



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11235

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

3  
2eq.

INFLUENCIA DEL TIEMPO EN LA RADIOTERAPIA  
POSTOPERATORIA EN CANCER DE MAMA  
ESTADIOS I Y II

**T E S I S**

PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE  
LA ESPECIALIDAD DE:  
**ONCOLOGIA CLINICA Y RADIOTERAPIA**  
P R E S E N T A  
**DR. GUILLERMO ALLAN HERNANDEZ CHAVEZ**

ASESOR: DE TESIS: DRA. ADELA POITEVIN CHACON

GENERACION 1994-1997

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

258281



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 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.

## **COAUTORES**

**DRA. MARIA ADELA POITEVIN CHACON**  
**DRA. CATALINA TENORIO TELLEZ**  
**DRA. LAURA SUCHIL BERNAL**  
**DR. ERNESTO GOMEZ GONZALEZ**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al INCAn : Por darme la oportunidad de hacer realidad mi meta.**

**A mi familia : Por darme su apoyo incondicional en todas mis aspiraciones.**

**A la Dra. Adela Poitevin : Por guiarme en el difícil arte de la investigación y brindarme su amistad.**

**A la Dra. Aida Mota: Por su gran apoyo durante mi preparación académica.**

**A mis Pacientes : Quienes son la fuente de inspiración y el motivo de esta investigación.**

## **INDICE**

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>6</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>7</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>9</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>10</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>11</b>
<b>GRAFICAS Y TABLAS.....</b>	<b>12</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>14</b>

## INTRODUCCION

El papel de la radioterapia en el tratamiento de cáncer de mama ha sido históricamente muy importante.

Fue Emil Grubbe en 1895, quien sufrió una severa dermatitis en la piel de la mano debido a la exposición de los recién descubiertos rayos x mientras probaba los tubos de Crookes. Un médico que había sido testigo de la lesión de Grubbe fue quien le derivó una paciente con cáncer de mama para ser tratada con radiaciones, debido al aparente efecto biológicamente destructivo ejercido por los rayos x.

Entre 1900 y 1920, la práctica de la radioterapia consistió en aplicar un solo tratamiento que producía un eritema brillante de la piel, esta dosis fue conocida con el nombre de Dosis Eritema Piel o H.E.D.

En la década de 1920, después del descubrimiento del tubo de Coolidge, los tratamientos del cáncer de mama con radiaciones externas adquirieron un carácter algo más sistemático. A principio de la década de 1920, comenzaron a utilizarse las agujas de radio en el departamento quirúrgico del hospital San Bartolomé de Inglaterra, Geoffrey Keynes, un cirujano, comenzó en 1922 a tratar pacientes que padecían enfermedad recurrente y observó la desaparición del tumor en casi todos los casos. Este método fue extendido al tratamiento de la enfermedad primaria en 1924, en un principio para tumores muy avanzados o inoperables y más tarde para lesiones operables.

En 1937, Keynes observó que la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo era comparable a la obtenida con la mastectomía radical.

En la década de 1930, Baclesse administró a 21 pacientes una dosis aproximada de por lo menos 5000 roentgen en un período de 8 a 13 semanas. La operación se realizó de 4 a 8 semanas después de la irradiación. En un tercio de los especímenes quirúrgicos pudo apreciarse la ausencia total del tumor y sólo en dos casos se detectaron células cancerosas sin alteraciones morfológicas significativas. Como resultado de este experimento la radioterapia adquirió cierta popularidad durante las décadas de 1930 y 1940, pero a partir de 1950 el interés en la radioterapia postoperatoria decayó.

En 1948, en el centro oncológico M.D. Anderson se comenzó a aplicar radioterapia postoperatoria en los linfáticos del vértice de la axila, el área supraclavicular y la cadena mamaria interna con un campo frontal en forma de L. En un principio se utilizó la técnica del Kilovoltaje, ulteriormente se utilizaron el Cesio 137, el Cobalto 60 y por último el haz de electrones.

En 1941 en Edimburgo, Mc Whirter instauró el uso de la mastectomía simple seguida de la irradiación postoperatoria para el tratamiento del cáncer de mama operable en lugar de la mastectomía radical. En 1948, este investigador registró índices de supervivencia a los 5 años comparables con los obtenidos con la mastectomía radical. Esto significó el primer desafío a la mastectomía radical, la cual hasta ese momento era considerada como el único procedimiento curativo; estos datos justificaron la aplicación de procedimientos quirúrgicos menos agresivos que los procedimientos clásicos.

En 1945, Mustakallio inició una cuidadosa disección de los tumores en una fase temprana, con extirpación completa y dejando solamente tejido sano residual, seguida de la aplicación de radioterapia en dosis de 2100 rads [ 6 x 350 ] en la mama a través de campos tangenciales, la axila fue irradiada con campos anterior y posterior y el área supraclavicular mediante un campo directo. En 1969, un análisis de los resultados a largo plazo demostró índices de supervivencia comparables a los obtenidos con la mastectomía radical, pero con un índice de recurrencia de 20% en la mama. [ 1,2 ]

En la actualidad la modalidad postoperatoria es la más utilizada, después de una mastectomía radical o radical modificada; el objetivo de la radioterapia consiste en la prevención de las recurrencias locales o regionales. El principal punto límite mediante el cual puede juzgarse la eficacia de este tratamiento es, por lo tanto, el control de la enfermedad locorregional.

En 1982 se publicaron los resultados de la radioterapia postoperatoria después de una mastectomía radical o radical modificada en 920 pacientes con cáncer de mama operable intervenidas en el hospital M.D. Anderson entre 1963 y 1977; las pacientes fueron irradiadas en forma electiva y ninguna de ellas recibió quimioterapia adyuvante. En 523 pacientes con ganglios linfáticos positivos observadas durante 10 años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue de 54% , para las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos fue de 56% y para aquellas con 4 o más ganglios fue de 33%. Cuando estas pacientes fueron comparadas con otras tratadas con mastectomía radical solamente , en el grupo placebo de los ensayos del NSABP entre 1958 y 1963, la tasa de fracaso terapéutico fue significativamente menor en las paciente que tenían 1 a 3 ganglios positivos y en las que tenían más de 4 ganglios positivos tratadas con radioterapia.

Esta experiencia sugiere que la radioterapia postoperatoria coadyuvante reduce las tasas de recurrencias locorregionales. [ 3 ]

Tubiana y cols. compararon cuatro grupos de pacientes tratadas en el Instituto Gustave Roussy en Villejuif, entre 1958 y 1967, por cáncer de mama T0 a T3 con ganglios linfáticos histológicamente positivos. Dos grupos formaban parte de un estudio cooperativo multinstitucional con sujetos al azar en un grupo tratado con mastectomía radical y un grupo tratado con mastectomía radical extendida en el que se efectuó la disección de los ganglios mamaríos internos. Los otros dos grupos fueron tratados durante el mismo periodo, por tumores mamaríos de igual magnitud fueron inelegibles para este estudio por diversos motivos, y fueron tratados con radioterapia postoperatoria. Las tasas de supervivencia absoluta y libre de enfermedad para estos cuatro grupos de pacientes no solo indicaron un incremento de la supervivencia libre de enfermedad sino también otro de la supervivencia en el caso de pacientes con tumores en los cuadrantes internos, en quienes los ganglios linfáticos internos fueron tratados con radioterapia, cirugía o ambas modalidades. Un análisis de riesgo relativo de recurrencia local o de metástasis a distancia en estos cuatro grupos de pacientes

sugiere que el tratamiento programado de los ganglios de la cadena mamaria interna no solo redujo el riesgo de recurrencias locorregionales sino también el de metástasis a distancia. [4]

Se han implementado 5 ensayos prospectivos, aleatorizados para evaluar la radioterapia después de la mastectomía radical o radical modificada. los primeros tres estudios: el manchester P, Manchester Q y Oslo I no son válidos debido a que se utilizaron dosis de radiaciones con pocas probabilidades de controlar la enfermedad subclínica o técnicas inadecuadas para cubrir el volumen de riesgo para el desarrollo de la enfermedad subclínica . [5,6,7,]

Los resultados de los últimos dos estudios, Oslo II y Estocolmo I han mostrado resultados para las tasas de recurrencia locorregional, metástasis a distancia y supervivencia a los 10 años, para pacientes con ganglios positivos aleatorizados en grupos tratados con una mastectomía radical o radical modificada, con radioterapia postoperatoria o sin ella. . En ambos estudios se observó una disminución significativa del índice de recurrencias locorregionales en las pacientes irradiadas; los dos estudios demostraron menor incidencia de metástasis a distancia en las pacientes tratadas con radioterapia postoperatoria, diferencia que resultó ser estadísticamente significativa en el estudio de Estocolmo. En ambos se observó un incremento persistente, pero no significativo de la supervivencia a los 10 años, en el orden de 6 a 8 %. En el estudio de Oslo II, las pacientes con tumores internos o centrales y ganglios linfáticos axilares positivos mostraron un incremento persistente en la supervivencia de 20%. [8,9,10]

El objetivo de la radioterapia postoperatoria es la esterilización de la enfermedad subclínica en áreas de riesgo; ésta modalidad de tratamiento se da en pacientes con criterios de elegibilidad.

La radioterapia persigue 2 metas principales:

- 1.- En las pacientes sin enfermedad micrometástasica sistémica, la erradicación de células neoplásicas en la pared torácica y linfáticos regionales con fines curativos.
- 2.- La segunda y de igual importancia, es un control definitivo de la enfermedad locorregional en pacientes en donde la quimioterapia convencional no puede controlar la enfermedad sistémica.

Las indicaciones absolutas para la radioterapia son:

- a) Tumores mayores de 4 centímetros.
- b) Grado de diferenciación histológica alto.
- c) Presencia de más de 3 ganglios axilares positivos.
- d) Extensión extracapsular ganglionar.
- e) Márgenes positivos postquirúrgicos.
- f) Presencia de invasión vascular-linfática.
- g) Alto índice de timidina.
- h) Tumores difusos.
- i) Tumores centrales o en cuadrantes internos.

**En los últimos años la poliquimioterapia ha sido de gran importancia en el manejo de pacientes con cáncer de mama no metastásico, diversos estudios han demostrado que la quimioterapia adyuvante puede mejorar el período libre de enfermedad en pacientes con ganglios positivos y negativos. { 11,12,13,14,15,16,17 }**

**Con el incremento del uso de la quimioterapia, el tratamiento secuencial combinado se ha tornado controvertido. Algunas instituciones en su afán por maximizar el efecto de la quimioterapia antes de la radioterapia han retardado el inicio de esta hasta por periodos que van de 6 a 12 meses (18 )**

## **OBJETIVO**

**El objetivo de este estudio fue revisar la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, para valorar si el retraso en la radioterapia postoperatoria de más de 6 meses afectaba de manera adversa el pronóstico de pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos tempranos.**

## **MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron entre Enero de 1985 y Diciembre de 1992, un total de 871 expedientes de pacientes tratadas en el Instituto con diagnostico de cáncer de mama estadios clínicos I y II .

Los criterios de inclusión fueron:

- Estadios clínicos I, II-A y II-B .
- Pacientes operadas en el Instituto.
- Que hubiesen recibido un mínimo de 3 ciclos de quimioterapia.
- Con tratamiento completo de radioterapia.
- Con seguimiento mínimo de 3 años o menor si la recurrencia se presentaba antes de este periodo.
- Sin presencia de cáncer bilateral u otro cáncer simultáneo.

De los 871 expedientes fueron elegibles para el estudio 137, los cuales se distribuyeron de manera arbitraria , si habian recibido la radioterapia antes de 6 meses [ Grupo 1 ] o después de 6 meses [ grupo 2 ]

Se realizo la recolección de datos en hojas de concentración [ Anexo 1 ] y el análisis estadístico incluyo: Medidas de tendencia central y análisis de datos de forma univariada y multivariada.

## **RESULTADOS**

Se encontraron 87 pacientes en el grupo 1 y 50 pacientes en el grupo 2; La mediana de edad fue de 46.5 años con rango de edad de 24-75 años.

El estado hormonal en el grupo 1 fue: 48 pacientes eran premenopáusicas y 39 pacientes postmenopáusicas; en el grupo 2 fueron 29 pacientes premenopáusicas y 21 pacientes postmenopáusicas.

La localización más frecuente del tumor fue ; en la mama izquierda: 67 pacientes, en la mama derecha: 70 pacientes en el grupo de manera general.

Se estadificó a las pacientes de acuerdo al sistema de la AJCC y de acuerdo al estadio clínico se encontró en el grupo 1: E.C. I: 6 pacientes, II-A:29 pacientes y II-B: 52 pacientes; en el grupo 2: E.C. I: 4 pacientes, II-A: 21 pacientes y II-B: 25 pacientes.

El procedimiento quirúrgico realizado fue en el grupo 1: Mastectomía Radical modificada en 71 pacientes, mastectomía radical Halsted en 2 pacientes y Cuadrantectomía con disección ganglionar axilar en 14 pacientes; en el grupo 2, La mastectomía radical modificada en 41 pacientes, mastectomía radical Halsted en 4 pacientes y Cuadrantectomía con disección ganglionar axilar en 5 pacientes.

La estirpe histológica más frecuente fue carcinoma canalicular infiltrante en 94.1 % de las pacientes , el carcinoma lobulillar infiltrante en 2.2 % y tipo mixto en 3.7 % del grupo en forma general.

La presencia de ganglios patológicamente positivos en el grupo 1 fue: Con menos de 3 ganglios positivos el 60.9 %, más de 3 ganglios positivos de 39.1 % ; en el grupo 2 fue: Con menos de 3 ganglios positivos de 60% y más de 3 ganglios positivos de 40%.

El esquema de quimioterapia utilizado fue en 94.5 % FAC en los dos grupos.

La mediana de seguimiento fue de 62 meses .

Los campos utilizados para el tratamiento de radioterapia incluyeron pared torácica o mama y áreas ganglionares en 79% de las pacientes, la dosis promedio recibida fue de 4950 cGy; 90% de las pacientes fueron tratadas en Cobalto 60 con fraccionamientos 5 días a la semana de 180-200 cGy.

De las 137 pacientes recayeron de manera global 51 pacientes, la mediana de recaída fue de 55.5 meses. ( Gráfica )

La recaída local y sistémica para el grupo 1 fue de 31% y para el grupo 2 de 48%.

Las recaída locorregional para el grupo 1 fue de 11.4% y para el grupo 2 fue de 26 % [  $p < 0.005$  ]

Al momento del corte del estudio se encontraron 59 pacientes vivas en el grupo 1 y 24 pacientes vivas en el grupo 2. ( Gráfica 2)

Al análisis de los factores de riesgo para la recurrencia locorregional multivariado no se encontraron datos estadísticamente significativos debido a lo heterogéneo de la muestra; sin embargo, al revisar el análisis de los datos de manera univariada se encontró que la presencia de más de 3 ganglios patológicamente positivos y el retraso en la aplicación de la radioterapia eran estadísticamente significativos [ ambos con  $p < 0.005$  ].

## DISCUSION

En 1992, Recht y cols. fueron los primeros en reportar que existía un efecto adverso cuando el intervalo entre el inicio de la radioterapia postoperatoria en pacientes que recibieron tratamiento conservador de mama con ganglios axilares positivos y que iniciaron después de 16 semanas, encontrándose un índice de falla local de 35% y en las pacientes que recibieron su radioterapia antes de 16 semanas fue de 5%. sugiriéndose así que el retraso en el inicio de la radioterapia podía resultar en un aumento en la recurrencias locorregionales [ 19 ]

Buchholz y cols. de la Universidad de Washington reportaron 105 pacientes con estadios locales de cáncer de mama en un periodo de 10 años, incluyendo solo a las pacientes que recibieron terapia multimodal, dividiendo en 2 grupos a las pacientes de acuerdo a si habían recibido la radioterapia antes de 6 meses o después de 6 meses de realizada la cirugía. los resultados mostraron índices actuariales a 8 años para el control locorregional de 98 % en el primer grupo y 76% para el segundo grupo, la sobrevida global fue de 80% en el primer grupo y 52% en el segundo grupo; el periodo libre de enfermedad fue 71% y 48% respectivamente ( $p < 0.005$ ). Concluyéndose así, que a mayor retraso de la radioterapia es mayor el índice de recurrencias locorregionales ( 20)

Buzdar y cols. observaron que al estudiar la secuencia en la administración de la radioterapia y quimioterapia en 552 pacientes , el retraso en la radioterapia no influyó en el índice de recurrencias locorregionales. (21)

Slotman y cols. en un estudio de 508 pacientes, encontraron que las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, tratadas conservadoramente, tenían 3 factores de riesgo principales para las recurrencias locorregionales:

- 1.- El estadio del primario.
- 2.- Márgenes patológicamente positivos.
- 3.- Un intervalo mayor de 100 días entre la cirugía y la radioterapia. (22)

Recientemente Recht y cols reportan un estudio de 244 pacientes con diagnóstico de cancer de mama estadios I y II con tratamiento conservador, tomando en cuenta los factores de riesgo para la recurrencia sistémica y divide las pacientes en 2 grupos, las que se les aplicó 12 semanas de quimioterapia si tenían factores de riesgo y posteriormente la radioterapia y aquellas que recibieron la quimioterapia después de completar su dosis de radioterapia. La tasa cruda de recurrencia por sitio en los grupo fue de 5% en el primer grupo y 14% en el segundo grupo, para la recurrencia local los resultados fueron 32% y 20% respectivamente. La tasa de recurrencia a cualquier sitio y de metástasis a distancia a 5 años fue 38 % y 31 % respectivamente. Con estos resultados, Recht, sugiere que a las pacientes que tengan factores de riesgo para recurrencia sistémica se den 12 semanas de quimioterapia antes del inicio de la radioterapia (23)

## **CONCLUSIONES**

**La secuencia adecuada en el tratamiento multimodal de cáncer de mama en etapas iniciales, aun es controvertido; en el presente estudio se encontró una mayor frecuencia en el índice de recurrencias locorregionales cuando el intervalo entre la radioterapia y la cirugía fue mayor de 6 meses, así como también fue factor de riesgo la presencia de mas de 3 ganglios positivos.**

**Se pudo observar un efecto adverso en la supervivencia en las pacientes cuando el intervalo fue mayor de 6 meses en la radioterapia postoperatoria, ya que se encontraron vivas sólo al 48% de las pacientes en este grupo.**

**Por lo anterior sugerimos que independientemente del tipo de tratamiento sistémico adyuvante ,se inicie la radioterapia postoperatoria antes de 6 meses, garantizando de esta manera un menor índice de recurrencias locorregionales y mejorando la calidad de vida de las pacientes.**

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_

Menopausia: Si \_\_\_ No \_\_\_ Ca de mama: Izq \_\_\_ Der \_\_\_ Lugar \_\_\_\_\_

TNM \_\_\_\_\_ Estadio \_\_\_\_\_ Tamaño tumoral \_\_\_\_\_ Ganglios \_\_\_\_\_

Fecha de cirugía \_\_\_\_\_ Tipo: Conservadora: \_\_\_\_\_ Mastectomía \_\_\_\_\_

Histología: CCI \_\_\_\_\_ Lobulillar \_\_\_\_\_ Grado \_\_\_\_\_

Permeación: Vascular \_\_\_\_\_ Linfático \_\_\_\_\_ Ignora \_\_\_\_\_

Tamaño tumoral : \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

Ganglios afectados: \_\_\_\_\_ Obtenidos \_\_\_\_\_

Receptores: Positivos \_\_\_\_\_ Negativos \_\_\_\_\_

Secuencia de tratamiento: QX-Rt-Qt \_\_\_\_\_ Qx-Qt-Rt \_\_\_\_\_

Inico de quimioterapia: \_\_\_\_\_ termino \_\_\_\_\_

Esquema utilizado : \_\_\_\_\_ ciclos \_\_\_\_\_

Radioterapia: Inicio \_\_\_\_\_ termino \_\_\_\_\_ dosis \_\_\_\_\_

Sobreimpresion \_\_\_\_\_ termino \_\_\_\_\_ dosis \_\_\_\_\_

Tiempo entre Qx y Rt: menos 6 meses \_\_\_\_\_ Mas de 6 meses \_\_\_\_\_

Areas radiadas: ASC \_\_\_ AP \_\_\_ Tangenciales \_\_\_ CMI \_\_\_ CMC \_\_\_\_\_

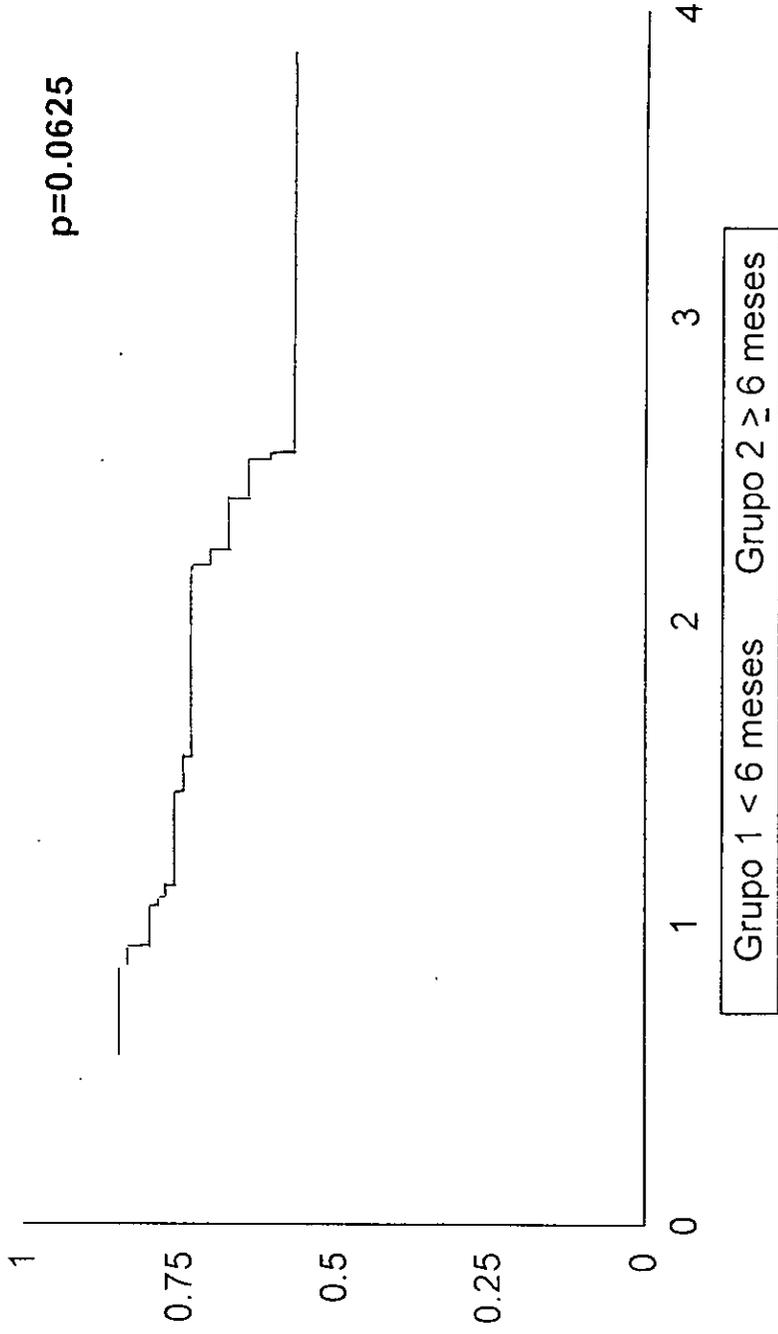
Recaída: Fecha \_\_\_\_\_ Local \_\_\_\_\_ Sitio: \_\_\_\_\_

Sistémico: \_\_\_\_\_

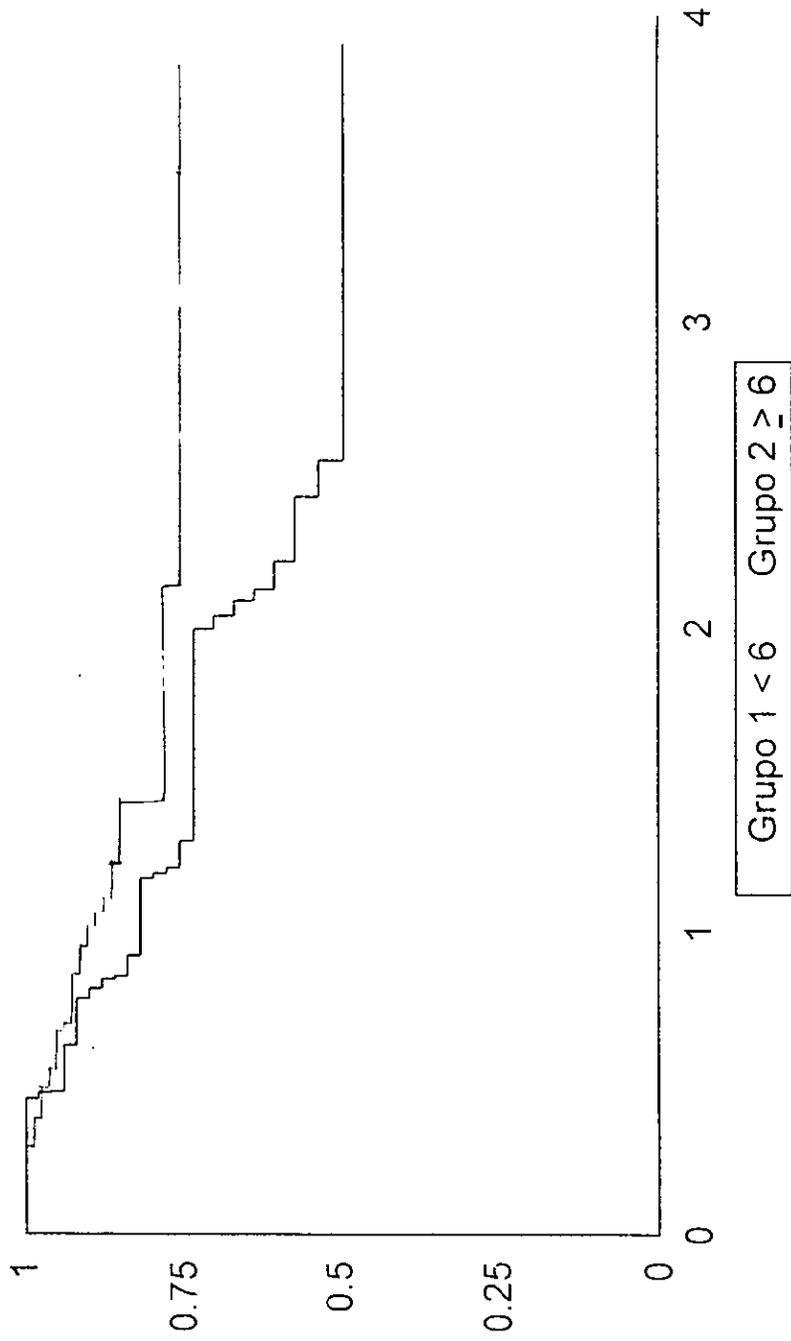
Fecha de ultima consulta \_\_\_\_\_

Tx con tamoxifen: Si \_\_\_ No \_\_\_ Tiempo \_\_\_\_\_

# Probabilidad de Recaída por Tiempo Transcurrido



# Sobrevida Global ajustada por Tiempo Transcurrido de Cx. a Rt.



## BIBLIOGRAFIA

1. -Bland K. Copeland E. La mama, manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas,Ed. Panamericana 1992.
2. - Fletcher G. History of irradiation in the primary management of apparently regionally confined breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11,2133-2142
3. - Tapley N. Spanus W. Fletcher G. Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1982;49,1316-1319.
4. - Tubiana M. Arriagada R. Sarrazin D. Human cancer natural history,radiation induced immunodepression and postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12: 477-485.
5. - Host H. Brennhaud Y. The effect of post-operative raditherapy in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:1061-1067.
6. - Palmer M. Ribiero G. Thirty-four year follow up of patients with breast cancer in clinical trial of postoperative radiotherapy.*Br J* 1985;291: 1088-1091.
7. - Patterson R. Russell M. Clinical trials in malignant disease breast cancer: evaluation of postoperative radiotherapy. *J Fac Radiol* 1959;10(4):175-180.
8. - Host H. Brennhaud Y. Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer-long term results from Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;12: 727-732.
9. - Wallgren A. Arne O. Bergstrom. Radiation therapy in operable breast cancer: result from the Stockholm trial on adyuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12: 533-537.
- 10.- Rutqvist L. Cedermark B. Glas U. Radiotherapy, Chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: A summary of three randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16: 629-639.
- 11.- Bonadonna G. Brusamolino E. Valagussa P. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Eng J Med* 1976;294: 405-410.
- 12.- Bonadonna G. Rossi A. Valagussa P. The CFM program for operable breast cancer with positive axillary nodes. *Cancer* 1977;39: 2904-2915.
- 13.- Cooper M. Rhyne A. Muss H. A randomized comparative trial of chemotherapy and irradiation therapy for stage II breast cancer. *Cancer* 1981;47:2833-2839.
- 14.- Fisher B. Fisher E. Redmond C. Ten year result from the NSABP trial evaluating the management of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4: 929-941.
- 15.- Fisher B. Redmond C. Dimitrov N. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N Engl Med* 1989;320: 473-478.
- 16.- Mansour E. Gray R. Shatila A. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: An intergroup study. *N Engl J Med* 1989;320: 485-490.

- 17.- Richards M. O' Reilly S. Howell A. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in patients with axillary node-positive breast cancer: an update of the Guy's/Manchester trial. *J Clin Oncol* 1990;8: 2032-2039.
- 18.- Mc Guire A. Abeloff M. Hortobagyi G. Treatment of stage III breast cancer. *Breast Cancer Res treat* 1989;13 (3): 225-235.
- 19.- Recht A. Come S. Gelman R. 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.
- 20.- Buchholz T. Austin-Seymour M. Moe R. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23-35.
- 21.- Buzdar A. Wankau S. Smith T. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. *Cancer* 1993;71: 3680-3684.
- 22.- Slotman B. Meyer O. Njo K. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1994;30:206-212.
- 23.- Recht A. Come S. Henderson C. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1356-1361.