

112397
7



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
SECRETARIA DE SALUD**

**UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA POSTMASTECTOMIA Y
TERAPIA SISTEMICA EN PACIENTES CON CANCER DE
MAMA ESTADIO CLINICO II. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
RADIOONCOLOGIA Y ONCOLOGIA
C L I N I C A
P R E S E N T A :
DR. LUIS HECTOR BAYARDO LOPEZ**

ASESOR. DR. MARIA ADELA POITEVIN CHACON

MEXICO, D. F.

1997-2000





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.

DR JUAN LABARDINI MENDEZ
Subdirector de docencia

DR JOSE LUIS AGUILAR PONCE
Subdirector de educación médica

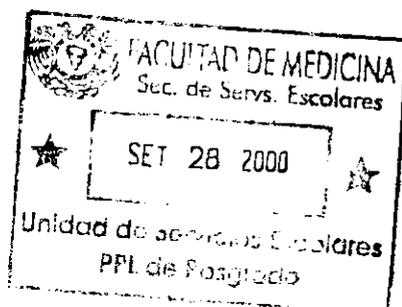
DR ERNESTO GOMEZ GONZALEZ
Subdirector de radioterapia

ASESORES:

DRA ADELA POITEVIN CHACON

Ma Adela Poitevin

DR FERNANDO LARA MEDINA



1. TITULO

**UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA
POSTMASTECTOMIA Y TERAPIA SISTEMICA EN
PACIENTES CON CANCER DE MAMA ESTADIO
CLINICO II. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA.**

INDICE

	Pagina
1. TITULO	1
2. MARCO TEORICO.	3
2.1. DEFINICION DEL PROBLEMA	3
2.2. ANTECEDENTES	3
2.3. JUSTIFICACION	12
2.4. HIPOTESIS	12
2.5. OBJETIVO GENERAL	12
2.6. OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
3. MATERIAL Y METODOS	14
3.1 DISEÑO	14
4. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION	16
4.1 CRONOGRAMA	16
4.2 RECURSOS HUMANOS	16
4.3 RECURSOS MATERIALES	16
5. RESULTADOS:	17
6. DISCUSION:	20
7. BIBLIOGRAFÍA.	23
ANEXO 1	25

2. MARCO TEORICO.

2.1. DEFINICION DEL PROBLEMA

De acuerdo al registro histopatológico de neoplasias en México, el cáncer de mama femenino es el responsable de 12.671 defunciones registradas entre 1990 y 1994. Este se sitúa en segundo lugar (16.4%) en la frecuencia de presentación de neoplasias y solo es superado por el Cáncer cervicouterino.

El número de pacientes de sexo femenino que acudieron por primera vez al Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo comprendido de 1980 a 1994, fue de 5780, y de éstas 1010 fueron clasificadas como estadio clínico II.

El tratamiento del cáncer de mama en estadios tempranos, dentro del cual se incluye el estadio clínico II, es tema de controversia. En el tratamiento de estadios iniciales la cirugía radical continúa siendo el tratamiento de elección, en caso de tratamiento conservador no se discute la utilidad de la radioterapia (RT) postoperatoria.

La radioterapia en el tratamiento de Cáncer de mama en estadios tempranos después de mastectomía continúa siendo tema de estudio; hasta el momento ha demostrado una reducción importante de la recurrencia de enfermedad locoregional mas no existe un acuerdo en la literatura sobre la utilidad que ésta tenga en la mejoría de la sobrevida global a largo plazo.

2.2. ANTECEDENTES

El tratamiento local del Cáncer de mama por mucho tiempo se consideró del dominio del cirujano. Sin embargo los cambios en el conocimiento de la biología del tumor, la detección de tumores cada vez más pequeños y el incremento en el uso de la terapia sistémica además de la participación del paciente en la toma de decisiones ha cambiado en forma radical el tratamiento del Cáncer en los últimos 20 años.

La mastectomía radical modificada es el tratamiento quirúrgico más común. El término mastectomía radical se utiliza para describir una variedad de procedimientos quirúrgicos, pero todos ellos incluyen la resección completa de la mama, la fascia pectoral y algunos de los ganglios axilares. Si bien la mastectomía radical modificada no difiere significativamente de la mastectomía radical, representa una desviación de los principios Halstedianos de la cirugía en bloque.

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA:

La radioterapia (R.T.) post-operatoria, se define como la irradiación de la pared torácica y ganglios linfáticos regionales como tratamiento adyuvante posterior a la cirugía. Existen dos justificaciones para su uso: La primera es reducir el porcentaje de recurrencia local o regional tratando la enfermedad microscópica que puede diseminarse mas allá de los

márgenes quirúrgicos; en ausencia de radioterapia post-operatoria, el riesgo de recurrencia local después de una mastectomía radical modificada es debido principalmente a la presencia y extensión de la enfermedad a ganglios axilares. Si los ganglios axilares se encuentran involucrados, la recurrencia local se presenta en 25% de los pacientes, mientras que si estos no se encuentran involucrados, el porcentaje baja a 5%. Cuando la recurrencia es clínicamente evidente, el control se logra en solo el 50% de los pacientes, debido a lo anterior, la R.T postoperatoria puede beneficiar a pacientes de alto riesgo previniendo la recurrencia local. La segunda justificación para el uso de la RT post-operatoria es mejorar la sobrevida. Es teóricamente posible que la enfermedad microscópica residual después de una mastectomía radical pueda ser el único sitio de enfermedad persistente y una fuente de metástasis distantes subsecuentes(1, 2, 13).

La R.T. post-operatoria ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia locoregional (RLR), la cual puede definirse como la recaída de enfermedad a nivel local posterior al tratamiento de intento curativo; Fowble (20), introduce los términos de RLR "aislada", la cual se refiere a la recurrencia en la pared torácica ipsilateral, axila, ganglios linfáticos supraclaviculares o cadena mamaria interna sin una metástasis simultánea a distancia como el primer sitio de recaída; y la recurrencia locoregional "total" como la aparición simultánea de metástasis a distancia y enfermedad local y/o regional.

La prevención de la RLR aislada representa un impacto potencial en la mejoría de la sobrevida, la prevención de la RLR asociada a metástasis distantes puede tener un impacto en la calidad de vida pero no en la sobrevida.

Lo anterior fue demostrado mediante la relación establecida entre el control locoregional y la sobrevida en el estudio Danes, donde en los pacientes que recibieron RT, las incidencias de RLR aislada, METS a distancia como el primer sitio de recaída (con o sin RLR) y RLR total fueron del 5%, 38%, y 42% respectivamente, comparado con un 26% de RLR aislada y 52% de METS en aquellos pacientes que no recibieron RT. Por tanto la diferencia del 10% en las METS distantes corresponde al 9% de la mejoría en la Sobrevida global.

El metanálisis de Fowble (20), presenta los resultados de varios estudios retrospectivos en los que se relaciona la RLR con el número de ganglios axilares positivos y el tamaño del tumor primario. Como habría de esperarse, los pacientes con 4 o más ganglios positivos o tumores primarios T3 obtuvieron mayor beneficio en términos de control locoregional con el uso de la radioterapia, comparados con pacientes con 1 a 3 ganglios positivos. La reducción absoluta en los índices de RLR varía de 10% a 28% en pacientes con 4 o más ganglios positivos, del 10% al 45% para pacientes con tumores T3 y del 3% al 23% para pacientes con 1 a 3 ganglios positivos.

Los estudios de la Columbia Británica y los Daneses (5, 6, 18, 19) reportan índices de RLR del 33% y 30% respectivamente, para pacientes premenopáusicas con uno a tres ganglios positivos recibiendo quimioterapia con ciclofosfamida, methotrexate y fluoracilo sin RT. Estos resultados pueden ser explicados parcialmente por la extensión de la cirugía axilar, pues el número medio de ganglios axilares examinados en estudio Danés fue de 7 y el

por medio de ganglios evaluados en el reporte de Columbia Británica fue de 11, obteniendo un 45% de RLR en la axila para el estudio Danés en contraste con la mayoría de las series, donde las recurrencias en la axila sumaban solo el 5% de todas las recurrencias. Por tanto una sub-estimación de la extensión de los ganglios positivos puede resultar en un incremento en la recurrencia no solo en la axila sino también en la pared torácica y en los ganglios supraclaviculares, debido a que la recurrencia en estos sitios se ha correlacionado de igual manera con el número de ganglios axilares positivos.

La RT postmastectomía puede ser recomendada en base a un riesgo significativo de RLR (25 a 40%), a pesar de administrar tratamiento sistémico en pacientes con 4 o más ganglios positivos, tumores T3 o en aquellos pacientes con 1 a 3 ganglios, pero que hallan sido sometidos a una disección axilar inadecuada. El papel de la RT postmastectomía en pacientes sometidas a una disección axilar adecuada requiere aún de una mayor evaluación y cuantificación del riesgo de recurrencia entre este grupo de pacientes.

Existen series retrospectivas aleatorizadas de mastectomía y radioterapia postoperatoria que demuestran mejoría en el control locoregional comparado con series de mastectomía sola; Ariel (10), reportó los resultados del tratamiento de 1178 pacientes con cáncer de mama combinando mastectomía radical y radioterapia en pacientes con ganglios positivos, solo 4.3% desarrollaron recaída locoregional como primera recaída. Fletcher y colaboradores (14), reportaron los resultados del M.D. Anderson de mastectomías más RT posoperatoria en ausencia de quimioterapia; el 70% de estas pacientes tenían ganglios linfáticos positivos, con una media de 6.7 ganglios positivos por paciente, con un seguimiento mínimo de 10 años, las recurrencias de pared torácica aisladas ocurrieron en menos del 10% e las pacientes cuando la pared torácica había sido tratada. La recurrencia dependió del número de ganglios positivos, con 0% de recaída en pacientes con ganglios negativos aumentando a 8.8% para pacientes con 1 a 3 ganglios positivos y a 9.6% en pacientes con 4 o más ganglios positivos. The Joint Center for Radiation Therapy (15), reportó sus resultados a largo plazo de la RT postoperatoria con o sin QT en estadios I a III: las indicaciones para la RT incluían ganglios positivos y márgenes quirúrgicos cercanos o positivos con un período medio de seguimiento de 10 años, el 6% de los pacientes desarrollaron recaída locoregional. El uso de QT disminuyó significativamente la incidencia de recaída ganglionar regional, pero no influyó en el riesgo de recaída en la pared torácica.

Varios estudios aleatorizados han comparado la mastectomía radical o modificada con y sin RT (tabla 1).

TABLA 1. Estudios de mastectomía radical y mastectomía radical modificada con y sin radioterapia. (10).

ESTUDIO	Christie Htal*	Oslo I	Oslo II	NSABP BO2	Estocolmo I
Años	1949-1955	1964-1967	1968-1972	1961-1968	1971-1976
No de ptes	1461	546	542		960
RT	Tec. Periferica y cuadrante 250 k Vp	PT. Ganglios reg. 200k Vp, 25-41 Gy	Ganglios regionales. Co 60. 50 Gy	Ganglios regionales. Ortovoltaje 35-45 Gy	CMI- PT Ganglios regionales. 45 Gy
RLR	Resultados a 10 años				Preop Post
Con RT	19%	7%	5%	8%	4% 4%
Sin RT	32%	16%	13%	25%	20%
SV global		ECI ECII	ECI ECII		
Con RT	7%	66% 36%	60% 41%	56%	53% 57%
Sin RT	11%	66% 37%	71% 43%	62%	49%
Seguimiento	34 años	11 a. minimo	11 a. minimo	5 años	16 años

* Christie Hospital of Manchester. RT: radioterapia; RLR: recaída locoregional; SV: Sobrevida.

El primero de los estudios fue el del Christie Hospital of Manchester en Inglaterra (10), las 1461 pacientes del estudio fueron aleatorizadas para recibir RT postoperatoria inmediata o RT en el momento de la recaída locoregional. las dosis administradas oscilaban entre los 3250 cGy y 4000 cGy en 3 semanas; luego de 14 años el análisis de SV indicó un aumento significativo del riesgo de muerte en las pacientes tratadas con RT inmediata comparado con aquellas en el grupo de observación debido a muertes por enfermedades cardiovasculares. Un análisis del subgrupo indicó que el riesgo se incrementaba en mujeres con ganglios negativos; en cuanto al control locoregional a 10 años fue de 195 de RLR en el grupo que recibió RT pop Vs el 32% de RLR en el grupo de observación. Es de enfatizar que dicho estudio presentó tan altas tasas de toxicidad debido a las elevadas dosis por día y la irradiación a órganos adyacentes. sin embargo hay en día las dosis, técnicas y equipos no son utilizados.

El estudio Oslo I (10) involucró a 546 mujeres que fueron aleatorizadas para recibir RT postmastectomía previa irradiación ovárica; de estas mujeres solo 8.8% presentaron 4 o más ganglios positivos siendo consideradas de alto riesgo para RLR. 10 años después la RLR disminuyó con la administración de la RT a un 7% Vs 15.5% en los pacientes quienes no recibieron la RT, no se presentaron diferencias significativas entre el periodo libre de enfermedad y la SV global. En contraste con el anterior el estudio Oslo II utilizó teleterapia con Co 60 para tratar los ganglios linfáticos regionales. la pared torácica no fue tratada, el porcentaje de pacientes considerados de alto riesgo, con 4 o más ganglios positivos, fue

bajo, del 7.7%. Con un mínimo seguimiento de 11 años, la RLR disminuyó en los pacientes que recibieron RT, 4.9% Vs un 12.6% de los pacientes del grupo control; se redujo la cantidad de metastasis a distancia en los pacintes irradiados, y el periodo libre de enfermedad local mejoró en los pacintes con tumores en estadio II tratados con RT en un 20% a 10 años (P= 0.08). (10)

Uno de los estudios más importantes es el realizado por The Stockholm Breast Cancer Study Group (4,10), separó en dos grupos pacientes pre y post-menopausicas para recibir RT preoperatoria o postoperatoria o para ir a mastectomía radical modificada sola; la RT consistió de 45 Gy en 5 semanas usando Co 60 para ganglios linfáticos regionales y de 10 - 15 MeV a la pared torácica. De 1971 a 1973 se irradío la cadena mamaria interna bilateral y de 1973 a 1976 la cadena mamaria interna ipsilateral. Al cabo de 16 años de seguimiento mínimo la RLR se disminuyó significativamente en los pacientes irradiados comparado con el grupo control, con un 4% de RLR en ambos grupos de RT pre y postoperatoria, vs un 33% de pacientes que fueron a cirugía sola (P<0.001), cuando la RLR se analizó por el estado ganglionar, los pacientes con nódulos positivos y negativos se beneficiaron del tratamiento con un 5% de pacientes con ganglios negativos que experimentaron RLR después de RT contra un 23% de pacientes con RLR con cirugía sola, y un 15% de RLR en pacientes con ganglios positivos tratados con mastectomía y RT Vs 48% de RLR en los pacientes que tenían ganglios positivos y fueron a mastectomía sola. En cuanto a las mujeres con ganglios negativos, no se presentó efecto en las metástasis a distancia o en la sobrevida. Para pacientes con ganglios positivos, la RT disminuyo no solo la recurrencia local, sino también las metastasis a distancia (P=0.02) y una discreta mejoría en la sobrevida (P=0.21). En un analisis de mortalidad causa especifica, se demostró que la mortalidad por cáncer de mama fue menor en el grupo irradiado que en el no irradiado (Riesgo relativo, 0.80; P= 0.07), pero la mortalidad por enfermedad isquémica cardiaca fue mayor en los pacientes irradiados (riesgo relativo, 1.39; (P=.38) Cuando se analizó la mortalidad causa especifica con relación al volumen cardiaco irradiado, se demostró que solo aumentó la mortalidad secundaria a isquemia cardiaca en los pacientes a los que se les irradío un volumen cardiaco mayor. Estos estudios sugieren que la RT post-operatoria, puede reducir la mortalidad por cáncer de mama y que la mortalidad asociada a isquemia cardiaca se puede evitar utilizando técnicas adecuadas. (16)

Una revisión combinada de los estudios Oslo II y Estocolmo I (10), analiza los resultados a largo plazo al utilizar RT con megavoltaje. Los resultados combinados mostraron una disminución significativa en las METS a distancia con RT (P<.01; con riesgo relativo de 0.75 para pacientes irradiados Vs no irradiados). La RT redujo significativamente la RLR y mejoro el periodo libre de enfermedad; entre las pacientes con ganglios positivos se observó un 37% de reducción relativa de METS a distancia con RT (P<0.01), también como diferencia en la SV global a favor de los pacientes irradiados correspondiendo a un 22% de reducción relativa de muertes (P<0.06). Estos resultados sugieren un beneficio en el periodo libre de enfermedad y SV global con el uso de la RT utilizando técnicas dosis y energía apropiadas.

Varios estudios han analizado la combinación de quimioterapia y radioterapia postoperatorias, (tablas 2-3), evaluando su utilidad para reducir la RLR y valorando el impacto en la sobrevida, pues la QT adyuvante y/o el tamoxifen solos producen minimos beneficios en los indices de RLR post-mastectomía. El estudio de la Clínica Mayo (10) aleatorizó pacientes a las que se les administró ciclofosfamida, 5-fluoracilo (5-fu) y prednisona, en dos grupos, uno recibiendo RT y otro sin RT, demostrando una reducción significativa en la RLR con la combinación de la RT (12% Vs 54%). La RT no afectó el periodo libre de de enfermedad o la SV global; resultados que coinciden con el análisis del Grupo de Estudio de Cancer del Sureste en donde se demostró el beneficio local con la combinación de la RT al CMF sin beneficio en la sobrevida. (10)

Como parte de la experiencia del instituto Dana-Farber, publicada por Griem y cols (17) los pacientes que completaron QT fueron aleatorizados para recibir o no radioterapia. Los pacientes se dividieron en grupos de moderado o alto riesgo basado en el número de ganglios axilares positivos; los pacientes de riesgo moderado incluían aquellas mujeres con tumores mayores de 5 cms y ganglios linfáticos negativos y los de alto riesgo fueron los pacientes con cuatro o más ganglios linfáticos positivos o por lo menos un ganglio positivo en el ápice axilar. Bajo un periodo medio de seguimiento de aproximadamente 50 meses, el uso de la radioterapia demostró significativa reducción en el riesgo de RLR en el grupo de alto riesgo del 20% al 2%; no se presentó mayor impacto en el grupo de riesgo moderado en cuanto al control locoregional y sin presentarse diferencias en la sobrevida para alguno de los grupos.

El estudio de Columbia Británica (5, 19), incluyó 318 pacientes premenopausicas con ganglios positivos tratados con mastectomía radical modificada las cuales fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en CMF con o sin RT con un seguimiento de 10 años. La sobrevida libre de enfermedad mejoro agregando la RT (68 Vs 53%, $P = 0.02$), pero la sobrevida a 10 años no fue estadísticamente significativa. (60% Vs 57%; $P = 0.3$). En un reporte del mismo grupo publicado en 1997 (5), con 15 años de seguimiento en mujeres premenopausicas con ganglios positivos que recibieron quimioterapia (CMF) y en forma aleatoria se les administró radioterapia, se observó que las mujeres asignadas a recibir QT más RT experimentaron una disminución en el rango de recurrencias del 33% y 29% respectivamente en la mortalidad del Cancer de mama comparado con las mujeres tratadas con quimioterapia sola. En cuanto a la presencia de pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos positivos, comparado con los pacientes con cuatro o más ganglios linfáticos positivos se observó una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad a distancia en ambos grupos ($P=0.06$), aunque la magnitud de esta diferencia fue mayor en el grupo con cuatro o más ganglios, el rango de recurrencias sistémicas se redujo aproximadamente al 30% en ambos grupos (desde 46% a 32% en el grupo con 1 a 3 ganglios positivos y de 81% a 59% en el grupo con 4 o más ganglios positivos) (8).

TABLA 2. RADIOTERAPIA POSTERIOR A MASTECTOMIA. (8)

Estudio	No de Ptes	Criter. De inclusión	%> 0 = t3	%< 0 = 3ln	% > 0 = 4 ln	Estad meno páusico	QT	Seg. Años	SV - RT	SV + RT	p valor
British Columb Cancer Agency	318	LN+		65	35	Pre	CMF	10 años	54	63	0.09
DBCG* Study 82 b	1473	T3-T4 O LN+	15	62	28	Pre	CMF	9	50	56	0.01
DBCG* Study 82 c	1202	T3-T4 O LN+	12	57	34	Post	TAM	9	45	50	0.38
Helsinki Univers.	120	T3	100	27	39	Pre y Post	VAC +/- levamisole	6	60	80	0.01
Estocolmo II	427	T>3 cm o LN+	3	67	23	Post	CMF +/- TAM	10	51	63	Ns
Estocolmo I	238	LN+				Pre y Post		10	39	45	0.21
Oslo	387	LN+		77	23	Pre y Post		12	45	55	0.15

- * Overgaard Jens and Overgaard Marie. Danish Breast Cancer Group. TAM: tamoxifén; VAC: Vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida; ns: No significativo; LN: Nódulo linfático; RT: Radioterapia; CMF: ciclofosfamida, metrotexate y 5-fluoracilo.

Los resultados expuestos en los estudios Daneses por Overgaard (6, 18) son quizá los más relevantes en este tema gracias al diseño del estudio y el número de pacientes. Dos mil veintiocho pacientes premenopausicas de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir CMF con o sin RT y 2030 pacientes post-menopausicas de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir tamoxifén con o sin RT. En ambos estudios, el uso de la RT disminuyó en forma importante la recurrencia local. El rango de supervivencia a 7 años para las pacientes premenopausicas fue 62% para el grupo de CMF y RT comparado con 55% para el grupo de CMF (P=.003), mientras que la supervivencia a 7 años para los pacientes post-menopausicas fue la misma para los dos grupos. Este estudio indica que la terapia sistémica solo es considerablemente menos efectiva en prevenir la recurrencia local posterior a la mastectomía, comparada con la terapia sistémica más RT. En resumen, este estudio sugiere

que el agregar RT a la quimioterapia adyuvante incrementa el rango de sobrevida en pacientes premenopausicas.

Overgaard en el estudio del Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG 82b) (6, 18), se incluyen 1473 pacientes pre y post menopausicas y compararon el uso de CMF combinado o no con RT. Este estudio especificamente enroló pacientes de alto riesgo para recaída locoregional. La RT se administró a pared torácica y ganglios linfáticos regionales entre los primeros dos ciclos de CMF, con una dosis prescrita de 48 a 50 Gy en 5 semanas, con un periodo medio de seguimiento de 3 años. La RLR se redujo significativamente con el uso de RT con 91% de control local con RT versus 72% sin RT ($P = 0.0001$), la SV libre de enfermedad y la SV global también mejoraron ostensiblemente con la RT, con SV libre de enfermedad de 54% con RT, contra 47% sin RT ($P = 0.002$) y una sobrevida global de 68% Vs 63%, respectivamente ($P = 0.028$). El beneficio en la SV fue mayor en las mujeres de menor edad con 4 o más ganglios linfáticos positivos.

En el comentario realizado al respecto por Marks y Posnitz recomiendan que la radioterapia postmastectomía puede prescribirse en todos los pacientes con ganglios positivos. La RT locoregional mejora claramente el control locoregional de la enfermedad y parece mejorar aproximadamente de un 5% a 10% la sobrevida global; igualmente al comparar estudios similares en cuanto a la administración de RT post mastectomía, la resolución final de la controversia a cerca del impacto en la sobrevida que brinde la RT requiere de la elaboración de un estudio prospectivo amplio que involucre miles de pacientes donde las diferencias clínicas significativas puedan ser detectadas y adecuadamente analizadas.

Sustentando los datos anteriormente proporcionados y como argumentos adicionales, Korzeniowski (9) postula que la mejoría en la sobrevida con RT puede esperarse en pacientes en quienes 1) existan focos subclínicos de enfermedad remanente en la pared torácica y/o en ganglios linfáticos regionales posterior a la mastectomía; y 2) no exista diseminación subclínica a distancia, o si la hay, sea controlada con terapia sistémica adyuvante. Se ha demostrado un aumento en la sobrevida si la RT erradica la enfermedad locoregional subclínica en una alta proporción de pacientes y que no modifica el riesgo de muerte no debida al cáncer. De igual manera concluye que los pacientes con 1-3 ganglios linfáticos positivos pueden obtener mayor beneficio de la RT postmastectomía, en términos de mejoría de la sobrevida que aquellos pacientes con 4 o más ganglios linfáticos involucrados. Primero por que ellos tienen un menor riesgo de diseminación a distancia y si esta existiese puede ser más fácil de controlar con terapia sistémica adyuvante, y segundo porque la RT puede ser más efectiva en la erradicación de enfermedad locoregional subclínica mejorando la sobrevida libre de enfermedad.

TABLA 3. Estudios de Mastectomía y Quimioterapia con o sin Radioterapia. (10)

ESTUDIO	MAYO CLINIC	DANA - FARBER	GLASGOW	BRITISH COL.	OVERGAARD	OVERGAARD	INCA
Años incluidos	1974-1980	1974-1984	1976-1982	1978-1985	1982-1989	1982-1990	1980-1994
No Pacientes	293	206	322	318	1473	1375	459
QT	Ciclofosfamida Fluoracilo Prednisona	CMF Doxorrubicina Ciclofosfamida (CA)	CMF	CMF	CMF	Tamoxifen	FAC 51% CMF 21% Otros 28%
RT	50 Gy a GLR PT	45 Gy a PT, GLR	37.8 Gy a PT y GLR	37.5 Gy	50 Gy a PT y GLR	50 Gy a PT y GLR	50 Gy a PT y GLR
SV global		CMF CA	Prem Posm			Posmenopausicas	
Con RT	68%	77% 59%	49% 58%	60%	66%	45%	78%
Sin RT	66%	85% 63%	54% 43%	57%	63%	36%	76%
R.L.R		CMF CA					
Con RT	10%	0% 2%	12%	NP	9%	47%	12%
Sin RT	30%	5% 20%	31%	NP	28%	60%	24%
Seguimiento	2 años	4 años	5 años	10 años	4 años		5 años

NP: datos no provistos. CMF: Ciclofosfamida, methotrexate, fluoracilo; PT: Pared Toracica; GLR: Ganglios linfáticos regionales; Melf: melfalan; Prem: Premenopáusia; Pos: Posmenopáusia

2.3. JUSTIFICACION

El papel de la radioterapia (RT) posterior a la mastectomía ha sido evaluado en diversos estudios, y aunque su beneficio ha sido difícil de valorar, se ha demostrado en la mayoría de estos, una reducción importante de la recurrencia de enfermedad locoregional; sin embargo no se ha llegado a un acuerdo en la literatura sobre la utilidad que la RT tenga en la mejoría de la supervivencia global a largo plazo.

Puede argumentarse que para las pacientes con alto riesgo de recaída locoregional, la prevención de ésta en la pared torácica es una meta importante, mejorando a su vez la calidad de vida, la cual se vería comprometida por el desarrollo de una recurrencia local.

Los datos obtenidos en diversos estudios en cuanto a dosis-respuesta indican un óptimo control al usar la radioterapia con enfermedad microscópica o enfermedad macroscópica residual mínima (10).

Los estudios retrospectivos han mostrado solo de 35% a 60% de control locoregional al utilizar la RT en el momento de la recaída en pared torácica (11, 12); premisa esta que obliga a pensar en la importancia de la profilaxis en la pared torácica de pacientes con alto riesgo.

Tomando en cuenta lo anterior, consideramos necesario investigar el comportamiento de las pacientes con cáncer de mama en estadio clínico II del Instituto Nacional de Cancerología, previamente tratadas con mastectomía comparando los resultados a largo plazo entre aquellas pacientes que recibieron RT, contra las que no la recibieron y evaluar la utilidad de la radioterapia adyuvante en el estadio antes mencionado.

2.4. HIPOTESIS

¿Es de utilidad la radioterapia posterior a mastectomía en pacientes con cáncer de mama, estadio clínico II?

2.5. OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad de la radioterapia posterior a mastectomía en pacientes con cáncer de mama estadio clínico II tratados en el Instituto nacional de Cancerología durante el periodo comprendido de 1990 a 1994.

2.6. OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.6.1. Comparar el control local de la enfermedad entre dos grupos de pacientes con cáncer de mama en estadio clínico II, el primero tratado con mastectomía y radioterapia postoperatoria y el segundo con mastectomía sola.

2.6.2. Comparar la sobrevida libre de enfermedad entre dos grupos de pacientes con cáncer de mama en estadio clínico II, el primero tratado con mastectomía y radioterapia postoperatoria y el segundo con mastectomía sola.

2.6.3. Determinar los factores de riesgo que modifiquen el control locoregional de la enfermedad en el grupo de pacientes tratados con mastectomía y radioterapia postoperatoria.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 DISEÑO

3.1.1. Universo del estudio: Comprendido por todas las pacientes con cáncer de mama registradas en el Instituto Nacional de Cancerología.

3.1.2. Tamaño de la muestra: Pacientes con cáncer de mama estadio clínico II registradas en el Instituto Nacional de Cancerología tratadas entre 1990 y 1994 con mastectomía.

3.1.3. Definición de las unidades de observación: Pacientes de sexo femenino con cáncer de mama estadio clínico II tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología con mastectomía radical y radioterapia.

3.1.4. Definición del grupo control: Pacientes de sexo femenino con cáncer de mama estadio clínico II tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología con mastectomía.

3.1.5. Criterios de inclusión:

- Sexo femenino.
- Tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología con mastectomía, sin haber recibido tratamiento previo fuera del instituto.
- Clasificadas como estadio clínico II.

3.1.6. Criterios de exclusión:

- Pacientes tratadas con cirugía de mama conservadora.
- Pacientes tratadas fuera del Instituto Nacional de Cancerología.
- Pacientes que abandonaron tratamiento.
- Pacientes con periodos de seguimiento menor a un año.

3.1.7. Definición de variables:

- Tipo de mastectomía (Patey o Halsted)
- Radioterapia postoperatoria.
- Quimioterapia (esquema).
- Hormonoterapia.

3.1.8. Selección de las fuentes y procedimientos de recolección de la información:

La metodología a utilizar es de tipo retrospectivo, transversal, observacional y comparativo.

Se obtendrá la información de los expedientes clínicos de las pacientes registradas en el archivo clínico entre el periodo comprendido de 1990 a 1994, mediante una hoja de recolección de datos (anexo I).

3.1.9. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:

Se llevará a cabo el análisis de Kaplan-Meier, prueba estadística de Cox para evaluar factores pronósticos y riesgo relativo.

4. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

4.1 CRONOGRAMA

	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
Elaboración de proyecto	*****	*****				
Aprobación de proyecto		*****				
Recolección de datos		*****	*****	*****		
Marco teórico	*****	*****	*****	*****		
Análisis estadístico					*****	
Análisis de resultados					*****	
Presentación del estudio e informe final						*****

4.2 RECURSOS HUMANOS

- Asesores científicos:
Dra. Adela Poitevin Chacón. Médico Adscrito al servicio de radioterapia.
Dra. María Teresa Ramirez. Jefe Servicio de Tumores mamarios..
Dr. Fernando Lara Medina. Jefe del Servicio de Oncología Médica.

4.3 RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos correspondientes a las pacientes con cáncer de mama estadio clínico II registrados en el archivo clínico.
- Instrumento de recolección de datos (ver anexo)

5 RESULTADOS:

Se analizaron 459 pacientes, las cuales tenían al momento del diagnóstico una media de edad de 50.14 años (Rango 22-87), de éstas, 185 (40.3%) se estadificaron como EC II A y 274 (60%) como EC II B, se valoro además el estado hormonal; 191 (41.6%) pacientes fueron premenopausicas y 268 (58.4%) post-menopausicas.

Todas las pacientes fueron llevadas a mastectomía radical: Siendo la cirugía más común la Tipo Patey realizada en 445 casos (97%), seguida por el tipo Halsted en 12 casos (2.6%) y solo en dos pacientes (0.4%) cirugía tipo Madden.

De acuerdo a los resultados de histopatología la estirpe predominante fue la Ductal, con 399 casos (86.9%), lobulillar 24 (5.2%) y 36 casos catalogados como otra estirpe. (Ver tabla 1).

TABLA 1 ESTIRPES HISTOLOGICAS

ESTIRPE HISTOLOGICA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Ductal	399	86.9%
Lobulillar	24	5.2%
Mucinoso	9	1.96%
Medular	8	1.74%
Papilar	6	1.3%
Ductal y lobulillar	4	0.9%
Coloide	3	0.65%
Metaplásico	2	0.43%
Tubular	1	0.22%
Cribiforme	1	0.22%
Mucoide	1	0.22%
Papilar y mucinoso	1	0.22%

Respecto al estado ganglionar posterior a la disección axilar, 209 pacientes(45.5%) no presentaron ganglios positivos, 107 (23.3%) presentaron de 1 a 3 ganglios y 143 (31.1%) mas de 4 ganglios (tabla 2)

TABLA 2. ESTADO GANGLIONAR

NUMERO DE GANGLIOS	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJES
Negativos	209	45.5%
1-3	107	23.5%
4-10	99	21.5%
+10	44	9.5%

De las 459 pacientes, fueron llevadas a mastectomía sola 71 pacientes (15.4%), 388 (84.5%) recibieron un segundo tratamiento de las cuales, 88 pacientes (22.6%) recibieron QT, 74 (19.1%) RT y 226 (58.2%) QT y RT.

Los esquemas más utilizados fueron FAC en 162 casos (51%), CMF en 67 (21.07%) y otros esquemas en 95 pacientes (26.4%)

La dosis promedio de Radioterapia fue de 4.896 cGy en 25 sesiones con fotones, utilizando acelerador lineal o bien equipos de cobalto 60.

Los campos de tratamiento fueron diversos, siendo la combinación más común la irradiación a campos tangenciales, Axilo-supraclavicular, axilar posterior y cadena mamaria interna en 158 casos (52.49%). Seguimiento de la combinación de campos tangenciales, axilo-supraclavicular y axilar posterior en 29 casos (9.63%) y Axilo-supraclavicular, cadena mamaria interna y axilar posterior en 27 casos (8.97%).

De las trescientas pacientes que fueron llevadas a radioterapia 59 recibieron sobreimpresión (19.6%), 37 de ellas (62.7%) con fotones y en las 22 restantes (37.3%) con electrones.

La media de seguimiento de los pacientes al momento de la evaluación fue de 80.08 meses.

En el momento del análisis, 59 (12.6%) pacientes habían presentado recaída local, 27 (17%) de 159 pacientes en el grupo que no recibió RT y 32 (10.6%) de 300 pacientes en grupo que recibió RT, lo cual fue estadísticamente significativo $P=0.024$ (tabla 3)

EL tiempo de presentación de la recurrencia, mejoró discretamente cuando se utilizó RT (40.65 Vs 35.65 respectivamente) aunque esto no fue estadísticamente significativo.

Se presentaron metástasis en 135 pacientes, 46 (29%) del grupo con RT y 89 (29.6%) del que no la recibió. La media de aparición de las metástasis fue de 40.06 meses, sin existir diferencia entre ambos grupos. Se observa por tanto que el agregar o no la RT no tuvo influencia en el riesgo ni en el tiempo de presentación de metástasis. (tabla 3)

TABLA 3. Recurrencia locoregional y metástasis.

TIPO DE TRATAMIENTO	NUMERO DE PACIENTES	RECAIDA LOCAL	METASTASIS	AMBAS
Mastectomía sola	51	5 (9.8%)	8 (15.7%)	5 (9%)
Mastectomía + HT	20	1 (5%)	6 (30%)	1 (5%)
Mastectomía + QT	88	21 (24%)	32 (36.8%)	14 (16%)
Mastectomía + RT	74	5 (6.8%)	16 (21.6%)	2 (2.7%)
Mastectomía + QT-RT	226	27 (12%)	73 (32.3%)	16 (7.1%)

El periodo libre de enfermedad (P.L.F) global fue de 71.86 meses.

La supervivencia global a 5, 10 y 15 años fue de 77, 61 y 52% respectivamente sin existir diferencias significativas entre los dos grupos. (tabla 4) Sin embargo al analizar por separado los factores de riesgo se observó que en aquellos pacientes cuyos tumores fuesen mayores de 5 cm. el uso de la RT repercutió en forma favorable en la SV (79Vs69 meses) $P=0.04$.

Además y como se esperaba, en los pacientes que se reportaron con márgenes positivos (5.8 % del total) la utilización de la RT mejoró la SV (68 Vs 51 meses) $P=0.09$

TABLA 4. Supervivencia

	SV GLOBAL	SIN R.T.	CON R.T.
5 Años	77%	76%	78%
10 Años	61%	61%	61%
15 Años	52%	54%	51%

6. DISCUSION:

El beneficio en SV de los pacientes que reciben RT se atribuye a la prevención de la RLR aislada, lo cual representa un impacto potencial en la mejoría de la sobrevida, es importante señalar que la prevención de la RLR asociada a metástasis distantes puede tener un impacto en la calidad de vida pero no en la sobrevida.

Lo anterior fue demostrado mediante la relación establecida entre el control locoregional y la sobrevida en el estudio Danés, donde en los pacientes que recibieron RT, las incidencias de RLR aislada, METS a distancia como el primer sitio de recaída (con o sin RLR) y RLR total fueron del 5%, 38%, y 42% respectivamente, comparado con un 26% de RLR aislada y 52% de METS en aquellos pacientes que no recibieron RT .Por tanto la diferencia del 10% en las METS distantes corresponde al 9% de la mejoría en la Sobrevida global.

El metanálisis de Fowble (20), presenta los resultados de varios estudios retrospectivos en los que se relaciona la RLR con el número de ganglios axilares positivos y el tamaño del tumor primario. Como habria de esperarse, los pacientes con 4 o más ganglios positivos o tumores primarios T3 obtuvieron mayor beneficio en terminos de control locoregional con el uso de la radioterapia, comparados con pacientes con 1 a 3 ganglios positivos. La reducción absoluta en los índices de RLR varia de 10% a 28% en pacientes con 4 o más ganglios positivos, del 10% al 45% para pacientes con tumores T3 y del 3% al 23% para pacientes con 1 a 3 ganglios positivos.

Los estudios de la Columbia Británica y los Daneses (5, 6, 18, 19) reportan índices de RLR del 33% y 30% respectivamente, para pacientes premenopausicas con uno a tres ganglios positivos recibiendo quimioterapia con ciclofosfamida, methotrexate y fluoracilo sin RT. Estos resultados pueden ser explicados parcialmente por la extensión de la cirugía axilar, pues el numero medio de ganglios axilares examinados en estudio Danés fue de 7 y el promedio de ganglios evaluados en el reporte de Columbia Británica fue de 11, obteniendo un 45% de RLR en la axila para el estudio Danes en contraste con la mayoría de las series, donde las recurrencias en la axila sumaban solo el 5% de todas las recurrencias.

Varios estudios aleatorizados han comparado la mastectomia radical o modificada con y sin RT, entre los que se encuentran los siguientes:

El estudio Oslo I (10) que involucró a 546 mujeres que fueron aleatorizadas para recibir RT postmastectomia previa irradiación ovárica; de estas mujeres solo 8.8% presentaron 4 o más ganglios positivos siendo consideradas de alto riesgo para RLR. 10 años después la RLR disminuyó con la administración de la RT a un 7% Vs 15.5% en los pacientes quienes no recibieron la RT, no se presentaron diferencias significativas entre el periodo libre de enfermedad y la SV global. En contraste con el anterior el estudio Oslo II utilizó Teleterapia con Co 60 para tratar los ganglios linfáticos regionales, la pared torácica no fue tratada, el porcentaje de pacientes considerados de alto riesgo, con 4 o más ganglios positivos, fue bajo, del 7.7%. Con un mínimo seguimiento de 11 años, la RLR disminuyó en los pacientes que recibieron RT, 4.9% Vs un 12.6% de los pacientes del grupo control:

se redujo la cantidad de metástasis a distancia en los pacientes irradiados, y el periodo libre de enfermedad local mejoró en los pacientes con tumores en estadio II tratados con RT en un 20% a 10 años ($P=0.08$). (10)

Uno de los estudios más importantes es el realizado por The Stockholm Breast Cancer Study Group (4,10), separó en dos grupos pacientes pre y post-menopausicas para recibir RT preoperatoria o postoperatoria o para ir a mastectomía radical modificada sola; la RT consistió de 45 Gy en 5 semanas usando Co 60 para ganglios linfáticos regionales y de 10 - 15 MeV a la pared torácica. Al cabo de 16 años de seguimiento mínimo la RLR se disminuyó significativamente en los pacientes irradiados comparado con el grupo control, con un 4% de RLR en ambos grupos de RT pre y postoperatoria, Vs un 33% de pacientes que fueron a cirugía sola ($P<0.001$). En aquellas pacientes con ganglios positivos, la RT disminuyó no solo la recurrencia local, sino también las metástasis a distancia ($P=0.02$) y una discreta mejoría en la sobrevida ($P=0.21$). En un análisis de mortalidad causa específica, se demostró que la mortalidad por cáncer de mama fue menor en el grupo irradiado que en el no irradiado (Riesgo relativo, 0.80; $P=0.07$), y que la mortalidad por enfermedad isquémica cardiaca fue mayor en los pacientes irradiados (riesgo relativo, 1.39; $P=0.38$) Cuando se analizó la mortalidad causa específica con relación al volumen cardiaco irradiado, se demostró que solo aumento la mortalidad secundaria a isquemia cardiaca en los pacientes a los que se les irradió un volumen cardiaco mayor. Estos estudios sugieren que la RT post-operatoria, puede reducir la mortalidad por cáncer de mama y que la mortalidad asociada a isquemia cardiaca se puede evitar utilizando técnicas adecuadas. (16)

El estudio de Columbia Británica (5, 19), incluyó 318 pacientes de 10 años. La sobrevida libre de enfermedad mejoro agregando la RT (68 Vs 53%, $P=0.02$), pero la sobrevida a 10 años no fue estadísticamente significativa, (60% Vs 57%; $P=0.3$). En un reporte del mismo grupo publicado en 1997 (5), con 15 años de seguimiento en mujeres premenopausicas con ganglios positivos que recibieron quimioterapia (CMF) y en forma aleatoria se les administró radioterapia, se observó que las mujeres asignadas a recibir QT más RT experimentaron una disminución en el rango de recurrencias del 33% y 29% respectivamente en la mortalidad del Cáncer de mama comparado con las mujeres tratadas con quimioterapia sola. En cuanto a la presencia de pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos positivos, comparado con los pacientes con cuatro o mas ganglios linfáticos positivos se observó una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad a distancia en ambos grupos ($P=0.06$), aunque la magnitud de esta diferencia fue mayor en el grupo con cuatro o más ganglios, el rango de recurrencias sistémicas se redujo aproximadamente al 30% en ambos grupos (desde 46% a 32% en el grupo con 1 a 3 ganglios positivos y de 81% a 59% en el grupo con 4 o más ganglios positivos) (8).

Los resultados expuestos en los estudios Daneses por Overgaard (6, 18) son quizá los más relevantes en este tema gracias al diseño del estudio y el número de pacientes. Dos mil veintiocho pacientes premenopausicas de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir CMF con o sin RT y 2030 pacientes post-menopausicas de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir tamoxifen con o sin RT. En ambos estudios, el uso de la RT disminuyó en forma importante la recurrencia local. El rango de sobrevida a 7 años para las pacientes

premenopausicas fue 62% para el grupo de CMF y RT comparado con 55% para el grupo de CMF ($P=0.003$), mientras que la supervivencia a 7 años para los pacientes post-menopausicas fue la misma para los dos grupos. Este estudio indica que la terapia sistémica solo es considerablemente menos efectiva en prevenir la recurrencia local posterior a la mastectomía, comparada con la terapia sistémica mas RT. En resumen, este estudio sugiere que el agregar RT a la quimioterapia adyuvante incrementa el rango de supervivencia en pacientes premenopausicas.

Overgaard en el estudio del Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG 82b) (6, 18), en el cual se incluyen 1473 pacientes pre y postmenopausicas y comparando el uso de CMF combinado o no con RT. Este estudio específicamente enroló pacientes de alto riesgo para recaída locoregional. La RLR se redujo significativamente con el uso de RT con 91% de control local con RT Vs 72% sin RT ($P < 0.0001$), la SV libre de enfermedad y la SV global también mejoraron ostensiblemente con la RT, con SV libre de enfermedad de 54% con RT, contra 47% sin RT ($P = 0.002$) y una supervivencia global de 68% Vs 63%, respectivamente ($P = 0.028$). El beneficio en la SV fue mayor en las mujeres de menor edad con 4 o más ganglios linfáticos positivos.

En nuestro estudio, al igual que en el resto de los reportes de la literatura se observó una reducción de la recurrencia locoregional, la cual fue del 12%.

Los estudios aleatorizados demuestran un incremento en la SV del 8% al 10% en pacientes de alto riesgo, en el presente trabajo este beneficio se observó en aquellos pacientes con tumores mayores de 5 cm y márgenes quirúrgicos positivos.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Harris, Morrow. Malignant Tumors of the Breast. In: De Vita VT Jr., Hellmans. Rosenberg A. Edithors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1997: 1557-1616.
2. Carlos A. Pérez. Mary E. Taylor. Breast: Stage Tis, T1 and T2 tumors. In: Carlos A. Pérez, Luther W. Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Raven., 1998: 1269-1414.
3. Hagan M.P, Priest N.M. Adjuvant radiotherapy after modified radical mastectomy. In The breast. Bland K, Copeland E. W.B. Saunders. Philadelphia 2nd edition 1998.
4. Rutqvist L.E; Patterson D. Johansson H. Adjuvant radiation therapy Vs Surgery alone in operable breast cancer: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. Radiother. Oncol. 1993; 26:104-10
5. Ragaz J, Jackson S.M, Nhu Le, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. N. Engl J. Med 1997; 337: 956:62
6. Overgaard M, Hansen P.S, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in High-Risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. New Engl. J. Med. 1997; Vol 337 - No 14: 949-955.
7. Kuske R.R. The role of Postmastectomy radiation in the treatment of early-Stage breast Cancer: Taps or a Call to Arms? American Soc. Clin oncol. 1999.
8. Marks L.B, Prosnitz L.R. "One to Three" or "Four or More"? Cancer. 1997; Vol 79, No 4: 668-70.
9. Korzienowski S. "One to Three" or " Four or More"? Selecting patients for postmastectomy radiation therapy. Cancer 1997; Vol 80 - No 7: 1357-58.
10. Pierce L.J, Glatstein E. Postmanstectomy radiotherapy in the management of operable breast cancer. Cancer 1994; 74:477-85.
11. Aberizk W.J, Silver B, Henderson I.C, et al. The use of radiotherapy for the treatment of isolated loco-regional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. Cancer 1986; 58: 1214-8
12. Bedwinek J.M, Lee J, Fineberg B, et al. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. Cancer 1981; 47:2232-5.
13. Mansfield C.M, Krishnan L, Komarnicky L.T. A review of the role of radiation therapy in the treatment of patients with breast cancer. Seminars in Oncology, Vol 18, No 6 Dec 1991: 525-35.
14. Fletcher G.H, Mc Neese M.D, Oswald M.J. Long-range results for breast cancer patients treated by radical mastectomy and postoperative radiation without adjuvant chemotherapy: An update. Int J. Radiol Oncol. Biol Physic 1989; 17: 11-4
15. Uematsu M, Bornstein B.A, et al. Long-term results of postoperative radiation therapy following mastectomy with or without chemotherapy in stage I-III Breast cancer. Int. J. Radiat. Onocl. Biol Physic 1993; 25: 765-70.

16. Rutqvist L.E; Patterson D. Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy Vs surgery alone in primary breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys.* 1992; 28: 433-7.
17. Griem KL, henderson IC, Gelman r et al. The 5 year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 546-55.
18. Overgaard M, Christensen JJ, Johansen H et al. Evaluation of radiotherapy in high risk breast cancer patients: Report from the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trial. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 19: 1121-4.
19. Ragaz J, Jackson S.M., Plenderlieth I.H. et al. Can adjuvant therapy improve de overall survival of breast cance patients in the presence of adjuvant chemotherapy ? 10 years analysis of the British Columbia randomized trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1993; 12:60.
20. Fowble B. Results of prospective randomized trials evaluating postmastectomy radiation for axillary node-positive patients receiving adjuvant systemic therapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 623-28.
21. Overgaard M, Jensen M.B, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-riskpostmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-48.

ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. R.T. EN PACIENTES MASTECTOMIZADAS.

NOMBRE:

EDAD:

1)PREMENOPAUSICA 2)POSTMENOPAUSICA

FECHA DE PRIMERA CONSULTA:

ESTADIO CLINICO: 1)IIA 2)IIB

TIPO CIRUGIA:

1) Patey 2) Halsted

FECHA DE CIRUGIA:

HISTIOLOGIA

a) Tamaño 1) - 2 cms 2) 2-5 cms 3) + 5 cms

b) Estirpe 1) ductal 2) lobulillar 3) otro

c) Grado nuclear

d) Grado de diferenciación 1) bien dif. 2) mod dif. 3) poco dif 4) No especifica

e) Permeacion 1) vascular 2) linfática 3) ambas 4) no especifica

f) Conedo 1) no 2) si

g) In situ 1) no 2) si

h) Ganglios 1) negativos 2) 1-3 3) + de 4

i) Numero de ganglios:

j) Margenes quirurgicos 1) positivos 2) negativos

SEGUNDO TX 1) no 2) si fecha

QUIMIOTERAPIA 1) no 2) si

a) Esquema 1) FAC 2) FEC 3) CMF 4) OTRO

b) Modalidad 1) neoadyuvante 2) adyuvante 3) ambos

c) Numero de ciclos

RADIOTERAPIA

a) Numero de sesiones

b) Fecha de inicio

c) Fecha de termino

d) Energia 1) fotones 2) electrones 3) implante

e) Campos 1) Tang. 2) A.S.C. 3) CMI 4) Ax. Post. 5) paraesternal 6) 1-2-3-4 7) 1-2 8) 1-3 9) 1+4
10) 2+3 11) 2+4 12) 3+4 13) 1+2+3 14) 1+2+4 15) 2+3+4 16) 4-3-1

f) Dosis total

g) Sobreimpresion 1) No 2) fotones 3) Electrones 4) implante

h) Complicaciones: 1) No 2) fib. Pulmonar 3) edema de MS 4) cardiop 5) otro

HORMONOTERAPIA: 1) NO 2) SI

SEGUNDO PRIMARIO 1) NO 2) SI Sitio de segundo

METASTASIS: 1) NO 2) SI

a) Fecha

b) Sitio 1) ósea 2) Pulmón 3) SNC 4) Hepáticas 5) otro

c) Tratamiento 1) QT 2) RT 3) HT 4) QX 5) 1+2 6) 2+3 7) 3+4 8) 1+4 9) 2+4 10) 1+3 11)
1+2+3+4

RECAIDA LOCAL 1) NO 2) SI Fecha

Tratamiento de recaida 1) QX 2) RT 3) QT 4) HT 5) 1+2 6) 1+3 7) 1+4 8) 2+3 9) 2+4 10) 3+4 11)
1+2+3+4

FECHA DE ULTIMA CONSULTA

ESTADO ACTUAL

1) Viva con cancer 2) Viva sin cancer 3) Muerta con cancer 4) Muerta sin cancer 5) Perdida con AT

6) Perdida sin AT.