

11217
27



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
" LUIS CASTELAZO AYALA "

INFLUENCIA DEL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LA CIRUGÍA
CONSERVADORA Y LA RADIOTERAPIA EN EL PRONOSTICO DE
PACIENTES CON CANCER DE MAMAM EN ETAPA CLINICA I Y II

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

MARIA DEL CARMEN TERESA BAUTISTA ROSAS
ASESOR: DR URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS

MÉXICO, D.F.

2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

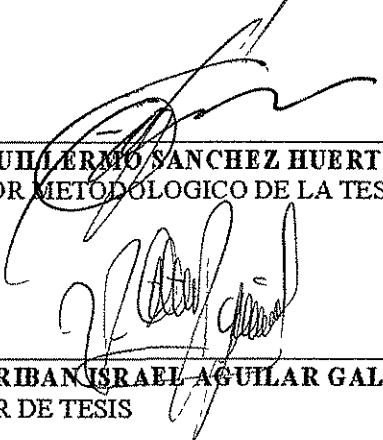
Influencia del intervalo de tiempo entre la cirugía conservadora y la radioterapia en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama en etapa clínica I y II.



DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE
DIRECTOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

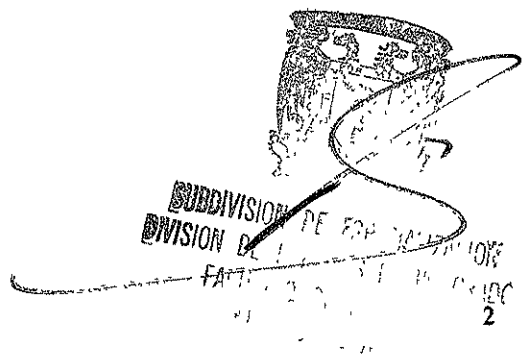


DR. GILBERTO TENA ALAVEZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA



DR. GUILLERMO SANCHEZ HUERTA
ASESOR METODOLOGICO DE LA TESIS

DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS
TUTOR DE TESIS



SUBDIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
DIVISION DE...
FACULTAD DE...
2

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	15
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su confianza y apoyo durante toda mi carrera.

A mis compañeros y amigos y muy especialmente a la Dra. Caisapanta por su ayuda incondicional.

A mis maestros y médicos adscritos que hicieron posible mi formación como especialista.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Bautista-Rosas MC, Aguilar-Gallegos UI Influencia del intervalo de tiempo entre la cirugía conservadora y la radioterapia en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas I y II. Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

INTRODUCCION. El efecto de la radioterapia en la sobrevida ha sido controversial, pero recientemente se ha visto evidencia que la radioterapia postoperatoria mejora la sobrevida; no ha podido definirse aún el momento óptimo relativo para aplicar la quimioterapia y la radioterapia. El objetivo del presente trabajo fue determinar si el retraso en el inicio de la radioterapia después de la cuadrantectomía con disección radical de axila aumenta el riesgo de recurrencia local-regional en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se seleccionaron pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora entre 1993 y 1996 en el HGO LCA y se revisaron sus expedientes para obtener información de su tratamiento, seguimiento y reporte de patología. Se compararon 3 grupos de pacientes de acuerdo al intervalo de tiempo cirugía-radioterapia. ≤ 2 meses, 2 1 a 6 meses y > 6 meses. Se calcularon tasas de recurrencia y curvas de sobrevida para cada intervalo y se compararon con el método de *Log Rank*.

RESULTADOS: Se estudiaron 100 pacientes a las que se les realizó cuadrantectomía y disección radical de axila por cáncer de mama en etapa clínica I y II y radioterapia. Hubo 31 pacientes en etapa I (31%) y 69 en etapa II (69%). La media de edad de las pacientes fue de 55.5 años (rango de 29 a 75 años). De las 100 pacientes 72% recibieron quimioterapia adyuvante antes de la radioterapia, 15 % recibieron terapia antiestrogénica con tamoxifen 20 mg diarios, 13 no recibieron ningún tratamiento sistémico y ambos tratamientos se dieron en 36 pacientes. La dosis promedio de radioterapia fue de 5000 rads. La media del tamaño del tumor fue de 3.1 cm, la media de ganglios resecaados fue 17 2 por paciente y de ganglios con metástasis fue de 3.6 con un rango de 0 a 32 ganglios. La media de seguimiento de las pacientes fue de 7.3 años. De las 18 pacientes que iniciaron su radioterapia antes de los ≤ 2 meses de la cirugía, 4 presentaron recurrencia local (22%) en el transcurso de 6 años de seguimiento; de las 17 pacientes del intervalo cirugía-radioterapia 2 1-6 meses, 3 casos presentaron recurrencia local (18%) en el período de tiempo mencionado, y de las 65 pacientes del intervalo mayor de 6 meses, 13 pacientes tuvieron recurrencia local (17%). En el análisis de sobrevida libre de enfermedad no hubo diferencia estadística en las curvas de sobrevida analizadas por el método de *Log Rank*.

CONCLUSIONES: El retraso en el inicio de la radioterapia después de cirugía conservadora no influye en la recurrencia local ni en la sobrevida libre de enfermedad. La quimioterapia tiene, además del control sistémico, efecto en el control loco regional.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

El efecto de la radioterapia en la supervivencia del cáncer de mama ha sido controversial, pero recientemente se ha visto evidencia que la radioterapia postoperatoria mejora la supervivencia.¹ Durante los últimos 20 años, se ha producido una aceptación gradual del criterio quirúrgico conservador de la mama acoplado con radioterapia. Gracias a estudios de distribución al azar efectuados en Estados Unidos y Europa, la radioterapia se convirtió en una parte integral del tratamiento del cáncer de mama en etapas tempranas. Estas pruebas prospectivas compararon a la mastectomía con la cirugía conservadora de la mama acompañada de radiaciones, y demostraron que las tasas de recurrencias locales y regionales, metástasis a distancia y supervivencia global no fueron significativamente distintas entre ambos tratamientos. El estudio B-06 del NSABP² y la prueba de Milán³ demostraron una ventaja no significativa para la supervivencia a favor de la cirugía conservadora de la mama y radioterapia para las pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos. Aun no se ha resultado si se requiere radioterapia para todas las pacientes con cáncer de mama invasor después de la cirugía conservadora de la mama. En una prueba de una sola rama de fase II, el Joint Center of Radiation Therapy⁴ seleccionó a pacientes con pronósticos más favorables para la cirugía conservadora de la mama nada más, tuvieron una tasa de fracasos locales de 16% con una vigilancia mediana de 56 meses. En varias pruebas de distribución al azar se comparó a la cirugía conservadora de la mama de manera aislada con este procedimiento quirúrgico acompañado de radiaciones. Entre los estudios la tasa de fracasos locales en las pacientes que recibieron radioterapia se redujo en un promedio de 85%; sin embargo la tasa de supervivencia no fue diferente de manera significativa a la observada en las pacientes tratadas con resección nada más. En conclusión a este párrafo toda pacientes sometida a cirugía conservadora requiere subsecuentemente de radioterapia complementaria para mejor control local-regional.

Las pruebas clínicas han demostrado la eficacia de la quimioterapia para incrementar la supervivencia global⁵ y la necesidad de radioterapia para garantizar un control local del sitio primario.² De todas maneras, no ha podido definirse aun el momento óptimo relativo para aplicar la quimioterapia y la radioterapia. Entre las opciones se encuentran administrar toda la quimioterapia antes o después de las radiaciones (aplicación secuencial), inicio simultáneo de la quimioterapia y la radioterapia (aplicación concurrente), o aplicar la radioterapia durante el programa de quimioterapia (aplicación de "emparedado") Los regímenes concurrentes tienen la ventaja teórica de iniciar el tratamiento tanto local como regional y el tratamiento sistémico al mismo tiempo, sin retraso en ninguna de las modalidades. Este método puede disminuir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama, pero dar también por resultado aumento de las complicaciones agudas y crónicas.⁶ Es posible que retrasar el inicio de la radioterapia hasta después de las 16 semanas subsecuentes a la cirugía conservadora de la mama podría acompañarse de un incremento del riesgo de fracaso local;⁷ sin embargo los datos con que se cuenta son conflictivos.⁸

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la literatura médica hay datos limitados que evalúan el impacto del intervalo de tiempo de inicio de la radioterapia luego de cirugía en tasas de recurrencia local-regional en cáncer mamario de alto riesgo. Un análisis de 221 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratados en el Hospital de la Universidad de Pennsylvania no mostró evidencia de un aumento de recurrencia local-regional para todos los intervalos evaluados. Cuando se analizaron sólo los pacientes que recibieron la quimioterapia, no había ninguna diferencia significativa de nuevo, en el resultado.

Aunque los datos en cáncer de mama de alto riesgo son limitados, hay datos que evalúan el intervalo de cirugía al inicio de la radioterapia en cáncer mamario en etapa temprana. Recht et al⁹ revisaron la secuencia de quimioterapia y radioterapia después de cirugía conservadora para cáncer mamario en etapa temprana. Doscientos cuarenta y cuatro pacientes con etapa I o II fueron asignados al azar a 12 semanas de quimioterapia antes o después de la radioterapia. Hubo un incremento de riesgo de recurrencia in el grupo de quimioterapia (14 vs. 20%). Los autores concluyeron que para pacientes con un riesgo significativo para metástasis sistémicas, un curso de 13 semanas de quimioterapia puede ser iniciado antes de la radioterapia.

En el protocolo B-15 del Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projec, las tasas de recurrencia no fueron significativamente diferentes entre pacientes que recibieron inmediatamente radioterapia adyuvante y aquellos para quienes la terapia fue retrasa, aunque los regimenes de quimioterapia adyuvante fueron diferentes¹⁰ De los 595 pacientes tratados con cirugía conservadora, 401 pacientes recibieron quimioterapia con AC y 194 recibieron CMF. La radioterapia definitiva fue establecida después de completar todos los ciclos de AC (menos de 4 meses) o después del primer ciclo de CM (menos de 2 meses) Con una mediana de seguimiento de 3 años, no hubo diferencia in sobrevida libre de enfermedad y recurrencia local-regional entre los grupos (P = 0.8).

Un análisis de 718 pacientes de los ensayos VI y VII del Internacional Breast Cancer Study Group, que fueron tratados con cirugía conservadora reportado por Wallgren y col.¹¹ la radioterapia fue instituida en varios intervalos después de la quimioterapia y/o terapia endocrina. Para pacientes premenopáusica/perimenopáusicas, la radioterapia establecida después de CMF fue completada en 4 a 7 meses después de la cirugía. Las pacientes posmenopáusicas establecieron la radiación a los 2 ó 4 meses después de la cirugía. No hubo diferencia en las tasas crudas de falla local en el grupo premenopáusicas/perimenopáusicas (8 vs. 9%) o en grupo posmenopáusica (3% vs. 6%) con una mediana de seguimiento de 48 meses.

Algunos estudios han combinado radioterapia definitiva a la mama intacta para el cáncer de mama temprano con radioterapia postmastectomia para cáncer de mama de alto riesgo y han analizado el intervalo de la cirugía a la radioterapia. El Buchholz et al¹² evaluaron retrospectivamente a 105 pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia después de cirugía conservadora de mama (n = 51) o mastectomia (n = 54). Los pacientes que recibieron la radioterapia tempranamente (≤ 6 meses) tuvieron un 98% de control local-regional, contra 76% para aquéllos cuya terapia de la radiación fue demorada (> 6 meses) (P = 0.004).

Un análisis retrospectivo del Buzdar et al¹³ evaluó a 552 pacientes de cinco ensayos de terapia de adyuvante que recibieron una variedad de planes de quimioterapia y radioterapia. La cirugía consistió en mastectomía total en 467 pacientes y la mastectomía segmentaria en 85 pacientes. La terapia de la radiación se dio antes de la quimioterapia en 417/467 pacientes (89%) quienes se trataron después de la mastectomía. Así, sólo 11% de pacientes que sufrían una mastectomía recibieron radioterapia demorada. No hubo ninguna diferencia en la proporción de recurrencia local, sin tener en cuenta el orden en que se administraron radioterapia y quimioterapia. Ningún intervalo específico se analizó en este estudio.

Los Estudios que evalúan el impacto el retraso de la radioterapia postmastectomía para cáncer de mama de alto riesgo son escasos. Ha habido una preocupación potencial dentro de la comunidad de la oncología que demorando la terapia de radiación postmastectomía en los pacientes de cáncer de mama de alto riesgo podrían producir una proporción aumentada de recurrencia local-regional. La quimioterapia sola sin la terapia de radiación postmastectomía no es adecuada para prevenir la recurrencia local-regional en el cáncer de la mama de alto riesgo. Los pacientes raramente experimentan una recurrencia local-regional mientras recibe la quimioterapia. Griem et al¹⁴ informó un ensayo aleatorizado de radiación adyuvante postmastectomía después de la quimioterapia en los pacientes de cáncer de mama de alto riesgo. Solamente 2/510 (0.4%) experimentaron una recurrencia local durante la quimioterapia. Un estudio de Stefanik et al¹⁵ encontró un solo paciente de 117 tratados con CMF después de la mastectomía que experimentó una recurrencia local-regional durante la quimioterapia. De los 151 pacientes que recibieron la quimioterapia en este ensayo, no había ninguna recurrencia local mientras los pacientes eran tratados con quimioterapia.

Varios esquemas de quimioterapia más la radioterapia han producido similares tasas de control local-regional. Ragaz et al evaluaron la adición de radioterapia postmastectomía a la quimioterapia de CMF en pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos después de la mastectomía.¹⁶ La terapia de la radiación se dio entre el cuarto y quinto ciclo de quimioterapia. Así, pacientes tratadas con la terapia de la radiación empezaron tratamiento, en general, aproximadamente 4 meses después de la mastectomía. El fracaso local-regional fue 13% contra 33% ($P = 0.003$) a favor de pacientes que recibieron radioterapia postmastectomía comparado con radioterapia no postmastectomía.

Overgaard et al¹⁷ también realizó un ensayo de radioterapia postmastectomía en mujeres premenopáusicas de alto riesgo que recibieron quimioterapia. La frecuencia de recurrencia local-regional estaba reducida de 32% para pacientes que sólo recibieron la quimioterapia a 9% para aquéllos que recibieron quimioterapia combinada y terapia de radiación postmastectomía. La quimioterapia empezó 2 a 4 semanas después de la cirugía en todas las pacientes. Las pacientes que fueron asignadas al azar a la terapia de radiación empezaron su tratamiento de la radiación 1 semana después del primer ciclo de quimioterapia. Así, los pacientes empezaron terapia de radiación, en general, 2 meses o menos después de la mastectomía.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Marks et al informaron un estudio de radioterapia postmastectomía seguida de trasplante de médula ósea en pacientes con 10 ganglios linfáticos axilares.¹⁸ De los primeros nueve pacientes tratados con quimioterapia y trasplante de médula ósea sin radioterapia, 3 experimentaron recurrencia local-regional. El protocolo fue modificado para incorporar la terapia de radiación postmastectomía. De los 34 pacientes que recibieron "la terapia de radiación adecuada", sólo una recurrencia local (3%) se documentó. El intervalo entre el trasplante de médula ósea y la radioterapia postmastectomía fue 34-384 días (media: 70 días). La adición de taxol a los regímenes normales de quimioterapia parece mejorar la supervivencia global en las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo. Henderson et al¹⁹ informó un estudio de 3170 pacientes con cáncer de mama ganglios linfáticos positivos que fueron asignados al azar a quimioterapia estándar con o sin paclitaxel. Todas las pacientes recibieron dosis normales de doxorubicina y ciclofosfamida cada 3 semanas durante cuatro ciclos. Se asignaron entonces al azar las pacientes a quimioterapia adicional contra paclitaxel cada 3 semanas durante cuatro ciclos. Habó una mejora en la supervivencia libre de enfermedad de 90% contra 86% ($P = 0.008$) a favor del paclitaxel. También se mejoró la supervivencia global en pacientes que recibieron paclitaxel (97% contra 95%; el $P = 0.039$). Este estudio tenía una media de seguimiento de 18 meses. La adición de paclitaxel al AC incrementa el intervalo de la cirugía a la radioterapia por aproximadamente 3 meses, demorando la institución de terapia de radiación durante por lo menos 6 meses después de la mastectomía.

Existe controversia en la literatura médica respecto a sí el retraso en el inicio de la radioterapia después de la cuadrantectomía mejora o empeora el pronóstico de sobrevida libre de enfermedad, motivo por el cual se justifica el presente estudio.

OBJETIVOS GENERALES: Determinar si el retraso en el inicio de la radioterapia después de la cuadrantectomía con disección radical de axila aumenta el riesgo de recurrencia local-regional en pacientes con cáncer de mama.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer la sobrevida de pacientes tratadas con cirugía conservadora seguidas de radioterapia.
- Comparar la sobrevida de pacientes tratadas con cirugía conservadora con diferentes intervalos de inicio de la radioterapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

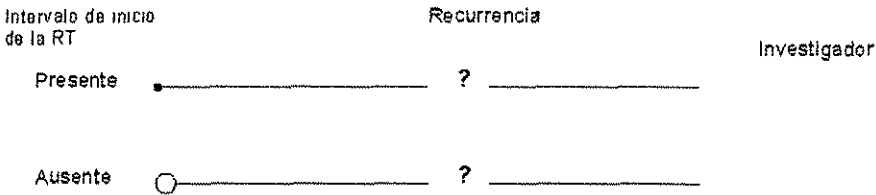
MATERIAL Y METODOS

ASPECTOS METODOLOGICOS

TIPO DE ESTUDIO: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva que consistió en seleccionar pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora y revisar en sus expedientes el seguimiento que tuvieron desde que se operaron hasta su última consulta y al final formamos dos grupos:

- Pacientes con recurrencia local o regional
- Pacientes sin recurrencia local o regional

El diseño del estudio utilizado en este protocolo lo esquematizamos de la siguiente manera:



Ahora bien, según tiempo de captura de datos el estudio fue retrospectivo, según evolución del fenómeno fue longitudinal, según número de poblaciones fue comparativo ya que comparamos dos poblaciones, las que tuvieron recurrencia y las que no tuvieron recurrencia después del tratamiento del cáncer de mama con cirugía conservadora y radioterapia, y según la intervención del investigador fue observacional.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de mama en etapa clínica I y II que hayan sido tratadas con cirugía conservadora y radioterapia durante 1993 a 1996
- Que el tratamiento quirúrgico se haya realizado en el Hospital de Ginecobstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social
- Que el tratamiento de Radioterapia y Quimioterapia se haya realizado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes de cualquier edad.
- Cualquier tipo histológico de adenocarcinoma.
- Con o sin ganglios positivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de mama etapa clínica 0, III y IV.
- Que el tratamiento quirúrgico no se haya realizado en el Hospital de Ginecobstetricia "Luis Castelazo Ayala" y el tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia no se haya realizado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Pacientes con cáncer de mama etapa clínica I y II tratadas con mastectomía radical
- Pacientes tratadas con cirugía conservadora sin radioterapia.
- Tipos histológicos no carcinomas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que las pacientes no contaran con expediente en el Archivo Clínico del Hospital de Ginecobstetricia "Luis Castelazo Ayala" o en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Pacientes que no pudieron localizar por vía telefónica o en sus domicilios.

El presente trabajo se realizó del 1 de julio 2001 al 30 de enero del 2002, en el servicio de Oncología mamaria del Hospital de Ginecobstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se estudiaron 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Las pacientes fueron seleccionadas empleando un muestreo determinístico por cuota y accidental.

VARIABLES DEPENDIENTES: Se consideró como variable dependiente la recurrencia local-regional, definida como la aparición de tumor en el transcurso de la vigilancia en el sitio de la cirugía y/o a nivel axilar.

VARIABLES INDEPENDIENTES (tabla 1): Se consideraron las siguientes:

1. Intervalo cirugía-radioterapia: Período de tiempo que transcurre entre la cirugía conservadora de mama y el inicio de la radioterapia.
2. Tratamiento con quimioterapia: Administración de medicamentos quimioterapéuticos en forma adyuvante.
3. Etapa clínica: Etapa en la que se encuentra el tumor de acuerdo de la clasificación de UICC.
4. Esquema de quimioterapia: Conjunto de medicamentos quimioterapéuticos administrado al paciente adyuvantemente.
5. Período libre de enfermedad: Intervalo de tiempo que va del tratamiento quirúrgico hasta la fecha de la recurrencia y final del seguimiento.
6. Período de seguimiento: Intervalo de tiempo que va del tratamiento quirúrgico a la pérdida del paciente o al final del seguimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES		OPERACIONALIZACIÓN		INDICADOR	
DEPENDIENTES		MEDICION			
Recurrencia Local	Nominal	Reaparición del tumor en la mama afectada que no cumpla los criterios de Chaudari para nuevo primario.	Si No	Si No	
Recurrencia Regional	Nominal	Reaparición del tumor a nivel de la axila homolateral a la mama afectada	Si No	Si No	
Intervalo de Cirugía-RT	Cuantitativa	Tiempo transcurrido entre el inicio de la radioterapia después de la cirugía conservadora de mama	≤ 2 meses 2.1-6 meses > 6 meses		
Treatmento con QT	Nominal	Medicamentos quimioterapéuticos administrados a la paciente posterior a la cirugía para control sistémico de la enfermedad	Si No	Si No	
Etapla clínica	Nominal	Etapla en la que se encuentra el tumor de acuerdo de la clasificación de UICC	I II	No especificado	
Esquema de QT	Nominal	Conjunto de medicamentos quimioterapéuticos administrado al paciente en forma adyuvante.	FAC FEC CMF Otros		
Edad de la paciente	Cuantitativa	Edad cumplida en años al momento de la cuadrantectomía.	Media Desviación estándar		
Tipo histológico	Nominal	Tipo histológico del tumor de acuerdo a la clasificación de la OMS de tumores mamaros	Carcinoma ductal infiltrante Otro		
SBR	Cuantitativa	Sistema de graduación del carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico que es reportado por el patólogo y que toma en cuenta 1) el grado de formación de tubúlos, 2) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3) hiperplasia nuclear y actividad mitótica.	3 a 9		
Metástasis ganglionar	Nominal	Presencia de células malignas en los ganglios axilares homolaterales reportados por el patólogo	Si No		
Número de ganglios con mets	Cuantitativa	Número de ganglios afectados.	Media Desviación estándar		
Componente intraductal extenso	Nominal	Presencia de carcinoma intraductal que abarca a 25% o más del tumor invasor primario. Informado por el patólogo.	Si No		
Bordes quirúrgicos	Nominal	Presencia o ausencia de tumor en el límite quirúrgico de la cuadrantectomía. Reportado por el patólogo	No especificado		
			Libre: más de 0.5 cm. Tomado: menos o igual a 0.5 cm.		

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DISEÑO DE LA MANIOBRA: De las libretas de programación quirúrgica del servicio de Oncología Mamaria se seleccionaron las pacientes programadas a cuadrantectomía + disección radical de axila por cáncer de mama etapa clínica I ó II durante el período de 1993 a 1996. Se obtuvo información del expediente clínico en el archivo clínico tanto del Hospital de Ginecología Obstetricia LCA como el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la información que se obtuvo fue referente a las variables del estudio. Se localizó por vía telefónica o directamente en su domicilio a las pacientes para conocer su estado de salud actual hasta el 31 de diciembre del 2001.

PLAN DE RECOLECCION DE DATOS: Se utilizó una cedula diseñada para el estudio en al que se incluyeron identificación del paciente, información sobre el tratamiento, fecha de cirugía, fecha de inicio de radioterapia, información de los factores pronósticos conocidos para cáncer de mama, tratamiento con quimioterapia: esquema y número de ciclos.

HIPÓTESIS: La hipótesis alterna fue "a mayor tiempo del inicio de la radioterapia después de cirugía conservadora aumenta el riesgo recurrencia local y regional en pacientes con cáncer de mama." La hipótesis nula con la que se trabajo estadísticamente los datos fue "a menor tiempo de inicio de la radioterapia después de la cirugía conservadora aumenta el riesgo de recurrencia local y regional en pacientes con cáncer de mama"

PLAN DE TABULACION: Se utilizó el programa Excel XP para capturar las variables y tabulación de las mismas y el programa SPSS y Epi info versión 6.0 para el análisis estadístico.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Estadística descriptiva: Se calcularon medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango) para las variables cuantitativas. Estadística inferencial: Se aplicó prueba de hipótesis con la χ^2 cuadrada de Pearson para relacionar la variable independiente con las variables independientes y las de control y t de student para las variables cuantitativas. Se calcularon las curvas de sobrevida libre de enfermedad por el método de Kaplan y Meier para diferentes intervalos de tiempo de inicio de RT luego de la cirugía; las curvas de sobrevida se compararon con el método de Log Rank. Se calculo el riesgo relativo de recurrencia local para cada intervalo de tiempo y para cada variable y la estimación del intervalo de confianza al 95%. Un valor de p menor o igual a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONSIDERACIONES ETICAS: En la presente investigación el ser humano fue sujeto de estudio por lo que:

- Prevalció el criterio de respeto a la dignidad de los participantes y la protección de sus derechos y bienestar.
- Estuvo fundamentada en estudios previos realizados en seres humanos o en otros hechos científicos.
- El presente trabajo no represento riesgos a la población de estudio, ya que en ningún momento se realizaron intervenciones, ni se vio amenazada su integridad física, por lo que no se requirió autorización escrita con consentimiento informado, se les invitó a participar voluntariamente, previa explicación, solicitando su autorización verbal. La investigación guardó absoluta discreción y se cuidó la confidencialidad del paciente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se estudiaron 100 pacientes a las que se les realizó cuadrantectomía y disección radical de axila por cáncer de mama en etapa clínica I y II y radioterapia. Hubo 31 pacientes en etapa I (31%) y 69 en etapa II (69%). La media de edad de las pacientes fue de 55.5 años (rango de 29 a 75 años). De las 100 pacientes 72% recibieron quimioterapia adyuvante antes de la radioterapia, 15 % recibieron terapia antiestrogénica con tamoxifen 20 mg diarios, 13 no recibieron ningún tratamiento sistémico y ambos tratamientos se dieron en 36 pacientes. La dosis promedio de radioterapia fue de 5000 rads. La media del tamaño del tumor fue de 3.1 cm., la media de ganglios resecaos fue 17.2 por paciente y de ganglios con metástasis fue de 3.6 con un rango de 0 a 32 ganglios.

En la tabla 2 presentamos las características histológicas de la población estudiada. Hubo 67 pacientes con carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico, 22 con carcinoma lobulillar infiltrante y 11 con carcinomas diferenciados. La infiltración linfática se encontró negativa en 69% de las pacientes y positiva en 31 % La permeación vascular fue negativa en 80% de los casos y positiva en 20%. La necrosis fue negativa en 89% y positiva en 11%, el infiltrado linfoplasmocitario fue positivo en 89% y 11% de las pacientes. La desmoplasia fue 88 y 12% respectivamente, los ganglios axilares sin metástasis se encontraron en 43% y positivos a células malignas en 57%. Los límites quirúrgicos estuvieron libres en 92% de las pacientes, cercanos en 6 y positivos en 2.

En la tabla 3 presentamos el intervalo de tiempo entre la cirugía conservadora y radioterapia en relación con las características histopatológicas de las 100 pacientes estudiadas. Observamos tres intervalos de tiempo ≤ 2 meses, 2.1 – 6 meses y > 6 meses. 12 Pacientes con cáncer ductal infiltrante sin patrón específico iniciaron su radioterapia ≤ 2 meses, 10 entre 2.1 y 6 meses y 45 después de los 6 meses después de la cirugía conservadora, mientras que el carcinoma lobulillar infiltrante fue 4, 3 y 15 pacientes respectivamente, y los carcinomas diferenciados 2, 4 y 5 pacientes respectivamente; el tipo histológico no fue un factor que influyera en el retraso de la radioterapia pues el valor de p fue de 0.48. De los 31 pacientes que tuvieron infiltración linfática positiva inició su radioterapia antes de ≤ 2 y 30 después de los 6 meses de ser operados de cirugía conservadora; la infiltración linfática fue un factor que determino retraso en el inicio de la radioterapia ($p = 0.00044$). Lo mismo puede decirse de la permeación vascular ($p = 0.03$). Por el contrario la necrosis y el infiltrado linfoplasmocitario no fueron factores que influyeran en el retraso de la radioterapia. La desmoplasia y las áreas de intraductal si fueron factores que influyeron en dicho retraso con una diferencia estadística significativa de 0.025 y 0.019 respectivamente. De los 57 casos que presentaron metástasis ganglionar 1 inicio radioterapia antes de ≤ 2 meses, 2 pacientes entre 2.1 y 6 meses y 54 pacientes posterior a los 6 meses; la presencia de metástasis ganglionar axilar fue un factor que marco retraso en el inicio de la radioterapia pues su valor de p fue estadísticamente significativo (0.00001). La mayoría de las pacientes tuvieron límites quirúrgicos libres y no fue un factor que determinará retraso en el inicio de la radioterapia.

La media de seguimiento de las pacientes fue de 7.3 años. De las 18 pacientes que iniciaron su radioterapia antes de los ≤ 2 meses de la cirugía, 4 presentaron recurrencia local (22%) en el transcurso de 6 años de seguimiento; de las 17 pacientes del intervalo cirugía-radioterapia 2.1-6 meses, 3 casos presentaron recurrencia local (18%) en el período de tiempo mencionado, y de las 65 pacientes del intervalo mayor de 6 meses, 13 pacientes tuvieron recurrencia local (17%). En el análisis de sobrevida libre de enfermedad (gráfica 1) no hubo diferencia estadística en las curvas de sobrevida analizadas por el método de Log Rank.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Características histopatológicas de 100 pacientes con cáncer de mama tratados con cirugía conservadora y radioterapia.

CARACTERISTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TIPO HISTOLÓGICO		
Ca. Ductal infiltrante SPE*	67	67
Ca. Lobulillar infiltrante	22	22
Carcinomas diferenciados	11	11
INFILTRACION LINFATICA		
Negativa	69	69
Positiva	31	31
PERMEACION VASCULAR		
No	80	80
Si	20	20
NECROSIS		
No	89	89
Si	11	11
INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO		
No	89	89
Si	11	11
DESMOPLASIA		
No	88	88
Si	12	12
AREAS DE INTRADUCTAL		
No	75	75
Si	25	25
GANGLIOS CON METASTASIS		
No	43	43
Si	57	57
LIMITES QUIRURGICOS		
Libres	92	92
Cercanos	6	6
Positivos	2	2

* Sin patrón específico

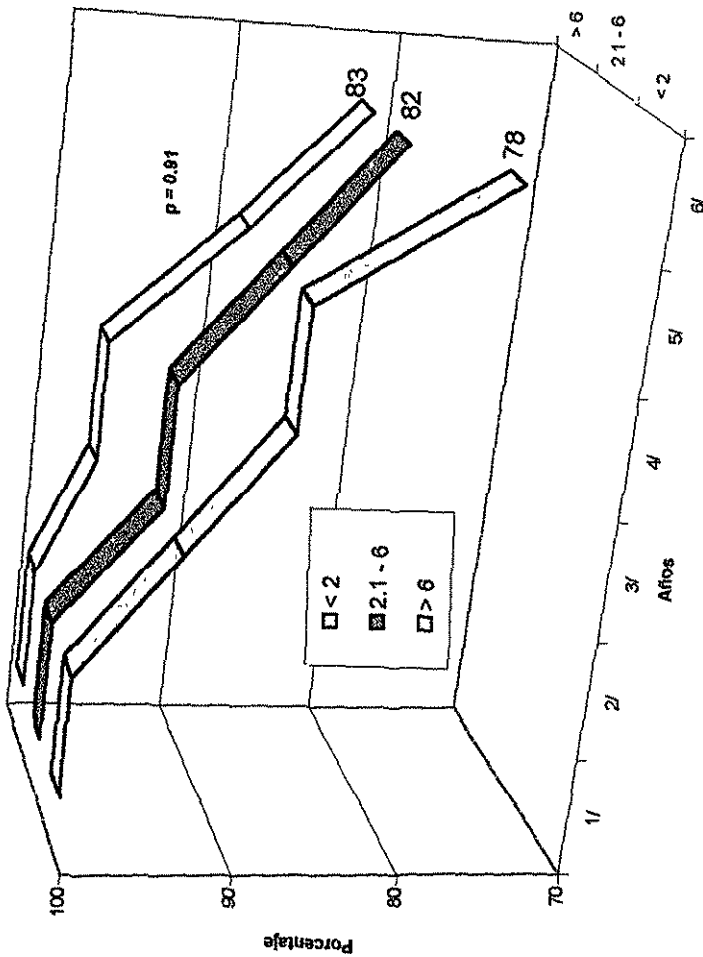
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 3. Factores histopatológicos que influyen en el retraso de la radioterapia en 100 pacientes con cirugía conservadora

FACTOR	INTERVALO DE TIEMPO CIRUGIA-RADIOTERAPIA (MESES)			VALOR P
	< 2	2.1 - 6	> 6	
TIPO HISTOLÓGICO				
Ca. ductal infiltrante	12	10	45	
Ca. lobulillar infiltrante	4	3	15	
Carcinomas diferenciados	2	4	5	0.48
INFILTRACION LINFATICA				
Negativa	17	17	35	
Positiva	1	0	30	0.00044
PERMEACION VASCULAR				
No	17	16	47	
Si	1	1	18	0.03
NECROSIS				
No	16	17	56	
Si	2	0	9	0.267
INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO				
No	16	17	56	
Si	2	0	9	0.267
DESMOPLASIA				
No	18	17	53	
Si	0	0	12	0.025
AREAS DE INTRADUCTAL				
No	16	16	43	
Si	2	1	22	0.019
GANGLIOS CON METASTASIS				
No	17	15	11	
Si	1	2	54	0.00001
LIMITES QUIRURGICOS				
Libres	12	15	64	
Cercanos	3	2	1	
Positivos	2	0	0	0.20

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al intervalo de inicio de la RT



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

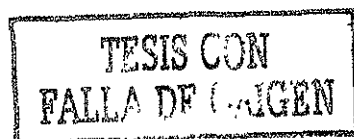
ESTA TESIS NO SALIR
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

Durante décadas, la mastectomía radical modificada fue el tratamiento primario para el cáncer de mama. En los últimos 20 años, ha habido una aceptación gradual del abordaje quirúrgico conservador de la mama seguida de radioterapia. Después de los resultados de seis diferentes ensayos aleatorizados en los Estados Unidos y Europa, la terapia con radiación ha sido una parte integral del tratamiento de cáncer de mama en etapa temprana. Estos seis ensayos compararon la mastectomía con la cirugía conservadora más radiación y demostraron que las tasas de recurrencias locales - regionales, la metástasis distantes, y la supervivencia global no fueron estadísticamente diferentes entre los dos tratamientos. El estudio NSABP B-06² y el ensayo de Milán³ mostraron una supervivencia no significativa a favor de cirugía conservadora y radioterapia pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos. En un metanálisis del Early Breast Cancer Trialists²⁰ de nueve estudios prospectivos aleatorizados comparando cirugía conservadora de mama con mastectomía no mostraron alguna diferencia en supervivencia en siete de esos estudios. Las tasas de falla local fueron 5.9% y 6.2% para pacientes que fueron tratadas con cirugía conservadora más radioterapia y mastectomía respectivamente. Definitivamente la radioterapia es una parte del tratamiento conservador del cáncer de mama.

Pero ¿cual es el momento optimo para iniciar el tratamiento con la radiación después de la cirugía? La mayoría de las pacientes requiere quimioterapia después de la cirugía por factores pronósticos que indican este tratamiento, lo cual retrasa en inicio de la radioterapia de 4 a 6 meses. Existen factores pronósticos relacionados al tratamiento que pueden ser asociados con el incremento de riesgo de recurrencia incluyendo biopsia incisional²¹, una dosis baja de radiación menor de 8 Gy/semana²² y el intervalo entre la cirugía mamaria y el inicio de la radiación

Los estudios clínicos han demostrado la efectividad de la quimioterapia²³ al incrementar sobrevida global y la necesidad de radioterapia para asegurar un control local del sitio del primario, no obstante, el tiempo óptimo de cada uno todavía no ha podido ser definido. Las opciones incluyen dar la quimioterapia antes de la radiación (secuencial), quimioterapia y radioterapia simultánea (concurrente) o la radiación durante el programa de quimioterapia (sándwich). La primera opción implica un retraso en el inicio de la radioterapia, las otras dos teóricamente pueden tener ventaja al disminuir el riesgo de recurrencia pero pueden incrementar complicaciones agudas y crónicas del tratamiento.²⁴ Es posible que retrasar el inicio de la radioterapia más allá de 16 semanas después de la cirugía conservadora se puede asociar con un incremento del riesgo de recurrencia local,²⁵ sin embargo los datos son controversiales.²⁶



Hay limitados datos que evalúan el impacto del intervalo de tiempo cirugía – radioterapia en las tasas de recurrencia loco – regional en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo. Un análisis de 221 pacientes tratados en el Hospital de la Universidad de Pensilvania²⁷ mostró evidencia en no incrementar la tasa de recurrencia local – regional para los intervalos evaluados. No hay estudios que evalúen el impacto de este intervalo en cirugía conservadora. Recht et al²⁸ revisaron la secuencia de quimioterapia y radioterapia después de cirugía conservadora para etapa temprana de cáncer de mama. 244 pacientes con etapa I y II de cáncer de mama fueron aleatorizados a 12 semanas de quimioterapia antes o después de la radioterapia. Hubo un incremento en el riesgo de recurrencia local en el grupo de quimioterapia seguido de radioterapia (14% versus 5%) pero un incremento en la tasa de recurrencia a distancia en el grupo de radioterapia seguido de quimioterapia (32% versus 5%). Los autores concluyeron que para pacientes con riesgo significativo de metástasis sistémica la quimioterapia puede ser iniciada antes de la radioterapia.

En el protocolo B-15 del NSABBP las tasas de recurrencia local no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que recibieron inmediata radioterapia adyuvantes y aquellos que la radioterapia fue retrasada, aunque los regímenes de quimioterapia adyuvante fueron diferentes.²⁹ De los 595 pacientes tratados con cirugía conservadora, 401 recibieron quimioterapia con adriamicina y ciclofosfamida y 194 recibieron CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluouracilo). La radioterapia fue dada después de completar todos los ciclos de AC (< meses) o después del primer ciclo de CMF (< meses), con una media de seguimiento de 3 años no hubo diferencia estadística en sobrevida libre de enfermedad y recurrencia local – regional ($p = 0.8$).

Un análisis de 718 pacientes, de los estudios VI y VII del Internacional Breast Cancer Study Group,³⁰ que fueron tratadas con cirugía conservadora; la radioterapia fue instituida en varios intervalos después de la quimioterapia y/o terapia endocrina. Para pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas la radioterapia establecida después de CMF fue completada después de 4 a 7 meses después de la cirugía; las pacientes posmenopáusicas iniciaron la radiación después de 2 a 4 meses después de la cirugía. No hubo diferencia en las tasas crudas de falla local en el grupo premenopáusicas/perimenopáusicas (8 versus 9) o el grupo de posmenopáusicas (3 versus 6% sobre una mediana de seguimiento de 48 meses).

Nuestro estudio es consistente con los hallazgos de los estudios mencionados previamente. Nosotros no encontramos diferencia estadística significativa en las curvas de sobrevida para los diferentes periodos analizados. Las tasas de recurrencia local-regional fueron similares en los tres intervalos de tiempo analizados. Los factores histopatológicos que retrasan el inicio de la radioterapia fueron infiltración linfática, permeación vascular, desmoplasia, áreas de intraductal y ganglios linfáticos axilares con metástasis. La mayoría de estos factores cuando están presentes en un reporte de patología son indicación para iniciar tratamiento con quimioterapia la cual se lleva entre 4 a 6 meses de tiempo. Consideramos que el estudio es bueno pero se requieren ensayos clínicos controlados en nuestro medio para confirmar dichos hallazgos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- El retraso en el inicio de la radioterapia no afecta la recurrencia local-regional ni la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cirugía conservadora por cáncer de mama en etapa temprana.
- Los factores histopatológicos que hacen que se retrase el inicio de la radioterapia son los factores que indican la quimioterapia.
- La quimioterapia también influye en el control local-regional del cáncer de mama.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Pierce LJ, Lichter AS. Postmastectomy radiotherapy: more than locoregional control? *J Clin Oncol* 1994; 12:444-6
- ² Fisher B, Anderson S, Redomon CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 33:1456-61.
- ³ Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy alters breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328-487.
- ⁴ Schnitt S, Hayman J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery
- ⁵ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992; 339:1-15.
- ⁶ Pierce S, Rect. A, Lingos T, et al. Long term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in early stage breast cancer. *Int J radiation Oncol Biol Phys* 1992; 23:995-1007.
- ⁷ Hartsell W, Recine D, Griem K, et al. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995; 76:2497-2503.
- ⁸ Buzdar A, Kau S, smith T, et al. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. *Cancer* 1993; 71:3680-85
- ⁹ Rect. A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy alters conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1356-61.
- ¹⁰ Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumor: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8:1483-96.
- ¹¹ 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* 1993; 26:23-35.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-
- ¹² Buchholz Ta, Austin-Seymour MM, Moe RE, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1993; 26:23-35
- ¹³ Buzdar AU, Kau 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; 71:3680-4.
- ¹⁴ 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;5:1546-1555.
- ¹⁵ Stefanik D, Goldberg R. Byrne P et al Local-regional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer *J Clin Oncol* 1985; 3:660-665.
- ¹⁶ Ragaz J, Jackson S, Le N et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997, 337:956-962.
- ¹⁷ Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy *N Engl J Med* 1997, 337 949-955.
- ¹⁸ Marks LB, Halperin EC, Prosnitz LR et al Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with \geq 10 axillary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:1021-1026.
- ¹⁹ Henderson IC, Berry D, Demetri G et al. Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:101.
- ²⁰ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333:1444-1455.
- ²¹ Van Limbergen E, Van der Bogaert W, Van der Schueren E, Rijnders A. Tumor excisions and radiotherapy as primary treatment of breast cancer: Analysis of patient and treatment parameters and local control. *Radiother Oncol* 1987; 8:1-9.
- ²² Clarke D, Le M, Sarrazin D, et al: Analysis of local-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, 11:137-142.

-
- ²³ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992; 339:1-15, 71-85
- ²⁴ Pierce S, Recht A, Lingos T, et al: Long term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in early -stage breast cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:915-923.
- ²⁵ Hartsell W, Recine D, Griem K, et al: Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence *Cancer* 1995, 76:2497-2503.
- ²⁶ Buzdar A, Kau S, Smith T, et al: The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. *Cancer* 1993; 71:3680-3685.
- ²⁷ Metz JM, Schultz DJ, Fox K. Analysis of Outcomes for High-Risk Breast Cancer Based on interval from surgery to post mastectomy radiation therapy. *Cancer J* 2000; 6:
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- ³⁰ 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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN