

11229²⁵



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

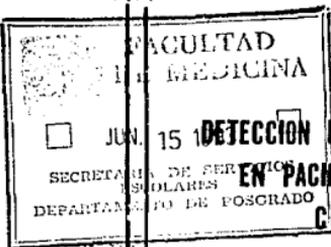
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

CENTRO MEDICO NACIONAL



**DETECCION DE METASTASIS OSEAS MEDIANTE CENTELLEOGRAFIA
EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA Y SU RELACION
CON LAS DECISIONES TERAPEUTICAS:
ANALISIS DE SOBREVIDA**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR

PRESENTA:

DRA. MARIA AURORA MARAVILLA DOMINGUEZ

ASESORES:

DRA. ROSA MARIA VILLANUEVA PEREZ

DR. ABDIEL ANTONIO OCAMPO



IMSS MEXICO, D. F.

1993.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPOTESIS	6
OBJETIVOS	6
DISEÑO DE LA INVESTIGACION	7
MATERIAL Y METODO	10
RESULTADOS	12
CONCLUSIONES	15
DISCUSION	16
BIBLIOGRAFIA	22
GRAFICA Y TABLAS	26

INTRODUCCION

La glándula mamaria está situada en la pared anterior del tórax. Está compuesta de tejido glandular consistente en 20 lóbulos, cada uno de los cuales termina en un ducto excretorio separado en el pezón y es asiento de patología benigna y maligna. Los estrógenos son responsables de la proliferación de los conductos mamarios y la progesterona del desarrollo de los lóbulos (1, 2).

En la tabla general de tumores, el carcinoma de mama es el primero y representa 27 % de las neoplasias (3). La incidencia del cáncer de mama varía en las diferentes partes del mundo. La edad de presentación es variable; se ha documentado en la infancia y en la senectud, la edad promedio de presentación es la quinta década de la vida. Es más frecuente en la mujer que en el hombre. El rango de incidencia anual acumulativa es de 6 - 7 % y se ha incrementado de 54 % en la década de los 30's hasta 84 % en la de los 80's (1, 3, 4).

La etiopatogenia del cáncer de mama es desconocida. Se ha enunciado la interrelación de diversos factores tales como: el estatus social alto, menarca temprana, nuliparidad, obesidad en mujeres postmenopáusicas, consumo alto de alcohol y grasas en la dieta, enfermedad previa benigna de mama, historia familiar

de cáncer de mama y terapia estrogénica, que finalmente llegan a dar lugar a una neoplasia maligna. Además, las variaciones en las constantes fisiológicas en el sistema neuroendócrino pueden tener influencia en el tejido mamario y en el sistema inmune (1, 4, 5). En el hombre, el síndrome de Klinefelter asociado a una alteración del tipo XXY, parece ser un factor predisponente que iguala al de la mujer (1, 21).

Histológicamente, se identifican dos variedades: la hiperplasia ductal y la lobulillar atípica (1, 3) y parecen iniciarse en una sola célula o en una clona de 20-30 células y pasar por más de 30 duplicaciones antes de ser clínicamente identificables. La velocidad de multiplicación tumoral es variable y está influenciada por muchos factores, pudiendo crecer más rápida o lentamente. En términos generales, el cáncer de mama tiene un curso clínico largo y a menudo variable en el cual, hay desarrollo de metástasis y los cuatro sitios más frecuentemente afectados son: hueso, pulmón, hígado y cerebro (3, 5 - 9, 19).

Las metástasis óseas son el mayor problema clínico. Se presentan en más de 50 % de los pacientes y todos los pacientes que mueren de cáncer de mama tienen metástasis a hueso. Sesenta y nueve por ciento mueren en un período de 5 años. El curso de la enfermedad en términos generales, es impredecible. La

sobrevida de pacientes con metástasis óseas es de 0.2 a 0.7 % a los 25 meses después del diagnóstico de metástasis óseas. Las metástasis óseas son mas comunes en tumores bien diferenciados (1, 3, 5 - 11, 20).

Las metástasis alcanzan los huesos a través del aporte sanguíneo y lo hacen por la circulación arterial via capilares pulmonares y por el sistema de venas vertebrales via ruta de las intercostales de la pared del tórax directamente a la columna, huesos pélvicos y al cráneo comunicándose con los sinusoides de la médula ósea, determinando ahí su implantación e invadiendo así, la matriz ósea y el hueso cortical (5, 7, 12)

Las metástasis óseas pueden permanecer asintomáticas en el 20 - 25 % de los casos (3, 13, 19), pero el dolor y la sensibilidad son signos de enfermedad ósea. Un bajo porcentaje desarrolla una o mas de las complicaciones debidas a destrucción ósea: hipercalcemia, fracturas patológicas o compresión de médula ósea (11, 14, 15). Los sitios mas frecuentes de metástasis son columna, costillas y huesos de la pelvis (3).

El diagnóstico de metástasis óseas es a menudo difícil porque los rayos X fallan en demostrarlas, sobre todo en estadios

tempranos y particularmente en las vértebras (3). La introducción de compuestos fosfatados marcados con Tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc) proporciona una imagen detallada del esqueleto y posee una gran sensibilidad para la detección de lesiones focales. Representa la forma más exacta y temprana para el diagnóstico de metástasis óseas (3, 10, 13, 14, 16). Un rastreo óseo positivo es una zona focal asimétrica, con aumento de la captación y que no se asocia con enfermedad ósea pre-existente, indica un depósito metastásico y un mal pronóstico (10, 17). Generalmente se acepta que la centelleografía ósea es un método sensible para la detección de metástasis óseas de cáncer de mama (sensibilidad de 96 %) y a menudo proporciona la primera evidencia de extensión maligna a distancia. Sin embargo, una limitación de la técnica es su baja especificidad (66 %), particularmente cuando se usa como seguimiento de rutina en pacientes sin enfermedad metastásica conocida (13, 14).

La frecuencia de un rastreo óseo positivo varía del 0 al 47 % según el estadio clínico (8, 10, 14, 18). La frecuencia de un rastreo positivo en Estadio I y II varía de 0 al 18 % (2, 8, 18), en el Estadio III varía del 0 al 41 % (2, 8, 18) y en el Estadio IV es de 47 % (8).

El cáncer de mama metastásico es incurable. Los tratamientos son solo de carácter paliativo y las terapias tienen poca o nula influencia sobre la supervivencia, sin embargo, varias modalidades de tratamiento pueden mantener a un paciente asintomático por muchos años. Para tomar las decisiones de tratamiento la consideración más importante es la presencia y naturaleza de los síntomas del paciente. El número y sitio de metástasis puede influir en el tipo de terapia administrada (21, 22). La radioterapia es probablemente el tratamiento más efectivo para cáncer que ha metastatizado a huesos. Los objetivos del tratamiento son: alivio del dolor y limitación del crecimiento local del tumor. La dosis de radiación, su duración y la forma en que ésta debe ser administrada no ha sido estandarizada y es aún motivo de controversia (21 - 24).

El cáncer de mama, es uno de los tumores humanos que mejor responden a la terapia endócrina lo cual, depende de sus receptores a estrógenos y progesterona y de factores paracrínicos dependientes o no de hormonas. Bajo esas bases, el estado menstrual, la determinación de receptores de estrógenos y progesterona, pueden ayudar a determinar la respuesta a la terapia endócrina (21, 22), la elección de una en particular, se basa principalmente en la toxicidad (21 - 24).

Pacientes con uno o varios sitios de metástasis óseas que tienen buen estado general y enfermedad primaria que responde a la terapia sistémica, pueden vivir más años en comparación a los pacientes que no la reciben. Finalmente, con la planeación adecuada, el tratamiento puede ser administrado con poca morbilidad (21 - 24).

Ante la demostración amplia de que la centelleografía ósea es el método más sensible para la detección de metástasis, básicamente de tipo blástico, hemos considerado importante valorar la utilidad del estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Tendrán relación los hallazgos centelleográficos con las decisiones terapéuticas y la sobrevida del paciente ?

HIPOTESIS

La centelleografía ósea es un método útil para evaluar enfermedad metastásica secundaria a cáncer de mama.

La centelleografía ósea tiene relación con las decisiones terapéuticas y la sobrevida del paciente.

OBJETIVOS

Evaluar la centelleografía ósea en la detección de metástasis secundarias a cáncer de mama.

Evaluar la relación de los hallazgos centelleográficos con las decisiones terapéuticas y la sobrevida del paciente.

TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, observacional y longitudinal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Estuvo constituido por las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a las cuales se les realizó centelleografía ósea en el período comprendido de enero de 1989 a diciembre de 1990.

TAMANO DE LA MUESTRA

Se constituyó por los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que contaban con dos o más estudios centelleográficos óseos.

GRUPOS DE ESTUDIO

Se conformaron dos grupos de acuerdo a los hallazgos centelleográficos.

GRUPO 1

Constituido por pacientes con centelleografía ósea positiva para lesión metastásica, tomando en consideración el Estado Clínico.

GRUPO II

Constituido por pacientes con centelleografía ósea negativa para lesión metastásica, tomando en consideración el Estado Clínico.

Variable Independiente: Cáncer de mama.

Variable Dependiente: Metástasis óseas.

DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLES

Estadificacion Clinica:

Estadio 0	Tis	NO	MO
Estadio I	T1	NO	MO
Estadio II A	T0	N1	MO
	T1	N1 (1)	MO
	T2	NO	MO
Estadio II B	T2	N1	MO
	T3	NO	MO
Estadio III A	T0	N2	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1, N2	MO
Estadio III B	T4	cualquier N	MO
	cualquier T	N3	MO
Estadio IV	cualquier T	cualquier N	MI

Normal: un rastreo óseo normal se caracteriza por presentar distribución uniforme y homogénea de la radiactividad administrada en todas las estructuras óseas observadas. Los riñones pueden observarse debido a que el material se elimina a través de excreción renal.

Positivo: un rastreo óseo positivo es una zona focal, asimétrica, con aumento de la captación y que no se asocia con enfermedad ósea pre-existente.

Negativo: un rastreo óseo negativo, puede ser una zona focal, asimétrica, con aumento de la captación que se asocia a una enfermedad ósea pre-existente, que puede corresponder a una fractura, a un proceso degenerativo o a un sitio de fricción.

Sobrevida: período de tiempo comprendido a partir del momento de diagnóstico de metástasis óseas, hasta el momento de la muerte, siendo ésta secundaria o como consecuencia de las lesiones óseas y/o sus complicaciones durante el período de observación.

MATERIAL Y METODOS

El trabajo se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepúlveda G " del Centro Médico Nacional Siglo XXI, I.M.S.S.

Se revisaron los expedientes y analizaron los datos correspondientes de 113 pacientes procedentes del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de cáncer de mama bien diferenciado, agrupados de acuerdo a la clasificación de TNM (tumor, nódulo, metástasis) en Estadio Clínico I, II, III y IV usada en este hospital, que fueron enviados durante el período comprendido de enero de 1989 a diciembre de 1990 a estudio centelleográfico óseo basal y de seguimiento, a fin de determinar la frecuencia de aparición de las lesiones óseas metastásicas. Posteriormente se agruparon en dos estratos: el Estrato I incluyó a 53 pacientes con edad promedio de 45.49 ± 11.31 años con clasificación Estadio I y II y el Estrato II incluyó a 60 pacientes con edad promedio de 45.86 ± 9.89 años con clasificación Estadio III y IV. Los datos obtenidos en todos los pacientes incluyeron: edad, sexo, fecha de diagnóstico de cáncer de mama por biopsia o por cirugía, fecha de diagnóstico centelleográfico de anomalía ósea sugestiva de metástasis y la comprobación subsiguiente de la misma por radiografía, TAC y ocasionalmente por biopsia. Se

documentó la modalidad terapéutica usada a partir de la fecha de diagnóstico de cáncer de mama. Todos los pacientes tuvieron un mínimo de 2 centelleogramas óseos (basal y de seguimiento), hasta el momento de corte del estudio. Todos los estudios fueron realizados en una cámara de centelleo con 37 tubos fotomultiplicadores, con un colimador de alta resolución y baja energía, de 3 a 4 horas posterior a la administración I.V. de 20m Ci de ^{99m}Tc marcando pirofosfatos o metildifosfonatos, mismas que acumularon un total de 600 000 a 800 000 cuentas de radiactividad por imagen en proyección posterior a nivel de esqueleto axial y apendicular y en proyección anterior y lateral cuando fue necesario. Las imágenes fueron obtenidas en película Polaroid y/o en placa radiográfica especial para estudios en Medicina Nuclear. El estudio integró a todos los pacientes que tuvieron un centelleograma óseo basal negativo al momento del diagnóstico y que fueron enviados a estudio subsecuente para efectos de control y seguimiento. Se excluyeron a todos los pacientes en quienes el centelleograma inicial fue usado para efectos de estadificación y a aquellos que mostraron evidencia temprana de lesión ósea documentada por otros métodos. La observación mínima fue de 12 meses y la máxima de 126 meses. El análisis estadístico se realizó por la prueba de X^2 de Mantel y Haenszel.

RESULTADOS

La modalidad terapéutica de base para el Estrato I fue quirúrgica en todos los casos y la terapia complementaria fue distinta en cada uno de los Estadios Clínicos agrupados en este Estrato, siendo la modalidad más frecuentemente utilizada en el Estadio I: radioterapia en 40 % de los casos y para el Estadio II radioterapia + quimioterapia en 27.5 % de los casos. Para los pacientes del Estrato II, se uso en los Estadios III y IV radioterapia + quimioterapia en 46 y 100 % de los casos respectivamente, efectuándose posteriormente cirugía de limpieza con fines paliativos. El esquema de radioterapia usado en todos los pacientes fue de Ciclo Mamario Completo consistente en 50 Gy a mama con campos tangenciales paralelos y opuestos y 50 Gy a zonas linfoportadoras que incluyeron ganglios linfáticos supraclaviculares, cadena mamaria interna y axilar ipsilateral con campo directo.

El análisis de período libre de enfermedad de acuerdo a la comparación global entre los dos Estratos fue estadísticamente significativa con una $p <$ de 0.001 respecto a las metástasis óseas encontradas, siendo mayor para el Estrato II (Estadios Clínicos III y IV) con respecto al Estrato I (Estadios Clínicos I y II).

La figura 1 muestra que las metástasis óseas se presentan con mayor frecuencia en las pacientes del Estrato II (Estadios Clínicos III y IV). Por otro lado, se observa que el período libre de enfermedad ósea es mayor para el Estrato I (Estadios Clínicos I y II) cuando se compara con el Estrato II (Estadios Clínicos III y IV).

Con respecto al período libre de enfermedad, observamos que existe una diferencia estadísticamente significativa con una X² de Mantel y Haenzel de 15.73 (p < de 0.0001). Una observación relevante es que la diferencia entre el período libre de enfermedad, se observa hasta los 98 meses, momento a partir del cual ya no hay diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos Estratos.

En este estudio 33.7 % (18 pacientes) del Estrato I y 41.0 % (24 pacientes) del Estrato II, desarrollaron su primera evidencia de lesión metastásica a hueso en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad, presentándose en 14.8 % (8 pacientes) en el Estrato I y en 43.3 % (26 de los pacientes) del Estrato II, la lesión ósea como primera manifestación a distancia de la enfermedad en los dos primeros años de evolución del padecimiento, determinado como inicio, la fecha de diagnóstico histológico.

Los sitios de recurrencia primaria local y a distancia diferentes a hueso para este estudio fueron en el Estrato I: 11.3 % (6 pacientes) con recurrencia locorregional, 3.7 % (2 pacientes) a pulmón, como manifestación de enfermedad a distancia. En el Estrato II: 16.6 % (10 pacientes) con recurrencia locorregional y 5 % (3 pacientes) para hígado y pulmón respectivamente.

CONCLUSIONES

1.- La enfermedad metastásica ósea secundaria a cáncer de mama detectada inicialmente por centelleografía está presente en el 24.7 % de los pacientes del Estrato I (Estadios Clínicos I y II) y en 68.3 % de los pacientes en el Estrato II (Estadios Clínicos III y IV).

2.- La enfermedad metastásica ósea se presenta en un período más temprano en los pacientes del Estrato II (Estadios Clínicos III y IV) durante los primeros 5 años de evolución del padecimiento.

3.- La supervivencia global en los dos Estratos se iguala a los 98 meses de evolución del padecimiento.

Se reconocen las limitaciones del estudio condicionadas por ser retrospectivo y por el tamaño de la muestra; en este estudio no fue posible conocer en todos los pacientes el estado de receptor para estrógenos y progesterona y establecer la correlación pertinente; por otra parte y en relación con las implicaciones terapéuticas, parece ser que el período libre de enfermedad metastásica no ha variado en comparación con las décadas anteriores a pesar del mejor entendimiento de la

enfermedad y de las diversas modalidades de esquemas de quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia.

DISCUSION

La etiopatogenia del Cáncer de Mama es desconocida, se ha enunciado la interrelación de diversos factores que finalmente llegan a dar lugar a una neoplasia maligna (1, 4, 5, 21, 33). En la tabla general de tumores el carcinoma de mama es el primero y representa 27 % de las neoplasias (3), el rango de incidencia anual acumulativa es de 6 - 7 % y se ha elevado de 50 - 53 % en la década de los 30's - 50's, a 86 % entre los 70's - 80's, lo que representa un incremento de 63 % (1, 3, 4)

El pronóstico de cáncer de mama es variable (33 - 35); aún en el cáncer de mama operado, la recurrencia local y las metástasis a distancia constituyen el mayor problema clínico. Un gran número de factores clínicos, patológicos y biológicos se reconocen para influenciar la posibilidad de recurrencia local y a distancia. De todas las recurrencias de cáncer de mama, dos tercios son metástasis a distancia y los sitios más frecuentemente afectados son: hueso, pulmón, piel local y ganglios linfáticos regionales, hígado y cerebro (3, 5, 9, 13, 19). Las metástasis óseas son el mayor problema del cáncer de mama en más del 50% de los casos y del 10 - 14 % tienen metástasis exclusivamente a hueso. Las metástasis óseas son más frecuentes en cáncer de mama bien diferenciado y casi todos

los pacientes que mueren de cáncer de mama tienen metástasis óseas documentadas en la necropsia, 69 % mueren en un período de 5 años. La literatura ha reportado una sobrevivencia global de los pacientes con recurrencia primaria a hueso de 20 meses (1, 3, 5 - 11, 20).

La frecuencia de un rastreo óseo positivo varía según el Estadio Clínico; para el I y II varía de 0 a 18 %, en el III es de 0 - 41 % y en el IV es de 47 % según lo reportado anteriormente en otras series (2, 8, 10, 13, 14, 18). En este estudio encontramos que la frecuencia del rastreo óseo positivo para el Estrato I fue de 24.7 % y para el Estrato II de 68.3 %, lo que pudiera estar condicionado por la agrupación de Estadios y por la selección de pacientes que considera exclusivamente a aquéllos con cáncer de mama bien diferenciado y en quienes la frecuencia de metástasis óseas es mayor según lo reportado por otros autores (13). Por otra parte se ha reportado que en términos generales, las metástasis de carcinoma a hueso son más frecuentes que a pulmón, ganglios linfáticos regionales, hígado y cerebro (3, 5 - 9, 13, 19) lo que también se demuestra en este reporte, aunque la razón de los pequeños porcentajes obtenidos para cada uno de ellos en los diferentes Estratos, puede deberse a lo pequeño del tamaño de la muestra y por la sensibilidad de los diferentes métodos diagnósticos usados.

Con la introducción de compuestos fosforados marcados con ^{99m}Tc a principios de la década de los 70's, se revolucionó no solo el futuro de la Medicina Nuclear, sino también se dió un paso agigantado para la detección de lesiones focales óseas en forma temprana. El presente estudio demuestra que no se han efectuado cambios en favor del paciente en relación a la supervivencia a pesar de la diversidad de modalidades terapéuticas. Diversos autores han cuestionado la utilidad del rastreo óseo en Estadios Clínicos iniciales de la enfermedad, sin embargo, es de tomar en consideración y aún cuando aquí no se haya evaluado, que si la calidad de vida global es susceptible de mejorar por someter a todos los pacientes a un estudio que es inocuo en su totalidad y cuyo costo es relativamente bajo, vale la pena identificar a ese pequeño porcentaje de pacientes que desarrollarán la enfermedad ósea en estadios tempranos de la enfermedad, y esto puede ser motivo de investigación futura. Finalmente, la decisión de realizar o no un rastreo óseo, compete a todo un grupo multidisciplinario de médicos tratantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Paredes L A, Romero J. Carcinoma de mama en el hombre Mastología 1990; 1: 32
2. Mintun A M, Welch J M, Siegel A B, Mathias J C, Brodack W J, McGuire H A, Katzenellenbogen A J. Breast cancer PET; imaging of estrogen receptors .. Radiology 1988; 169: 45-48
3. Haagensen CD. The frequency of breast cancer In Haagensen CD. (ED): Diseases of the breast W.B. Saunders Co. Philadelphia; Third Edition 1987; 394 - 407.
4. From the Danish Cancer Registry, Institute of Cancer Epidemiology Under the Danish Cancer Society, DK-2100 Copenhagen Denmark. Risk factors for breast cancer and their prognostic significance. Acta Oncologica 1988; 27: 733-37
5. Romero J R, Acosta H O. Bases biológicas de la Cirugía Conservadora de mama . Mastología 1990; 1: 1-9.
6. Hernández E F, Acosta H O. Etapificación del cáncer del seno. Mastología 1990; 1: 33-36.
7. Nikkanen V A. Recurrence of breast cancer . Acta Chir Scand 1981; 147: 239-45.
8. Pérez J D, Milan J, Ford I H, Mac Donald S J, Powles J T, Gazet C J, McCreedy R V, Coombes C K. Detection of breast carcinoma metastases in bone: relative merits of X-rays and skeletal scintigraphy. Lancet 1983; 10: 613-16.

9. Kamby C, Ejlerlsen B, Andersen J, Birkler N E , Rytter L, Ledeler K, Kose C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Acta Oncológica* 27: 715-19
10. Coleman E R, Rubens D R, Fogelman I. Reappraisal of the baseline bone scan in breast cancer. *J Nucl Med* 1988; 29: 1045-49
11. Coleman E R, Rubens D R. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *J Cancer* 1987; 55: 61-66.
12. Duncker M C, Carrió I, Berná L, Estorch M, Alonso C, Djeda B, Blanco R, Germá R J, Urtega V. Radioimmune imaging of bone marrow in patients with suspected bone metastases from primary breast cancer. *J Nucl Med* 1990; 31: 1450-55
13. Ihomsen S H, Lund U J, Munck O, Rossing N. The value of pre-scheduled bone scintigraphies in breast cancer. *Acta Oncológica* 1988; 27: 617-19.
14. Jacobson F A, Stomper C P, Jochelson S M, Ascoli MD, Henderson C I, Kaplan D W. Association between number and sites of new bone scan abnormalities and presence of skeletal metastases in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 1990; 31: 387-92
15. Coleman E R, Mashiter G, Whitaker b k, Moss W D, Rubens R D, Fogelman I. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. *J Nucl Med* 1988; 29: 1354-59

16. Citrin L D, Bessent G R, Greig R W, McKellar J N, Furnival C, Blumgart H L. The application of the ^{99m}Tc phosphate bone scan to the study of breast cancer. Br J Surg 1975; 62: 201-04.
17. Preliminary statement by British Breast Group on Bone Scanning. Bone scanning in breast cancer. Br Med J 1978; 2: 180-81.
18. Spencer R E, Khan M, Bird C, Seymour R, Brown R T, Collins D C. Is bone scanning of value in patients with breast cancer. Acta Chir Scand 1981; 147: 247-48.
19. Kwai H A, Stomper C P, Kaplan D W. Clinical significance of isolated scintigraphic sternal lesions in patients with breast cancer. J Nucl Med 1988; 29: 324-28.
20. Cady B. New diagnostic, staging and therapeutic aspects of early breast cancer. Cancer 1990; 65: 634-47.
21. Withers HR. Biologic basis of radiation therapy. In Perez CH, Brady LW (ED): Principles and practice of radiation oncology New York J.B Lippincott Co. Philadelphia; 1987: 67-98.
22. Levitt SH, Perez AC. Breast Cancer. In Perez CH, Brady LW (ED): Principles and practice of radiation oncology. New York J.B. Lippincott Co. Philadelphia; 1987: 730-92
23. Henderson CI, Harris RJ, Kinne WD, Hellman S. Principles of radiation therapy, In De Vita Jr TV, Hellman S, Rosenberg AS (ED) Cancer Principles and

Practice of Oncology J B Lippincott Co. Philadelphia;
1989: 1197-268

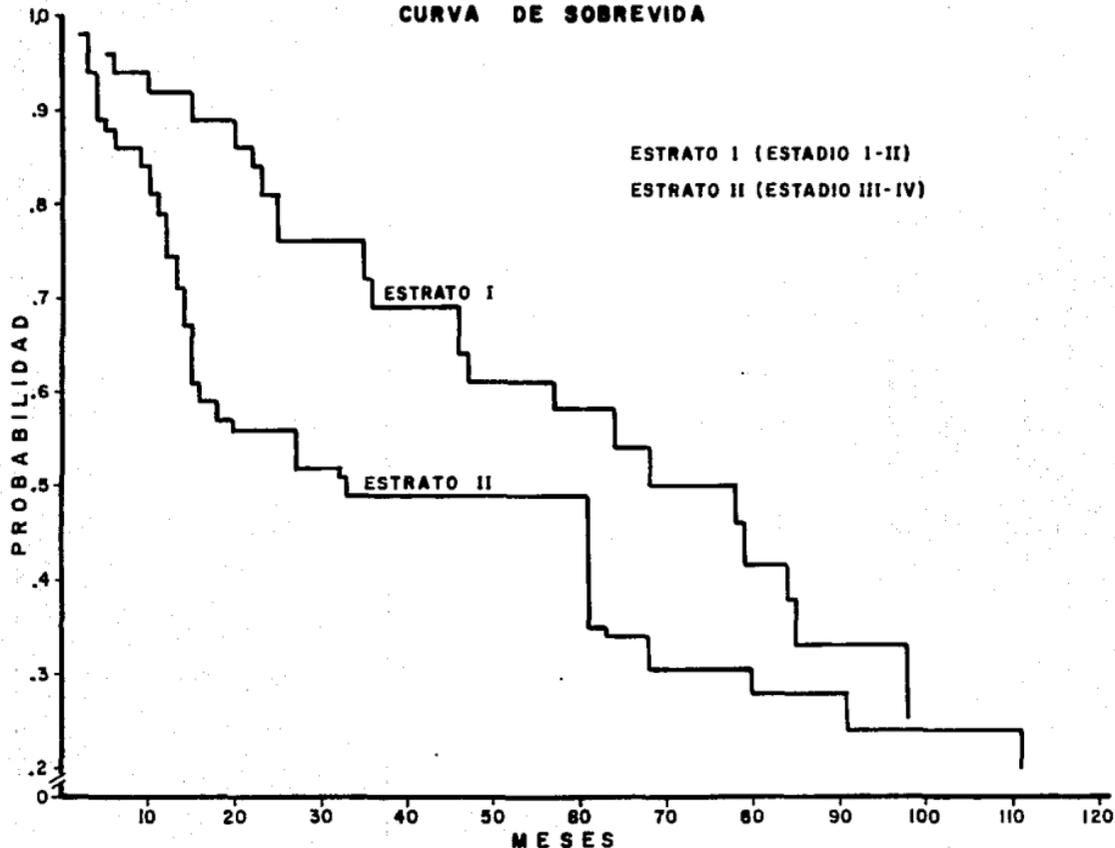
24. Henderson CI, Harris RJ, Kinne WD, Hellman S. Cancer of the breast. In de Vita Jr TV, Hellman S, Rosenberg AS (ED) Cancer Principles and Practice of Oncology JB Lippincott Co. Philadelphia; 189: 730 - 92.
25. Jacobson FA, Cronin BE, Stomper CP, Kaplan DW. Bone scans with one or two new abnormalities in cancer patients with no known metastases: frequency and serial scintigraphic behavior of benign and malignant lesions. Radiology 1990; 175: 229-32.
26. Jacobson FA, Stomper CP, Cronin BE, Kaplan DW. Bone scan with one or two new abnormalities in cancer patients with no known metastases: reliability of interpretation of initial correlative radiographs. Radiology 1990; 174:503-07.
27. Mintun AM, Welch JM, Siegel AB, Mathias JC, Brodack WJ, McGuire HA, Katzenellenbogen JA. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. Radiology 1988; 169:45-8
28. Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, Holsti L, Holsti P. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in stage III breast cancer. Cancer 1987; 60:936-42
29. Rouesse J, Friedman S, Guash-Jordan I, Hacence K, Brunet M. Survival effect of systemic therapy on patients developing metastatic breast carcinoma. Breast Cancer Research and

Treatment 1990; 15: 13-20

30. Friedman S, Mouriesse H, Sarrazin D, Spielmann M .
Therapeutic strategies in inflammatory breast carcinoma
based on prognostic factors. Breast Cancer Research and
Treatment 1990; 16: 15-22
31. Stiewrer M, Rosen H, Weber R. Nuclear pleomorphism, a
strong prognostic factor in axillary node-negative small
breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 1991;
20: 109-116
32. Neave ML, Mason HB, Kay GR. Does delay in diagnosis of
breast cancer affect survival?. Breast Cancer Research
and Treatment 1990; 15: 103-08.
33. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte
G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced
noninflammatory breast cancer. Long-term results following
primary chemotherapy. Breast Cancer Research and Treatment
1990; 15: 137-47.
34. Mason HB, Holdaway MI, Stewart WA, Neave ML, Kay GR,
Season of tumour detection influences factors predicting
survival of patients with breast cancer. Breast Cancer
Research and treatment 1990; 15: 27-37
35. Hansen R, Erickson B, Kimaki R, Janjan N, Cox J, Wilson JF,
Anderson T. Concomitant adjuvant chemotherapy and
radiotherapy for high risk breast cancer patients. Breast
Cancer Research and Treatment 1990; 17: 171-177.

FIGURA 1

ENFERMEDAD METASTASICA OSEA SECUNDARIA A CANCER DE MAMA
CURVA DE SOBREVIDA



VALORES EXPRESADOS EN PROBABILIDAD DE PERIODO LIBRE DE RECURRENCIA OSEA EN MESES
 $X = 15.73$ MH $p < DE 0.0001$ FUENTE: HOSPITAL DE ONCOLOGIA, C.M.N. SIGLO XXI

TABLA I

Valores ($\bar{x} \pm D.E.$) de edad y tiempo de supervida por estadios clínicos
(I, II, III y IV)

ESTADIO CLINICO	I	II	III	IV
Num. de pacientes	13	40	50	10
Edad x	39.61 + 5.70	46.72 + 11.94	45.50 + 10.08	52.50 + 8.47
Supervida	62.26 + 42.01	51.46 + 32.86	44.92 + 20.19	27.20 + 26.41

Fuente: Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tabla II

Valores expresados en porcentaje en relación a las medidas terapéuticas y estadios clínicos

Estadio Clínico	Total Pacientes	QxRt	QxRtHt	QxQtRt	QxQtHt	QxQtRtHt	QxQt	QxHt
I	13	40.0	7.0	13.0	13.0	27.0		
II	40	15.0	10.0	20.0	15.0	10.0	10.0	5.0
III	50	4.0	6.0	46.0	14.0	22.0	0.0	
IV	10			100				

Fuente: Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Qx= CIRUGIA

Qt= QUIMIOTERAPIA

Rt= RADIOTERAPIA

Ht= HORMOTERAPIA