



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

**TITULO:**

**EVALUACION DEL TIEMPO DE INICIO DE LA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA  
EN CANCER DE MAMA ETAPAS CLINICA I, II.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
RADIO- ONCOLOGIA

PRESENTA:

DRA. DIANA VANESA TOLEDANO CUEVAS

TUTOR:

DRA. ADELA POITEVIN CHACON

ASESOR METODOLOGICO.

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

GENERACION: 2006 – 2009

MEXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

DR. EDUARDO CERVERA CEVALLOS  
DIRECTOR DE DOCENCIA.

DRA. MA. ADELA POITEVÍN CHACON  
ASESOR

## AGRADECIMIENTOS

A mis Padres y Hermanos

A Jorge

A la Dra. Poitevin por su apoyo.

A la Dra. Mota por sus enseñanzas.

A la Dra. Tenorio por su amistad.

A mis compañeros.

## INDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>16</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>17</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>17</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>19</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>26</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>30</b>



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres y un problema de Salud Pública. A nivel mundial, en el año 2002, se registraron 1, 151,298 casos nuevos, 410,712 pacientes fallecieron por cáncer de mama y existen más de 4.4 millones de mujeres vivas con enfermedad<sup>1</sup>.

En Estados Unidos se estimaron 178,480 nuevos casos y 40460 muertes en el 2007<sup>2</sup>.

En México ha incrementado su frecuencia en los últimos treinta años. Como causa de muerte ha pasado del décimo quinto lugar al segundo lugar general, convirtiéndose en un problema de Salud Pública<sup>3</sup>. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias se registraron 11,656 casos en el año 2003<sup>4</sup>.

El tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana es multidisciplinario y la radioterapia (RT) se ha utilizado como parte del manejo desde que Roentgen en 1895 descubrió los rayos X.

En 1911 R. McWhirter publicó un reporte de 2000 pacientes tratadas con mastectomía y radioterapia, utilizó 3750 rads en tres semanas, tratando la pared torácica y la axila.<sup>5</sup>

En los años 50, se publicaron los primeros estudios que evaluaron la utilidad de la radioterapia en pacientes con cáncer de mama tratadas con mastectomía <sup>6</sup>

Posteriormente, a principios los años 60 y 70, se pusieron en marcha los ensayos de cirugía conservadora de la mama en combinación con radioterapia, comparados con mastectomía sola. Seis ensayos aleatorizados y un meta-análisis <sup>7-12</sup> pusieron de manifiesto la equivalencia, en cuanto a control local y supervivencia, entre la mastectomía y la cirugía conservadora, seguida de radioterapia, alcanzando excelentes resultados cosméticos y funcionales

El éxito del tratamiento conservador de la mama ha sido el responsable de un incremento importante en la calidad de vida de las pacientes.

En ausencia de tratamiento sistémico, la RT reduce las recidivas locales después de mastectomía y después del tratamiento conservador de la mama en aproximadamente un 70 % <sup>11-14</sup>.

## **Factores de Riesgo.**

Múltiples factores están asociados con un incremento de riesgo de cáncer de mama, incluyendo la edad, historia familiar, exposición a hormonas, factores dietéticos, enfermedad benigna y factores ambientales. La mayoría de estos conllevan a un aumento en el desarrollo individual. Se estima que aproximadamente el 50 % de la mujeres que desarrollan cáncer de mama no tiene ningún factor identificable<sup>15</sup>

Varios estudios han evaluado los factores de riesgo para el cáncer de mama, por lo que diversos factores se han asociado con un aumento en el riesgo.

Los factores de riesgo de recurrencia local tras cirugía conservadora o radical <sup>10</sup>, están bien descritos.

### **Modalidades de tratamiento quirúrgico en Estadios I, II.**

El tratamiento conservador así como el radical (mastectomía radical modifica) son las alternativas de tratamiento.

### **Radioterapia tras cirugía conservadora de la mama.**

El tratamiento local de los estadios tempranos del cáncer de mama ha sido un tema de interés a lo largo de las últimas décadas. Las opciones terapéuticas incluyen la mastectomía radical, con o sin reconstrucción, o el tratamiento conservador de la mama <sup>16</sup>. Se han publicado seis ensayos aleatorizados prospectivos que comparan mastectomía versus tratamiento conservador de la mama en estadios I y II. Todos ellos demuestran la equivalencia de ambas aproximaciones terapéuticas tanto en el control local como en la supervivencia <sup>3-7, 17</sup>. Un meta-análisis de estos estudios confirmó estos mismos resultados, observándose una disminución de la recurrencia local de la enfermedad a 5 años de el 26 % al 7% <sup>9</sup>.

Muchos grupos han llevado a cabo estudios aleatorizados que comparan la cirugía conservadora de la mama con o sin RT <sup>17-29</sup> demostrando un claro beneficio en cuanto a control local en las pacientes tratadas con RT. Dos de los ensayos clínicos presentados en la (Tabla 5) comparan la cirugía conservadora de la mama con o sin RT<sup>28-35</sup> en ausencia de tratamientos sistémicos. Demostraron una importante reducción en las tasas de recurrencia local en los pacientes radiados de aproximadamente un 70%.

Algunos ensayos más recientes han manejado la hipótesis de que las terapias sistémicas podrían llegar a eliminar el uso de la RT postoperatoria <sup>18; 20; 25; 29; 30</sup>. Hasta el momento no se ha demostrado un subgrupo de pacientes que no se beneficien del tratamiento con radioterapia.

En el ensayo NSABP B-21<sup>19</sup>, 1009 pacientes con tumores menores o iguales a 1cm, se aleatorizaron después de una cirugía conservadora de la mama, a recibir tratamiento con tamoxifeno, con RT o la combinación de ambos. Las tasas de recidiva loco-regional en el grupo de tamoxifeno fue de 16,5%, y de 9,3 % en el grupo de RT y de 2,8% en el grupo combinado. Se demostró, por tanto, que el tamoxifeno no podía sustituir el tratamiento con radiación. En cuanto a la supervivencia global, no se encontraron diferencias entre los grupos.

Una situación que requiere consideración aparte, es el caso de las pacientes de edad avanzada. En el ensayo CALGB <sup>23</sup> las pacientes que se incluyeron fueron de 70 años o mayores, con estadios I y receptores estrogénicos positivos. Todas las pacientes recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno durante 5 años, y se aleatorizaron a recibir radiación sobre todo el volumen mamario tras cirugía conservadora (45Gy a toda la mama y posterior sobreimpresión de 14 Gy con un campo directo de electrones sobre el lecho quirúrgico), y el otro grupo sin sobreimpresión con electrones. Con una mediana de seguimiento de 5 años, el 4% de las mujeres que recibieron tratamiento hormonal sufrieron una recidiva local o regional, mientras que en el grupo que recibió RT la tasa de recidiva local fue del 1% ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia global entre los dos grupos, 107 pacientes fallecieron durante el seguimiento, pero únicamente seis de ellas por cáncer de mama. También en el estudio de Clark y cols.<sup>19</sup> 769 pacientes con tumores T1 y T2, mayores de 50 años se aleatorizaron tras una cirugía conservadora a recibir tamoxifeno y RT o sólo tamoxifeno. En los criterios de inclusión era requerido que las mujeres mayores de 65 años tuvieran una axila clínicamente negativa para enfermedad, mientras que las de edad menor, requerían una disección axilar. Las tasas de recaída local a 5 años fueron de 7,7 % en el grupo de tamoxifeno comparado con el 0,6% en el grupo que recibió hormonoterapia y RT ( $p < 0,001$ ). El beneficio de la RT fue menor cuando se analizaron las pacientes de menor riesgo (tumores menores de 1cm y con receptores estrogénicos positivos). En resumen es necesario un mayor seguimiento de estos estudios para obtener conclusiones que establezcan que el uso de terapia hormonal exclusiva en las pacientes de edad avanzada y

con comorbilidades asociadas es una opción razonable. Esta opción es menos deseable para las pacientes con buen estado general y larga esperanza de vida.

### **Radioterapia post-mastectomía (RTPM)**

La RT reduce el riesgo de recurrencia loco-regional postmastectomía en aproximadamente un 75% <sup>27-28</sup>. Sin embargo, antes de la utilización de tratamientos sistémicos efectivos, el potencial beneficio en supervivencia que podía aportar la radiación quedaba encubierto por la alta tasa de enfermedad metastásica a distancia <sup>34</sup>. Además, las antiguas técnicas de RTPM producían un aumento de las toxicidad cardiaca a largo plazo, encubriendo aún más cualquier posible beneficio del tratamiento con RT<sup>35; 36</sup>. De especial importancia son los resultados a largo plazo de dos ensayos Daneses<sup>14,27</sup>. En ambos se demostró que la RTPM disminuía las tasas de recidiva locorregional y aumentaba la supervivencia en un grupo de pacientes con alto riesgo, tras el tratamiento quirúrgico radical y tratamiento sistémico adyuvante.

Recientemente, se ha publicado una actualización de los datos a 15 años de un metaanálisis realizado por el EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), en el que se incluyen 78 estudios aleatorizados que han investigado la influencia de los tratamientos locales tanto sobre la recurrencia local como sobre la supervivencia. En este metaanálisis, la radioterapia reduce en un 70% la recurrencia loco-regional en todas las pacientes, independientemente de la edad, características tumorales o de la administración de tratamiento sistémico <sup>18</sup>. Basado en esto, la mayor parte de las guías o consensos de tratamiento recomiendan la RTPM como tratamiento estándar en pacientes con 4 ó más ganglios axilares afectados (pN2a), tumores en estadio T3 y T4 e invasión del músculo pectoral o de los bordes quirúrgicos. En este grupo de pacientes, el beneficio del 20 % en el control local a los 5 años influye en una mejoría en la supervivencia global a 15 años del 5 %.

Hay suficiente nivel de evidencia (nivel 1A) como para recomendar RT post-mastectomía independientemente del número de ganglios afectos, como puede observarse en la actualización del meta-análisis del EBCTCG publicado en 2005 <sup>18</sup>. No hay ningún estudio dirigido a aclarar esta cuestión que haya publicado ya resultados. Actualmente, existen dos ensayos aleatorizados en marcha, el SUPREM (Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy) y el del National Cancer Institute de Canada Clinical Trials (MA25). Es posible que con la

mejora en la eficacia de los distintos tratamientos sistémicos, se consiga disminuir en gran medida las tasas de recurrencia locorregional. No obstante, estas tasas siguen siendo lo suficientemente altas como para recomendar un tratamiento de RTPM en pacientes seleccionadas (4 ó más ganglios axilares afectos, tumores mayores de 5 cm y/o localmente avanzados). Otros factores como el estatus del p53, el grado tumoral, la afectación linfovascular, etc. continúan siendo discutidos <sup>22; 23</sup>. En cuanto a los volúmenes de tratamiento, hay consenso acerca de incluir siempre la pared torácica en todas aquellas pacientes que deben ser irradiadas por afectación ganglionar, indicación que debe ser independiente del tipo de cirugía y de la administración de tratamientos sistémicos adyuvantes (nivel de evidencia 1A). En pacientes sin afectación ganglionar, se recomienda radiar la pared torácica si el tumor es mayor de 5cm y los márgenes positivos <sup>41</sup>. La radioterapia sobre la región axilar se debe realizar cuando exista afectación del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar posterior, linfadenectomía axilar incompleta y/o no realizada tras tratamientos sistémicos neoadyuvantes en el caso de tumores localmente avanzados.<sup>39</sup>

### **Secuencia óptima de tratamiento.**

La evidencia sugiere variabilidad en cuanto a la secuencia óptima de tratamiento, sin embargo algunos estudios sugieren que el retraso en el inicio de la RT puede aumentar la tasa de recurrencia local.

Un meta-análisis ha demostrado que retrasos mayores de 8 semanas disminuye significativamente la tasa de control local, sin embargo estos resultados deben ser interpretados con precaución ya que sólo incluyó un pequeño número de estudios. Sin embargo se considera una buena práctica brindar la RT 8 semanas posterior a la cirugía <sup>69</sup>

### **Retraso en el Tratamiento.**

Como ya se ha establecido el cáncer de mama es un problema de salud, para muchos países, y el retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento puede resultar en progresión de la enfermedad y por lo tanto en peor pronóstico. Dos tipos de retraso en el diagnóstico y el tratamiento de cáncer son comúnmente distinguidos<sup>42</sup>:

- 1) Demora del paciente, que abarca el período comprendido desde la primera aparición de los síntomas hasta la primera consulta médica.
- 2) Retraso del proveedor, que abarca el período de la primera consulta para el diagnóstico o tratamiento.

Reportes previos de varios países Europeos y de Norte América indican que la demora media en atención varía entre 2 y 4 semanas.<sup>43-46</sup>

Tanto la radioterapia como la quimioterapia adyuvante tienen un papel ya bien establecido en el tratamiento del cáncer de mama temprano. Sin embargo como sabemos la radioterapia es un tratamiento local. Diversos estudios incluyendo un meta-análisis han demostrado una reducción en la mortalidad anual. Recientemente estudios de cohorte han mostrado que la radioterapia reduce la mortalidad después de una cirugía conservadora y mastectomía, pero con un incremento en las complicaciones cardíacas.

Otra evidencia sugiere que en mujeres que desarrollan recaídas locales a 2 años<sup>44-45</sup>, tienen peor supervivencia global y periodo libre de enfermedad.

En vista de esta evidencia, las mujeres con cáncer de mama deben recibir radioterapia y QT adyuvante, pero la secuencia óptima de estas dos modalidades aún no está bien establecida.

En una encuesta llevadas a cabo por (The Royal College of Radiologists) en 1993, dividió a sus miembros, en cuanto cómo combinaban la RT y la QT, la mayoría de estos médicos utilizaban el enfoque secuencial con QT seguida de RT (40%), o el tratamiento sincrónico (40%) que incluía la QT/RT concomitante. Esta variación en la práctica médica se volvió evidente en el ensayo NEAT (National EpirubicinAdjuvant Trial)<sup>46</sup>, en el cual 39% y 61% de las mujeres con datos disponibles de QT y RT recibieron tratamiento sincrónico y secuencial respectivamente.

### **Efecto de retrasar la RT.**

Una revisión de la literatura revela varios estudios llevados a cabo en cuanto al efecto de retrasar la radioterapia y su influencia en el control local de la enfermedad.

Los resultados de estos estudios, que citan las tasas de recaída local (TRL) y se resumen en la tabla 4 y 5.

### **Efecto de retrasar la RT en ausencia de QT.**

En la tabla 5 se muestran los resultados del efecto de retrasar la radioterapia en ausencia de QT. Posteriormente 3 estudios más no

demonstraron una diferencia significativa, debido a que se encontraron diferencias en materia de estadísticas demográficas, patológicas entre los grupos (incluido el estado de los márgenes, tamaño del tumor, y número de ganglios) lo que hizo difícil su interpretación.

Ocho estudios, mostrados en la tabla 5, en mujeres que comenzaron la radioterapia a 50 días de la cirugía tenían un tasa de recurrencia local del 1.7 % comparado con el 5.6 % si la radioterapia era retrasada. El análisis estadístico identificó el tiempo de la radioterapia como predictor de recaída local.

Un estudio que incluyó 590 mujeres <sup>57</sup>, en el que a la mayoría se le realizó cuadrantectomía y disección axilar, no encontró ninguna correlación entre el retraso de la radioterapia, y la progresión de la enfermedad y supervivencia. Las mujeres en quienes se encontraron ganglios positivos, recibieron ciclofosfamida, metotrexato y 5FU (CFM), fueron divididas en dos grupos dependiendo si recibieron QT y el tiempo de la RT (<90 vs >90). La tasa de recurrencia local fue de 7.2% y 4.5 % si la RT se brindaba en 90 días y 18.2 % y 10.5 % para aquellas que recibieron la RT en más de 90 días.

### **Análisis por subgrupo.**

El único estudio publicado que presenta datos tomados del (International Breast Cancer Study Group), estudio VI y VII, que incluye mujeres pre, peri, y postmenopausicas con ganglios positivos <sup>59</sup>. Las mujeres pre-menopáusicas iniciaron la RT 4 a 7 meses después de la cirugía, mientras que las mujeres postmenopáusicas iniciaron 2 a 4 meses después. No se observaron diferencias en la tasa de recurrencia local, sobrevida libre de enfermedad o supervivencia.

Recientemente Sartor y cols <sup>60</sup> llevaron a cabo un análisis de la tasa de recurrencia local para un sub grupo de mujeres que participaron en el estudio (Cancer and Leukaemia Group B 9344). Fueron aleatorizadas para recibir 4 ciclos de doxorubicina /ciclofosfamida (AC) ó 4 ciclos de AC seguido por 4 ciclos de paclitaxel (ACCT). La mujeres llevadas a cirugía conservadora de la mama requirieron de RT secuencial después de la QT, y la decisión de tratar a las pacientes con mastectomía con RT fue dejado a consideración de su médico oncólogo. El retraso de la RT por la aplicación de Paclitaxel no tuvo ningún efecto adverso en la tasa de recurrencia local. El resultado fue (9.7% vs 3.7%) para el grupo de AC y ACCT respectivamente. Los resultados de éste estudio, y las observaciones hechas por Kurtz <sup>27</sup> en una comparación indirecta de la

tasa de recurrencia local obtenida en diferentes estudios realizados por (National Surgical Breast and Bowel Project breast) sugieren que la QT puede contribuir a mantener el control local de la enfermedad.

### **Estudios que comparan diferentes esquemas y combinación de modalidades de tratamiento.**

Seis estudios retrospectivos han comparado el efecto de la secuencia del tratamiento de la QT y RT en la tasa de control local <sup>62-67</sup>. El primero de estos estudios fue llevado a cabo por Recht y cols<sup>62</sup> en 1991, incluyó 286 mujeres con ganglios positivos quienes recibieron quimioterapia con CFM sin tratamiento hormonal. La RT se brindó antes de la QT. Las mujeres que recibieron el esquema de sandwich tenían una tasa significativamente más baja de recurrencia local comparación de quienes recibieron primero la QT.

La tasa actuarial de recurrencia local fue de 5% para la mujeres que iniciaron la RT entre la 16 semanas posterior a la cirugía y de 35% para las que iniciaron después de las 16 semanas.

Un estudio realizado en Canadá <sup>68</sup>, incluyó 1062 mujeres con ganglios negativos tratadas con cirugía conservadora y RT, el análisis de este estudio mostró un incremento en el riesgo de falla local. Este aumento se observó en el subgrupo de mujeres que no recibió QT.

Huang y cols, realizó un meta-análisis <sup>69</sup>. El análisis incluyó 8 estudios que comparan la tasa de recurrencia local entre las mujeres que recibieron RT dentro de las 8 semanas posterior a la cirugía, y mostró que un aumento en la tasa de recurrencia local a 5 años de 5.8% a 9.1% cuando la RT se retrasaba [OR]=1.62. Un segundo análisis que incluyó 11 estudios dirigidos a la secuencia óptima de QT y RT, mostró que la tasa de recurrencia local a 5 años fue de 6% si la RT se brindaba primero, comparado con el 16 % si la QT se brindaba primero(OR=2.28).

En otro meta-análisis llevado a cabo por Whelan y cols <sup>70</sup> mostró que el riesgo de muerte aumentaba significativamente si la RT era retrasada por más de 6 meses después de la QT.

### **Secuencia adecuada entre la QT y RT. Estudios fase III diseñados para determinar la secuencia óptima de QT y RT.**

Tres estudios fase III fueron llevados a cabo para determinar la secuencia óptimas entre la QT y RT.

El primero de ellos fue llevado a cabo en 1996 por Recht y cols <sup>71</sup> en Boston. En este estudio 244 mujeres fueron aleatorizadas para recibir 4 ciclos de QT con (CMFA), seguido de RT o la secuencia contraria. La dosis de QT brindadas en el brazo de QT seguida de RT fueron relativamente más bajas (81% vs 88%,  $p=0.01$ ). Las mujeres que recibieron RT seguida de QT tuvieron una tasa de recurrencia local a 5 años de 5% comparada con 14% para las mujeres que recibieron RT después de QT. La tasa de recurrencia distal fue de 36 y 25%, respectivamente. El análisis estadístico sugiere que el estado de los márgenes puede ser importante en determinar la secuencia óptima del tratamiento, la tasa de recurrencia local a 5 años para mujeres con márgenes cercanos es de 32% y 45% para las mujeres que recibieron QT seguido de radioterapia y para RT seguido de QT fue más bajo ( $P=0.05$ ).

Actualmente sólo dos estudios aleatorizados que comparan el tratamiento secuencial con el sincrónico, se han publicado. <sup>72-73</sup>

El Grupo Francés aleatorizó 706 mujeres tratadas con cirugía conservadora a QT secuencial seguida por RT o esquema secuencial en el cual la RT se brindó concomitantemente durante los primeros tres ciclos de QT <sup>72-74</sup>.

La RT se brindó en 25 sesiones a una dosis total de 50 Gy en 5 semanas con un boost de electrones hasta una dosis de 20 Gy al lecho tumoral. El retraso medio de la radioterapia fue de 39 días en el brazo de tratamiento sincrónico y 170 días en el brazo secuencial ( $p=0.0001$ ). La tasa de recurrencia local fue de 4.3% ( $n=14$ ) para el brazo secuencial y 3.4% ( $n=11$ ) para el brazo sincrónico <sup>72</sup>. En el subgrupo con ganglios positivos las tasas de recurrencia local fueron de 7.6% y 3.8% respectivamente ( $P=0.05$ ) <sup>74</sup>

## JUSTIFICACION

El tratamiento del cáncer de mama en etapas tempranas es multidisciplinario, y la radioterapia (RT) forma parte de éste manejo.

Sin embargo la secuencia óptima de los tratamientos, aún no ha sido definida. Desde los estudios realizados por Fisher, se consideró al cáncer de mama como una enfermedad sistémica, sin embargo existen factores de riesgo para recaída local por lo que debe iniciarse la radioterapia antes de la quimioterapia.

En base a esto se han realizado varios estudios con la finalidad de aclarar, si el retraso en el inicio de la RT tiene un impacto negativo en la tasa de recurrencia local y sobrevida de las pacientes con cáncer de mama temprano.

Un estudio realizado en Yorkshire (2004)<sup>4</sup>. El más grande realizado actualmente Incluyo 7800 mujeres que recibieron RT adyuvante, las cuales fueron divididas en 6 grupos basado en el intervalo entre la cirugía y la radioterapia (1-4, 5-6, 7-8, 9-12, 13-19 y 20-26 semanas). Se encontró que la sobrevida a 5 años disminuía 80%, cuando la RT se brindaba dentro de las 6 semanas, a 76% cuando la RT se brindaba dentro de las 20-26 semanas. Después de ajustar los numerosos factores pronósticos, incluyendo la QT, se observó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de muerte (RR=1.49) con el mayor lapso a iniciar RT.

Debido al aumento en la incidencia de casos de cáncer de mama en México, es interesante conocer la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en cuanto al retraso de inicio de la RT, por lo que, se realizo un estudio retrospectivo de cáncer de mama en etapas tempranas para conocer en el tiempo de retraso de la RT postoperatoria en éste Instituto.

## OBJETIVO

Evaluar la experiencia en el Instituto Nacional de cancerología en el retraso de inicio de la radioterapia Postoperatoria en Pacientes con Cáncer de Mama Etapa Clínica I y II.

El objetivo secundario evaluar si el retraso de la RT influye en la frecuencia de recurrencia local y supervivencia libre de recurrencia local.

Conocer los factores asociados al evento de recurrencia local y a la supervivencia libre de recurrencia local.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo de Enero de 1993 al 30 de Diciembre de 1997. Se incluyeron pacientes con cáncer de mama etapa clínica (EC) I, II, tratados con RT postoperatoria, se revisaron 577 expedientes, de los cuales 153 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión. (Ver figura 1)

### **Criterios de Inclusión:**

- a. Paciente con adenocarcinoma de mama EC I, IIA, IIB.
- b. Pacientes llevadas a cirugía conservadora o mastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología con indicaciones para recibir RT post operatoria.
- c. Tratamiento completo de radioterapia.
- d. Sin cáncer de mama bilateral.
- e. Que no hayan recibido QT/RT.

### **Criterios de exclusión:**

- a. Tratamiento incompleto de RT.
- b. Pacientes embarazadas.

### **Criterios de Eliminación:**

- a. Pacientes que abandonaron tratamiento
- b. Pacientes con expediente incompleto.

### **Diseño del estudio:**

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo.

### **Variables:**

#### **Independientes primaria:**

Tiempo de inicio de la RT postoperatoria

### **Dependientes primarias:**

Frecuencia de recurrencia local.

Supervivencia libre de enfermedad local.

### **Variable Independiente secundaria:**

Etapa clínica.

Edad.

Dosis de RT.

### **Patológicas**

Grado de diferenciación: (Categorizado en tres grados) o SBR, emitida en el reporte de Patología del INCAN

### **Variables del tratamiento (Radioterapia)**

Equipo en el cual recibió el tratamiento con radioterapia

Energía de tratamiento.

Número de fracciones de tratamiento con radioterapia externa.

Tiempo de prostración (expresado en número de días de duración de tratamiento con Radioterapia).

### **Análisis estadístico.**

Se utilizaron dos programas estadísticos para el análisis.

Hoja electrónica Excel, para recolección de datos de las variables.

SPSS 12.0 graficas de Kaplan Meier.

Se dividieron las pacientes en tres grupos basados en el intervalo de tiempo entre la cirugía (mastectomía o cirugía conservadora) y el inicio de la RT para definir el retraso. Se dividieron en 0-8 semanas, 8 a 24 semanas y más de 24 semanas.

## RESULTADOS

Se realizó una revisión de los expedientes del archivo clínico, encontrando de Enero 1993 a Diciembre 1997, 577 expedientes con diagnóstico de cáncer de mama etapas clínicas I y II, de los cuales 153 cumplieron los criterios de inclusión.

Dentro de las etapas clínicas se encontraron en etapa I 17 pacientes, IIA 58 pacientes, IIB 80 pacientes. El carcinoma canalicular fue el más frecuente en un 96%. La edad promedio fue de 48.6 años.

Todas las pacientes recibieron RT postoperatoria 1,8 a 2 Gy por fracción, hasta una dosis total de 45-50 Gy. La dosis media de RT fue de 49 Gy, con un mínimo de 45 Gy y un máximo de 56 Gy.

Se utilizaron dos tipos de energía, Co60 105 pacientes, RX de 6 MV, 44 pacientes, Rx 8 MV 12 pacientes. La sobreimpresión con electrones se brindó únicamente a 46 pacientes.

En cuanto a las pacientes que recibieron QT neodyuvante se encontraron 93 pacientes, de los esquemas de QT, el más utilizado fue en 69 pacientes (45%) FAC, AC solo 2 pacientes (1,3%) y CisCa en 5 pacientes (3,2%).

Se encontró un retraso en el inicio de la RT con promedio de 105 días.

Análisis Univariado.

Las pacientes tratadas con RT a las 8 semanas, 8-24, >24 semanas no mostraron una frecuencia de recurrencia con significancia estadística  $p=0.5$  El Odds Ratio (OR) fue de 0.5 (IC 0.22-1.4)  $p=0.2$ , para las pacientes con retraso de más de 8 -24 semanas, y para el retraso > a 24 semanas el OR 0.55 (IC 0.18-1.7)  $p=0.3$ .

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad para el tamaño tumoral, se encontraron 25 pacientes, para T1, 113 pacientes T2, 15 pacientes para T3 obteniendo una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 91.5%, 82%, 66% respectivamente y una supervivencia libre de enfermedad a 10 años de 82.3%, 73.95, 66% respectivamente. (Tabla1.)

**Tabla 1. Supervivencia libre de enfermedad (SVLE)**

Factores asociados a SVLE				
T	Nº Pacientes	5 años (%)	10 años (%)	P
T1	23	91.5	82.3	p=0.35
T2	113	82	73.9	
T3	15	66	66	
Ganglios	87	90.2	79.5	p=0.0007
0	42	82.4	79.7	
1	24	54.1	40.6	
+2				
Grado diferenciación				P=0.11
Bien	42	84.9	77	
Moderado	87	80.9	70.3	
Poco	23	85.6	85.6	

En cuanto al estado ganglionar patológico pN1, se dividió en tres grupos cero ganglios positivos (N+), 1 N+, y más de 2 N+ encontrando una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 90.2%, 82.4%, 54.1%, y a 10 años de 82.3%, 73.9%, 66% respectivamente.

Para 1 N+ se obtuvo OR 1.7 (IC 0.7-4.1) p=0.24, para más de 2 N+ OR 5.2 (IC 1.9-14) p=0.001. Para el tamaño tumoral 2cm el OR 1.8 (IC 0.57-5.7) p=0.31, para tumores 2 -5cm el OR 2.6 (IC 0.57-11.9) p=0.21. La PVL con OR 1.97 (IC 0.93-4.2) P=0.075.

Análisis multivariado.

Entre las variables que pueden ser determinantes de supervivencia libre de enfermedad, se realizó el cálculo de Hazard Ratio por medio de regresión Cox a la edad, retraso en el inicio de RT, Tamaño tumoral, Número de N+, PVL, SBR, márgenes, resultando en la identificación de tres factores para la asociación con la SVLE que son edad, número de ganglios positivos, y el estado de los márgenes. Los HR están representados en la tabla 3.

La permeación vascular linfática (PVL), el estado de los márgenes y el número de ganglios fueron estadísticamente significativos, debido a que la PVL y el tamaño tumoral se correlacionan ampliamente, sólo se incluyeron en el modelo multivariado la edad, los márgenes, y el número de ganglios p=0.001. Tabla 2 y 3

**Tabla 2. Factores asociados a recurrencia.**

Factores	OR	IC (95%)	p
8 semanas 8-24 semanas >24 semana	1 0.55 0.55	- 0.22-1.4 0.18-1.7	- p=0.2 p=0.3
Ganglio(-) 1 ganglio >2ganglios	1 1.7 5.2	- (0.7 -4.1) (1.9-14)	- 0.24 0.001
T1 T2 T3	1 1.8 2.6	- 0.57-5.7 0.57-11.9	- p=0.31 p=0.021
Márgenes(-) Márgenes(+)	1 1.06	- 1.03-10.9	- p=0.047
PVL(-) PVL(+)	1 1.97	- 0.93-4.2	- p=0.075
RE RE+	1 1.7	- 0.26-1.9	- p=0.48
RP RP+	- 1.7	- 0.65-4.6	- p=0.26

**Tabla 3. Factores asociados a recurrencia.**

Factores	HR	IC (95%)	P
8 semanas 8-24 semanas >24 semana	1 0.65 0.7	- 1.3-1.4 0.27-1.8	- p=0.25 p=0.48
Edad <35 35-60 >60	1 0.28 0.42	- 0.13-0.63 0.15-1.3	- P=0.002 P=0.1
T1 T2 T3	1 1.9 2.6	- 0.67-5.4 0.7-9.7	- p=0.23 p=0.16
Márgenes(-) Márgenes(+)	1 9.3	- 2.6-33	- P=0.01
Ganglio(-) 1 ganglio >2ganglios	1 1.57 4.3	- 0.7-3.4 2-9.3	- p=0.26 p=0.0001
PVL(-) PVL(+)	1 1.79	- 0.95-3.4	- p=0.074

## DISCUSION

El retraso en el inicio de la radioterapia en cáncer de mama tiene un impacto sobre el control local y la supervivencia. Nuestros resultados no mostraron significancia estadística en el retraso de la RT a 105 días aunque la evidencia está limitada por el pequeño número de pacientes. Comparando nuestro estudio con el de Palmer y cols, en 1985 publicaron una serie de 436 casos, donde mostraron un incremento en la tasa de recurrencia local si la radioterapia se retrasaba más de 7 semanas después de la cirugía (12.1% vs 4.5%). Ocho estudios, mostrados en la tabla 4, en mujeres que comenzaron la radioterapia a 50 días de la cirugía tenían una tasa de recurrencia local del 1.7 % comparado con el 5.6 % si la radioterapia era retrasada. El análisis estadístico identificó el tiempo de la radioterapia como predictor de recaída local.

Un estudio que incluyó 590 mujeres <sup>57</sup>, en el que a la mayoría se le realizó cuadrantectomía y disección axilar, no encontró ninguna correlación entre el retraso de la radioterapia, y la progresión de la enfermedad y supervivencia. La mujeres en quienes se encontraron ganglios positivos, recibieron ciclofosfamida, metotrexato y 5FU (CFM), y fueron divididas en dos grupos dependiendo si recibieron QT y el tiempo de la RT (<90 vs >90). La tasa de recurrencia local fue de 7.2% y 4.5 % si la RT se brindaba en 90 días y 18.2 % y 10.5 % para aquellas que recibieron la RT en más de 90 días.

Nuestros resultados en las pacientes menores de 35 años de edad tienen una menor supervivencia libre de enfermedad. Las pacientes menores de 35 años, por lo tanto, debería someterse a radiación de mama tan pronto como sea posible después de la cirugía. Lo cual es similar a lo reportado en la literatura, debido, muchas veces a que presentan factores pronósticos adversos. En el estudio realizado por Voogd y cols <sup>77</sup>, los resultados obtenidos en cuanto a edad en mujeres de 35 años fueron HR de 9.4 (IC 3.74 -22.81) y en nuestro estudio obtuvimos HR de 0.28 (IC 0.13-0.63) para este grupo de edad. Estas diferencias pueden deberse a que Voogd y cols<sup>77</sup> incluyeron un mayor número de pacientes. En ese estudio el tamaño tumoral, y la PVL fueron predictores de recurrencia local. En nuestro estudio se obtuvo una  $p=0.001$  para PVL. Para el tamaño tumoral, mas de 5 cm tiene peor pronóstico ( $p=0.021$ ).

En cuanto a otros factores pronósticos encontrados en este estudio, el más significativo es el estado ganglionar particularmente 2 ó más ganglios positivos ( $p=0.001$ ). Es bien reconocido que el número de ganglios positivos es un factor pronóstico importante, se sabe que entre el 10-20 % de las pacientes con ganglios negativos presentarán recurrencia a 10 años, mientras que las que tienen ganglios positivos, hasta el 70 % presentará recurrencia. Recientemente, Overgaard y cols (2007)<sup>40</sup>, han comunicado los resultados de un estudio realizado en un subgrupo de pacientes del DBCG82 (Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b) con afectación de menos de 4 ganglios linfáticos. Este estudio concluye que la RT postmastectomía mejora tanto el control loco-regional como la supervivencia en pacientes con 1-3 ganglios positivos, de forma similar a lo que ocurre en pacientes con más de 4 ganglios afectados<sup>40</sup>, recomendando que deben reconsiderarse modificaciones en las guías de tratamiento.

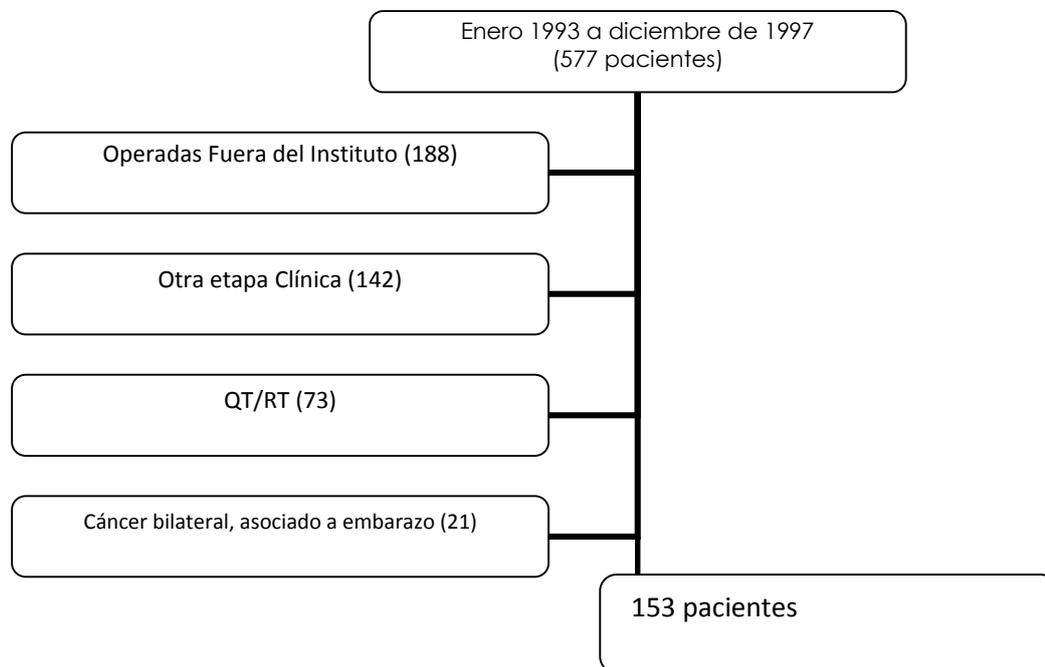
## CONCLUSIONES

Los factores pronóstico aceptados en la literatura para control local y supervivencia son edad, tamaño tumoral, ganglios positivos, márgenes positivos y permeación vascular y linfática, lo que concuerda con nuestros resultados.

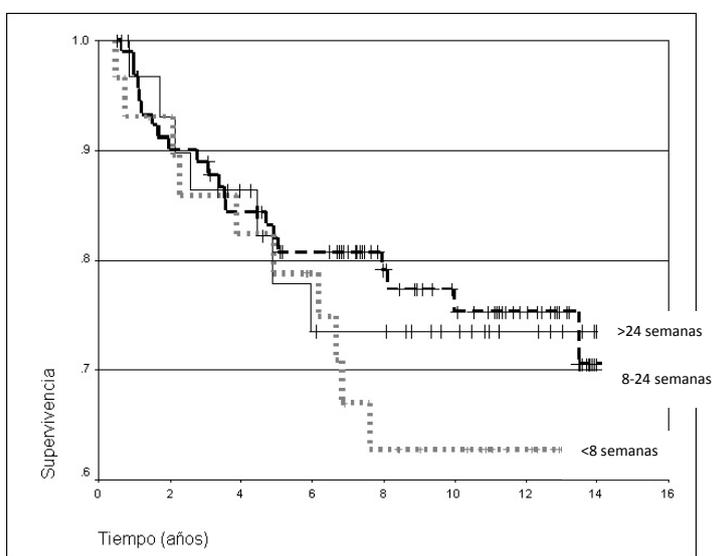
No se obtuvo significancia estadística para la influencia en control local o supervivencia por el retraso en el inicio de la radioterapia, esto probablemente debido al pequeño número de pacientes. Un estudio con mayor número de pacientes, sería necesario para poder tener un nivel estadístico que sea relevante. Sin embargo es claro que aquellas pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas, con factores pronósticos adversos, deben iniciar el tratamiento lo antes posible, ya que de no hacerlo, puede repercutir en el control local, y por ende en la supervivencia libre de enfermedad

## ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra analizada.

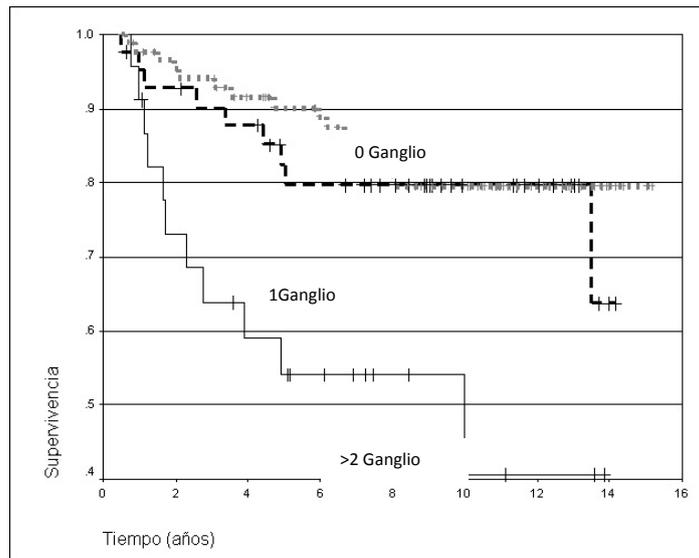


### Supervivencia libre de enfermedad para Retraso de inicio de la RT.



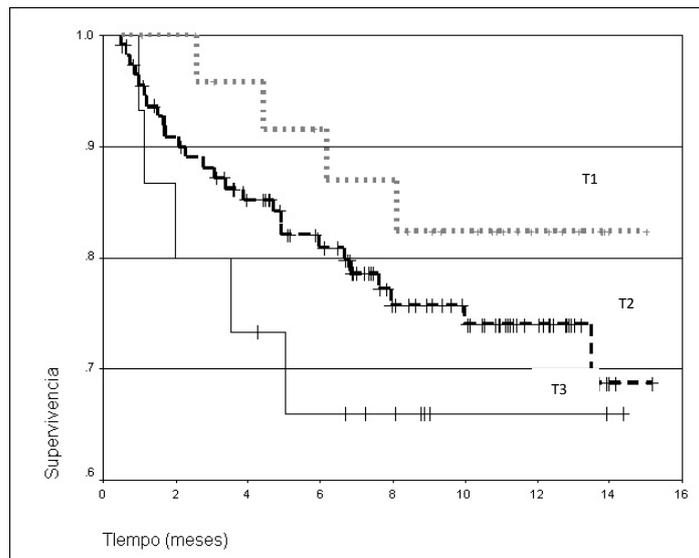
Grafica 1. Kaplan Meier para retraso de RT a 8, 8-24 semanas, >24 semanas

## Supervivencia Libre de enfermedad para pN1.



Grafica 1. Kaplan Meier para número de ganglios (pN1)

## Supervivencia libre de enfermedad por T.



Grafica 2. Curva de Kaplan Meier por Tamaño tumoral

## Análisis Univariado regresión logística.

TABLA 2. Factores asociados a recurrencia.

Factores	OR	IC (95%)	p
8 semanas 8-24 semanas >24 semana	1 0.55 0.55	- 0.22-1.4 0.18-1.7	- p=0.2 p=0.3
Ganglio(-) 1 ganglio >2ganglios	1 1.7 5.2	- (0.7 -4.1) (1.9-14)	- 0.24 0.001
T1 T2 T3	1 1.8 2.6	- 0.57-5.7 0.57-11.9	- p=0.31 p=0.021
Márgenes(-) Márgenes(+)	1 1.06	- 1.03-10.9	- p=0.047
PVL(-) PVL(+)	1 1.97	- 0.93-4.2	- p=0.075
RE RE+	1 1.7	- 0.26-1.9	- p=0.48
RP RP+	- 1.7	- 0.65-4.6	- p=0.26

PVL: Permeación Vascular y linfática, RE: Receptores estrogénico. RP: Receptores progestágenos

Análisis Multivariado Cox

Tabla 3. Asociación de Factores y SVLE

Factores	HR	IC (95%)	P
8 semanas 8-24 semanas >24 semana	1 0.65 0.7	- 1.3-1.4 0.27-1.8	- p=0.25 p=0.48
Edad <35 35-60 >60	1 0.28 0.42	- 0.13-0.63 0.15-1.3	- P=0.002 P=0.1
T1 T2 T3	1 1.9 2.6	- 0.67-5.4 0.7-9.7	- p=0.23 p=0.16
Márgenes(-) Márgenes(+)	1 9.3	- 2.6-33	- P=0.01
Ganglio(-) 1 ganglio >2ganglios	1 1.57 4.3	- 0.7-3.4 2-9.3	- p=0.26 p=0.0001
PVL(-) PVL(+)	1 1.79	- 0.95-3.4	- p=0.074

Tabla 4. Estudios Retrospectivos que evalúan el efecto del retraso de la Radioterapia.

Autor	Año	Media seguimiento	pts	Nº de recurrencias locales	Tiempo desde la cirugía a la RT(semana)	Tasa de recurrencia local	
Clarke et al.47	1985	60 58	378	17 7	>7 <7	4.5 12.1	P=0.01
Nixon et al.48	1994	100	283 30 54		>4 5-8 9-12	13 7 2	P=0.34
Vujovic et al.49	1998	64	436 132	34 5	12 12	7.8 3.8	P=0.587
Froud et al.52	2000	71	1962	77	0-5 6-8 9-12 >13	3.3 2.2 2.8 2.4	NS

Tabla 5. Estudios retrospectivos que evalúan el efecto de retrasar la RT sin control en el tiempo de la QT.

Autor	año	Media seguimiento	Pts	Grupo y secuencia de tratamiento	Nº de recurrencias locales	Tiempo de la cirugía a la RT	Tasa de recurrencia local %	P
Slotman et al.51	1994	68	508		25	<50días >50 días	1.7 5.6	p=0.05
Leonard et al.52	1996	55 42	149 7 17	No QT No QT	8 0 1	4 Meses >4Meses <4Meses	6.0 3.0 4	NS
McCormick et al.53.	1996	77 69 53	332 86 53	RT QT►RT QT►RT	12 4 6	6 Sem 7 sem 29 sem	4.0 5.0 14.0	NS
Meek et al.54	1996	120	247 63	QT QT ► RT	10 1	<8 Sem 31 sem	4.0 2.0	P=0.57
Ampil et al.55	1999	51 43 47	9 17 3 18	No QT QT	0 3 0 2	<7 sem >7 Sem <24 sem >24 Sem	0 18 0 11	p>0.4
Metz et al.56	2000	52	221	RT RT		<4meses >4meses	11 10	P=0.65
Donato et al.57.	2004	120	363 33 89 105	No QT QT	26 6 4 11	<90 días >90 días <90 días >90 días	7.2 18.2 4.5 10.5	p>0.005

## Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
2. Secretaria de Salud. RHNM. 2002.
3. CA Cancer J Clin 2007; 57:43–66.
4. Mikeljevic JS, Howard R, Johnston C, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004; 90:1343-1348.
5. Mansfield CM. Early breast cancer. Its history and results of treatment. *Expert Biol Med* 1976; 5:1-129.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-41
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.
8. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D 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* 2000; 92:1143-50.
9. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1992:19-25.
10. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:1558-64.
11. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98:697-702.
12. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-55.
13. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366:2087-92

14. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Anderson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337:949-55.
15. Key T, J, Verkasalo PK, Banks E: Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncology* 2001; 2:133-140.
16. Small W, Jr., Morrow M. Local Management of Primary Breast Cancer. *Cancer Control*. 1997; 4:201-10.
17. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment. *N Engl J Med* .2002.17;347(16):1233-41
18. Blamey R, Chetti U, George D, Morgan D, Mitchell M. Update of the BASO II trial of primary treatment of tumors of excellent prognosis. *Eur J Cancer* 2004.
19. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1659-64. 2002;347;1233-41
20. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20:4141-9.
21. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 1996;348:708-13
22. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:963-70.
23. Houghton J, Potyka I, Tobias J, and et al. Prophylactic radiotherapy following surgery for early breast cancer: is the benefit mainly in patients with involved margins? Results from a Cancer Research Campaign trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20-25a. 2001.
24. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer *N Engl J Med* 2004; 351:971-7
25. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2326-33.

26. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39:1690-7.
27. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:17-22.
28. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12:997-1003.
29. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet*. 1999; 353:1641-8.
30. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1997; 337:956-62.
31. Palmer MK, Ribeiro GG. Thirty-four year follow up of patients with breast cancer in clinical trial of postoperative radiotherapy. *Br Med J* 1985;291:1088-91
32. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2326-33.
33. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39:1690-7.
34. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:17-22.
35. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12:997-1003.
36. Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H. Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol*. 1993; 26:104-10.

37. Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1757-70.
38. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12:447-53.
39. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB et al. Risk factors for loco regional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21:1205-13.
40. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A et al. Loco regional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18:2817-27.
41. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ et al. Loco regional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*.1999; 17:1689-1700.
42. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefic of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82:247-53.
43. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;17. 2006;24:2268-75.
44. Facione NC: Delay versus help seeking for breast cancer symptoms: A critical review of the literature on patient and provider delay. *Soc Sci Med* 36:1521-1534, 1993
45. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. *Lancet* 1999; 354:1425-1430.
46. McBain CA, Young EA, Swindell R, Magee B, Stewart AL. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome. *Clin Oncol* 2003; 15:25-31.
47. Monteiro Grillo I, Jorge M, Marques Vidal P, Ortiz M, Ravasco P. The effect of locoregional recurrence on survival and distant metastasis

- after conservative treatment for invasive breast carcinoma. *Clin Oncol* 2005; 17:111-117.
48. Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22.
  49. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, et al. Analysis of loco-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:137-145
  50. Nixon AJ, Recht A, Neuberg DA, et al. The relation between the surgery radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:17-21.
  51. Vujovic O, Perera F, Dar AR, et al. Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:869-874.
  52. Froud PJ, Mates D, Jackson JSH, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:363-372.
  53. Slotman BJ, Meyer OWM, Njo KH, Karim ABMF. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1994; 30:206-212.
  54. Leonard CE, Wood ME, Zhen B, et al. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? *J Clin Oncol* 1995; 13:2906-2915.
  55. McCormick B, Norton L, Yao TJ, Yahalom J, Petrek JA. The impact of the sequence of radiation and chemotherapy on local control after breast-conserving surgery. *Cancer J Sci Am* 1996; 2:39-45.
  56. Meek AG, Park TL, Weiss TA, Bethune WA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996; 200:615-619.
  57. Ampil FL, Burton GV, Li BDL, Mills GM. Radiotherapy with and without chemotherapy after breast conservation surgery for early stage breast cancer: a review of timing. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20:254-259.
  58. Metz JM, Schultz DJ, Fox K, Mathews A, Glick J, Solin LJ. Analysis of outcomes for high-risk breast cancer based on interval from surgery to postmastectomy radiation therapy. *Cancer J* 2000; 6:324-330.
  59. Donato V, Monaco A, Messina F, et al. Local recurrence in breast cancer after conservative surgery: timing of radiotherapy and sequencing of chemotherapy. *Anticancer Res* 2004; 24:1303-1306.

60. Yock TI, Taghian AG, Kachnic LA, Coen JJ, Assaad SI, Powell SN. The effect of delaying radiation therapy for systemic chemotherapy on local and regional control in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84:161-171.
61. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:649-659.
62. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. *J Clin Oncol* 2005; 23:30-40.
63. Kurtz JM. Can more breasts be saved if chemotherapy and radiotherapy are administered concomitantly? *Ann Oncol* 1999;10:1409-1411
64. Recht A, Come SE, Gelman RS, et al. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol* 1991; 9:1662-1667.
65. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:23-35.
66. Buzdar AU, Kan SW, Smith TL, et al. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. *Cancer* 1993; 71:3680-3684.
67. Nguyen TD, Naja A, Chaplain G, Mere P. Role of delay between surgery and radiotherapy on the outcome of patients with node positive breast cancer. *Bull Cancer Radiother* 1993; 80:229-233.
68. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Murthy AK. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995;76:2497e2503
69. Buchholz TA, Hunt KK, Amosson CM, et al. sequencing of chemotherapy and radiation in lymph node-negative breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1999; 5:159-164.
70. Hebert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J, Rivard M, Brisson J. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88:187-196.
71. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21:555-563.

72. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1220-1229.
73. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1356-1361.
74. Calais G. Radiation and concomitant chemotherapy after surgery for breast cancer. *Cancer Radiother* 2004; 8:39-47.
75. Rouesse J, Cvitkovic F, De Lalande B, et al. Concomitant or sequential chemo-radiotherapy (CRT) in operable breast cancer. Final results of a French multicentric phase III study [abstract649]. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76(suppl 1):S160.
76. Calais G, Serin D, Fourquet A, et al. Randomized study comparing adjuvant radiotherapy (RT) with concomitant chemotherapy (CT) versus sequential treatment after conservative surgery for patients with stages I and II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:57-58.
77. Voogd, Maja Nielsen, Johannes L. Peterse, Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials *Journal of Clinical Oncology*(March 15), 2001: pp 1688-1697