de los trabajos de Patey (1948) y Madden (1958), la cirugía mamaria se decantó por un manejo cada vez más conservador. Los grupos liderados por Fisher y Montagne (1997) validaron el tratamiento conservador del cáncer de mama imponiéndose como el tratamiento de elección en la actualidad.

Los buenos resultados de la quimioterapia neoadyuvante han generalizado aún más el tratamiento conservador ya que nos ha permitido realizar tumorectomías en casos inicialmente candidatos a mastectomía. Por otro lado la divulgación de la detección isotópica del ganglio centinela ha conseguido evitar vaciamientos axilares innecesarios (Giuliano 2010).

La conservación de la mama pues, ha supuesto un logro en la calidad de vida de las pacientes a la cual cada vez menos mujeres quieren renunciar. En este afán por mantener el volumen de la mama, se ha incrementado en los últimos años la reconstrucción mamaria inmediata simultánea a la mastectomía, bien sea con colgajos miocutáneos (músculo recto abdominal, músculo dorsal ancho), libres microvascularizados (DIEP), o bien con expansores y prótesis. No obstante, éste tipo de tratamientos se acompaña de una morbimortalidad nada menospreciable, además de representar un tiempo quirúrgico y un coste sanitario relevante.

La instauración de los programas de cribado ha permitido diagnosticar, cada vez más, neoplasias en estadios iniciales, es decir, estadios T1-T2 con tumores menores de 3cm, tributarios de conservación mamaria ya sea mediante cirugía oncoplástia o tumorectomía simple.

Sin embargo, la tumorectomía simple conlleva un alto índice de secuelas estéticas cicatriciales, lo que en cierto modo limita su uso aún siendo oncológicamente viable. Es por ello que, aún en tumores de pequeño tamaño, algunas pacientes optan por mastectomía y reconstrucción mamaria a pesar de la morbilidad anteriormente mencionada.

La cirugía oncoplastica permite remodelar la mama con el tejido restante conservando su integridad estética. No obstante, en un grupo numeroso de pacientes, esta opción resulta igualmente difícil por no disponer de suficiente glándula mamaria restante (Sauer 1992).

La desproporción estética que acontece tras la tumorectomía está directamente relacionada con el déficit de tejido glandular que aparece tras la exéresis tumoral al no poderse sustituir de forma primaria. Para poder designarla, en 1998 Clough y cols. crearon una clasificación basada en el grado de retracción y deformidad (Tabla 1).

*Tabla 1: Clasificación de las secuelas tras cirugía conservadora.*

Tipos de deformidades tras cirugía consevadora de mama según Clough et al. 1998.	
TIPUS I	La mama tratada presenta una apariencia normal sin deformidades, pero hay asimetría en el volumen o en el aspecto respecto a la mama contralateral
TIPUS II	La mama tratada presenta una deformidad corregible mediante reconstrucción mamaria parcial.
TIPUS III	La mama tratada presenta una deformidad importante o fibrosis dolorosa difusa.

Los intentos técnicos para controlar estas secuelas datan de finales del siglo XIX, cuando Vicenz Czerny trasplantó en 1895 un lipoma para remplazar el tumor extirpado. En 1954 Pagman y Wallace utilizaron materiales como la esponja de alcohol de polivilino. Recientemente se está utilizando, en un segundo tiempo quirúrgico, la inyección de grasa (“lipofilling”) para intentar paliar las deformidades en pacientes con secuelas de cirugía conservadora.

Este trabajo plantea una alternativa quirúrgica basada en el PRP (plasma rico en plaquetas), con el que obtener una prótesis biológica de gel de plaquetas que restituya el volumen mamario en el mismo acto quirúrgico de la tumorectomía, en lo que hemos denominado cirugía oncorestitutiva.

Las plaquetas, que no presentan rechazo inmunológico alogénico por no expresar el antígeno HLA, son una fuente natural de factores de crecimiento, que se liberan tras la degranulación plaquetar, entre ellos

el PDFG, IGF-1, TGF-beta1 y 2, implicados todos ellos en la regeneración tisular. Entre las moléculas secretadas encontramos factores de señalización paracrina como citoquinas, neurotrofinas, derivados del ácido araquidónico como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, así como histamina y otros aminoácidos. Todas estas señalizaciones tienen un efecto global de reparación tisular plasmada en tres fases principales: la fase de los procesos de hemostasia e inflamación local (primeras 72 horas), la fase de proliferación celular (del 4º al 7º día) y por último la fase de remodelación celular (entre el 7º día hasta el 14º día) (Rozman 2007).

El uso del PRP ya se ha validado en cirugía máxilofacial y cirugía traumatológica, así como en heridas y úlceras crónicas isquémicas o diabéticas, en oftalmología para la regeneración macular, en fístulas nasales y orales, en cirugía plástica facial como sellante y hemostático.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Entre diciembre del 2008 y septiembre del 2009 se incluyeron en este estudio 20 pacientes candidatas a tratamiento quirúrgico conservador de neoplasia de mama.

Todas las pacientes fueron sometidas a un estudio preoperatorio por imagen con RMN, mamografía y ecografía mamaria para descartar multicentricidad y valorar el volumen de resección y la localización de la lesión.

Los criterios de selección incluyeron a aquellas pacientes que libremente aceptaron participar en el estudio y que presentaron neoplasia de mama unilateral confirmada por histopatología, estadio I y II, libres de enfermedad clínica ganglionar, tributaria de tratamiento quirúrgico conservador. Los criterios de exclusión incluyeron intervención quirúrgica previa de la mama o infección activa en el sitio quirúrgico y criterios de inoperabilidad como alteración primaria de la coagulación o tratamiento con anticoagulantes. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado con explicación detallada del procedimiento habiendo sido aceptado por un Comité Bioético multidisciplinar. Éste comité dictaminó que al tratarse de pacientes

afectas de patología neoplásica el uso de plaquetas debía tener origen heterólogo.

Para la preparación del gel de plaquetas, se utilizó un concentrado de plaquetas donado por uno o más acompañantes voluntarios de la paciente. Se les practicó plasmaféresis el día antes de la intervención, tras haber firmado el consentimiento informado del estudio y cumpliendo asimismo los criterios de inclusión validados por el mismo comité Bioético y el Banco de Sangre y Tejidos (BST). Éstos fueron: serología infecciosa negativa y ausencia de trombocitopenia, anemia y dificultad de acceso a vía periférica.

Tras una profilaxis antibiótica convencional, se procedió a la tumorectomía de la lesión y biopsia del ganglio centinela en los casos indicados. Una vez extraído el tumor con sus márgenes de seguridad oncológicos se procedió al cálculo de su volumen por inmersión. Posteriormente, el equipo del BST procedía a la extracción de un volumen de PRP, resultante de la multiplicación del volumen de resección por un factor de corrección (entre 0,6 y 3,0). En medio estéril *in vitro* se añadía un catalizador de la agregación plaquetaria con el que se conseguía un coágulo blanco. Una vez desechado el suero sobrenadante, se procedía a la inserción de la prótesis biológica plaquetar en la cavidad residual, así como al cierre hermético de la incisión.

Se diseñó una base de datos para el registro de la evolución postoperatoria de cada paciente, anotando la aparición de complicaciones locales y sistémicas postoperatorias (fiebre, seroma, hematoma u otro signo de infección), un registro fotográfico (anteroposterior, perfil y oblicuo) preoperatorio y postoperatorio, una encuesta de valoración de calidad de vida y satisfacción. Estos registros se realizaron en consultas externas a la semana, 2 semanas, al mes, 3 meses, 6 meses y al año .

El registro también incluyó un seguimiento iconográfico comparativo con ecografía cada 3 meses, mamografía y RMN a los 6 meses y al año.

Al año de la intervención se realizó un estudio anatomopatológico de la zona quirúrgica mediante punción con aguja gruesa con el fin de estudiar el tipo de regeneración tisular subyacente.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa Prism 5 v5.0b 2009 GraphPad Software, Inc.

El proyecto fue financiado inicialmente por el BST, siendo posteriormente aceptado para la financiación con fondos Europeos del Programa Valtec (ACC10) de la Generalitat de Catalunya.

El uso de la tecnología del PRP para la reconstrucción volumétrica en cualquier parte del cuerpo está protegido mediante solicitud de patente (número ES20090143) en la OEPM con fecha de 11 de Junio de 2009. En la actualidad, está extendida a solicitud PCT internacional, siendo copropietarios la Universitat Autònoma de Barcelona, la Fundació Germans Trias i Pujol y el Banc de Sang i Teixits.

## RESULTADOS

La muestra preliminar consta de 20 mujeres, con edades comprendidas entre 42 y 70 años (media 50,5 +/- 8,65 años) con una comorbilidad comparable según el Índice de Comorbilidad de Charlson (media 1,15 +/- 1,27, rango 0-5, CI 95% 0,55-1,74). De los 20 casos, 18 casos presentaron patología maligna y 2 benigna. Se expone el seguimiento a 18 meses. La localización del tumor fue variada en todos los cuadrantes mamarios, y en 2 casos retroareolar. El volumen medio de las tumorectomías fue de 63,10 +/- 31,09 ml (rango 30-160 ml, CI 95% 48,55-77,65), vol de restitución plaquetas 111,50 +/- 60,86 ml (rango 40-250 ml, CI 95% 82,97-139,90) (Tabla 2).

*Tabla 2. Relación de volúmenes y días de seguimiento*

Nº de caso	Edad	Indice de Charlson	Volumen tumoral	Volumen de restitución	Ratio	Dias de seguimiento
1	70	3	90cc	110cc	1.2	623
2	57	1	40cc	60cc	1.5	603
3	43	0	30cc	45cc	0.6	603

4	42	0	50cc	40cc	0.8	597
5	45	0	30cc	50cc	1.6	597
6	46	0	33cc	40cc	1.2	590
7	64	2	70cc	105cc	1.5	576
8	49	0	75cc	105cc	1.4	576
9	51	1	44cc	104cc	2.3	540
10	44	0	30cc	80cc	2.6	525
11	61	2	80cc	140cc	1.8	512
12	64	5	70cc	100cc	1.4	518
13	50	1	50cc	80cc	1.6	525
14	50	2	45cc	60cc	1.3	522
15	51	1	160cc	250cc	1.6	505
16	55	1	75cc	150cc	2	471
17	68	2	60cc	150cc	2.5	457
18	44	0	50cc	150cc	3	427
19	59	1	100cc	240cc	2.4	425
20	50	1	80cc	170cc	2.1	387

El factor de corrección del volumen aplicado para la obtención del gel de plaquetas sufrió una variación a lo largo del proyecto ( $1,72 \pm 0,62$ , CI 95% 1,43-2,01). Esta ratio fue sometida a variaciones a criterio del cirujano, en función de la consistencia del gel o de la morfología del vacío del lecho quirúrgico.

Se observó únicamente 1 complicación, una celulitis de la mama que se trató con antibioterapia parenteral durante 7 días, que no condicionó el excelente resultado final a un año de su aplicación.

El estudio anatomopatológico reveló 17 casos de carcinoma ductal infiltrante, 1 caso de carcinoma in situ, 1 caso de fibroadenoma gigante (6 cm) y un caso de tumor phyllodes de gran tamaño (9 cm).

Se exponen los resultados tras un seguimiento medio de 16 meses ( $529 \pm 68,17$  días, CI 95% 497-561), con una valoración objetiva y subjetiva de los datos morfométricos.

La valoración estética del resultado se estratificó en 4 grados (muy bien (MB), bien (B), regular (R), mal (M)) teniendo en cuenta los siguientes parámetros: volumen, perfil, retracciones, simetría y grado de satisfacción. (Tabla 3)

*Tabla 3. Valoración estética según el tiempo de evolución*

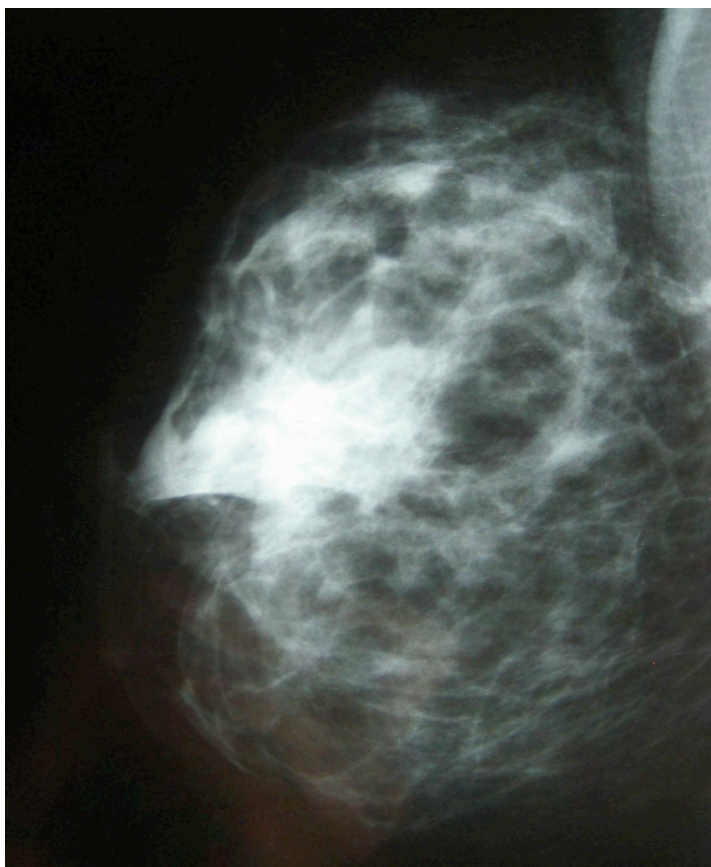
Nº de caso	Valoración estética postoperatoria	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	1 año
1	MB	MB	MB	B	M	M
2	MB	MB	MB	MB	MB	MB
3	MB	MB	MB	MB	MB	MB
4	MB	MB	MB	MB	MB	MB
5	MB	MB	MB	MB	MB	MB
6	MB	MB	MB	MB	MB	MB
7	MB	MB	MB	MB	MB	MB
8	MB	MB	B	B	B	MB
9	MB	MB	R	R	R	R
10	MB	MB	MB	MB	MB	MB
11	MB	MB	MB	M	M	M
12	MB	MB	MB	MB	MB	MB
13	MB	MB	MB	MB	MB	MB
14	MB	MB	MB	B	B	R
15	MB	MB	MB	B	R	R
16	MB	MB	MB	MB	MB	MB
17	MB	MB	MB	MB	MB	MB
18	MB	MB	MB	MB	MB	MB
19	MB	MB	MB	MB	MB	MB
20	MB	MB	MB	MB	MB	MB

En cuanto al seguimiento iconográfico observamos los siguientes hallazgos.

En las mamografía (figura 1) se identificó en la zona donde se implantó el gel de plaquetas una imagen nodular generalmente ovalada de contornos parcialmente bien definidos. En mamas con patrón denso, los cambios son prácticamente imperceptibles, simulando patrón glandular normal. En una paciente se observaron

macrocalcificaciones. Aún así, al no tratarse de microcalcificaciones, no distorsionó el correcto seguimiento oncológico.

*Figura 1. Mamografía*



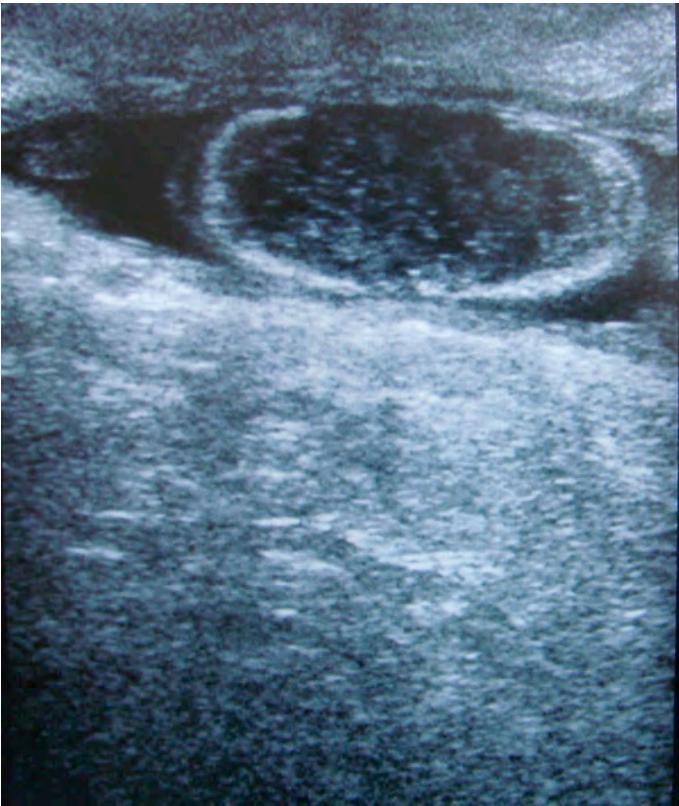
En la RMN (figura 2) se identificó una imagen nodular generalmente ovalada de contornos lisos y bien definidos, de señal homogénea y de aspecto seroso, y se identificaron señales hipointensas en T2 con un fino halo hipertenso en T1 sugestivas de coágulo, simulando un hematoma postquirúrgico.

Figura 2. RMN de mama derecha

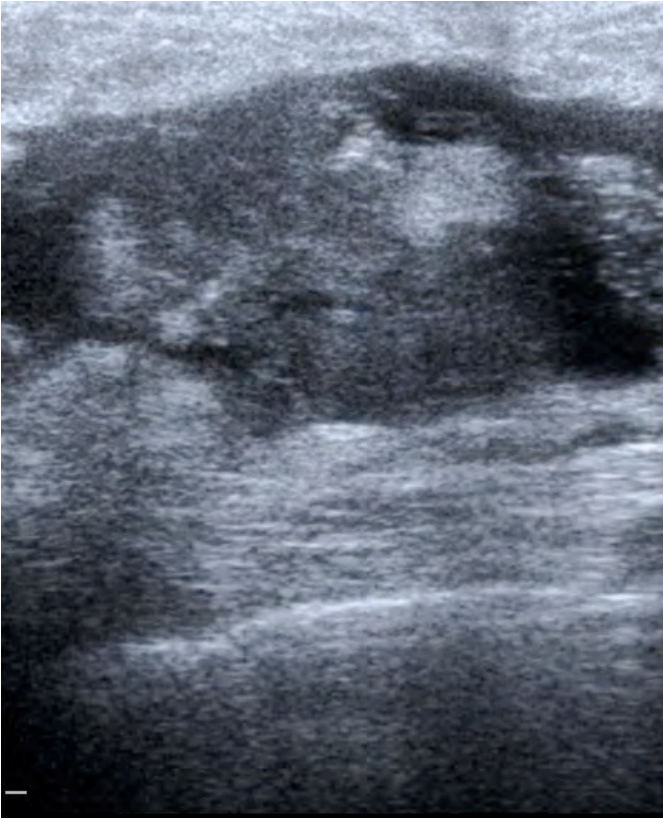


A nivel ecográfico (figuras 3 y 4), apareció un nódulo ovalado, hipoecoico bien delimitado. Éste mostró ecos en su interior y refuerzo posterior con un halo hiperdenso. Con el seguimiento se observó que la cavidad hipoecoica se redució de tamaño y que el nódulo inicialmente hipoecoico mostró un material heterogéneo con ecos en su interior.

*Fig. 3. Ecografía postop.*



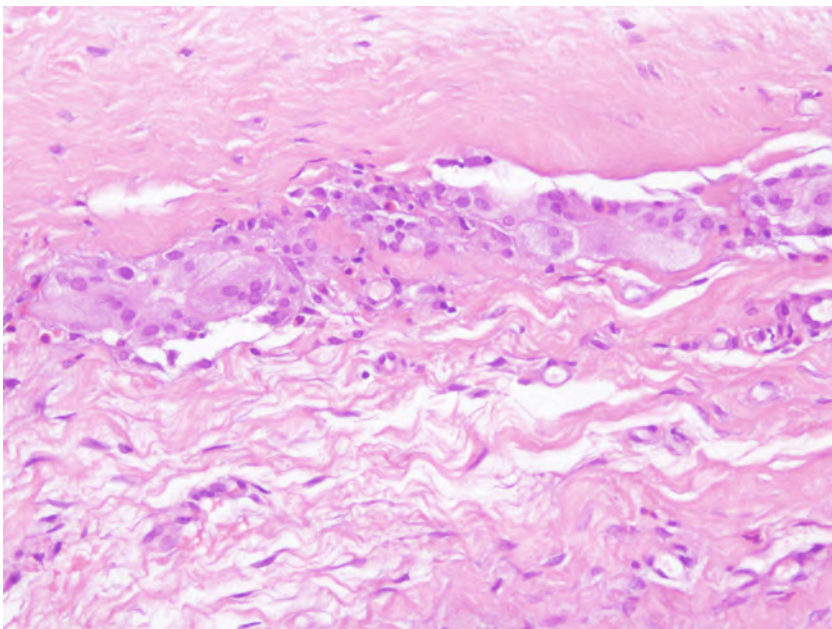
*Fig. 4. Ecografía al año.*



El tratamiento adyuvante con radioterapia, en las 18 pacientes oncológicas, no se vió alterado por la presencia del gel de plaquetas en el lecho quirúrgico, mostrando un efecto blanco para la radiación.

Los resultados anatomopatológicos obtenidos al año de seguimiento de 9 pacientes mostraron presencia del patrón habitual del tejido adiposo, rodeado por histiocitos con citoplasma espumoso y aparición de células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño (cambios observados habitualmente en la necrosis grasa, la ectasia ductal o biopsias recientes) (Fig 5).

*Figura 5: Imagen microscópica.*



Se aprecia tejido fibroso con abundantes fibroblastos activados que reflejan un tiempo de cicatrización corto, así como la presencia de colágeno denso de aspecto cicatricial evolucionado. Destaca, en un caso, la presencia de microcalcificaciones, sin traducción radiológica, tanto de oxalato cálcico (que se depositan habitualmente en áreas donde hay componentes lípidicos), como de fosfato cálcico (que suelen verse en relación a restos de material necrótico amorfo).

## **DISCUSIÓN**

En la actualidad disponemos de diversas técnicas para restablecer el volumen mamario en las tumorectomías en un intento de minimizar las retracciones, deformidades y asimetrías de la mama. Sin embargo, estas técnicas conllevan cirugías largas y complejas que requieren de un equipo quirúrgico especializado, con una morbilidad y defectos en la zona donante no menospreciables.

Recientemente se está empleando el uso de adipocitos centrifugados para recuperar volumen mamario (Lipofilling) en aquellas pacientes que muestran defectos morfométricos tras la tumorectomía. A pesar

de tener una buena aceptación y difusión, implica someter a la paciente a una o más intervenciones posteriores. No obstante, el seguimiento de las pacientes se ve dificultado por el artefacto de las microcalcificaciones que, con frecuencia, aparecen en las mamografías y que dificulta el seguimiento oncológico.

Con la nueva cirugía oncorestitutiva con gel de plaquetas se puede realizar una exéresis de los tumores con margen de seguridad ampliado, disminuyendo la probabilidad de enfermedad residual en el lecho tumoral y, a la vez, conseguir recuperar el volumen mamario en el mismo acto quirúrgico, con una técnica simple, económica, rápida y personalizada al tamaño del tumor. Esta técnica ha demostrado, en nuestra experiencia, ser una alternativa válida en la cirugía conservadora del cáncer de mama, con una tasa baja de complicaciones y con unos resultados estéticos alentadores.

Otro aspecto relevante de esta técnica es que se podría realizar cirugía conservadora en tumores de mayor tamaño (> a 3 cm), que hoy en día son tributarios de mastectomía. Esto supondría pues una disminución en las indicaciones de la mastectomía, que actualmente representa todavía un 30-35 % de la cirugía oncológica mamaria.

Queremos destacar que la aplicación del gel de plaquetas, no sólo supone la posibilidad de recuperar el volumen mamario de manera sincrónica a la cirugía exéretica, sino que los resultados anatomopatológicos muestran un efecto reparador tisular con producción de tejido conectivo y cicatricial en el lecho quirúrgico al año de la intervención.

Respecto a la tasa de recidiva local, que varía entre 4 y 16 % según las diferentes series, debemos subrayar el hecho de que en los 18 meses de seguimiento del estudio no hemos observado ningún caso de recidiva lo que, de algún modo, ratifica la impresión quirúrgica de que se realiza una exéresis más amplia que en la cirugía convencional.

A nivel bioquímico, se estima que los factores de crecimiento que liberan las plaquetas podrían tener un efecto inmunovigilante hacia la transformación neoplásica de las células del lecho quirúrgico, e inmunomodulantes en la respuesta inflamatoria. Este efecto podría

acelerar el proceso de curación de la herida, al mismo tiempo que proteger de la recidiva local.

En conclusión, podemos decir que:

1. En la mayoría de las pacientes se mantiene el volumen mamario con la aplicación del gel de plaquetas sin aumentar la incidencia de hematoma, infección de la herida ni recidiva local a 18 meses de seguimiento.
2. La valoración subjetiva y objetiva es globalmente muy satisfactoria.
3. Las pacientes no tienen sensación de cuerpo extraño y la palpación es similar al tejido mamario contralateral.
4. Su aplicación es factible en tumoraciones benignas y malignas sin comprometer el tratamiento de radioterapia posterior ni el seguimiento iconográfico oncológico.
5. Los resultados anatomopatológicos muestran un efecto reparador tisular con producción de tejido conectivo y cicatricial en el lecho quirúrgico al año de la intervención.

## **BIBLIOGRAFIA**

Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic Sequelae After Conservative Treatment for Breast Cancer: Classification and Results of Surgical Correction. *Ann Plast Surg* 1998;41 (45):471-481.

Fisher B. Personal contributions to progress in breast cancer research and treatment. *Semin Oncol*. 1996 Aug;23(4):414-27.

Fisher B, Montagne E, Redmond C et al (1977) Comparison radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. *Cancer*, 1997;39,2827.

Fraile M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, Barnadas A, Llatjós M, Castellà E, Gonzalez JR, Vallejos V, Alastrué A, Broggi MA. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol*. 2000 Jun;11(6):701-5.

Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg*. 2010; 252 (3): 426-33.

Halsted WS. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg*. 1907 Jul;46(1):1-19.

Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1965 Dec;121(6):1221-30.

Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948 Mar;2(1):7-13.

Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in

advanced breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2008 Dec 17;100(24):1780-91.

Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. Acta Dermatoven APA. 2007;16(4):156-65.

Sauer, Schauer, Rauschecker, Schumacher, et al. Breast preservation versus mastectomy in early breast cancer. Strahlenther Onkol. 1992;168:191-202.

Veronesi, Salvadori, Luini, banfi, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. Ann Surg. 1990;211:250-9.