

ENRIQUEZ ACEVES Ma. Isabel 2004

11235

SUBDIRECCION DE EDUCACION MEDICA
DIVISION DE...
FACULTAD DE...
[Handwritten signature]

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

**ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO COMPARANDO
RADIOTERAPIA VS QUIMIORRADIOTERAPIA
ADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA
DE ALTO RIESGO**

Dra. María Isabel Enríquez Aceves

[Handwritten signature of Dr. Fernando Lara Medina]

Asesor:
Dr. Fernando Lara Medina

[Handwritten signature]

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
AV. SAN FERNANDO No. 22 C.P. 14080
MEXICO, D.F.
27 FEB. 2004
SUBDIRECCION DE EDUCACION MEDICA

México, DF, 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. Isabel
Enriquez Aceves
12-03-04
Isabel Aceves

CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3.	OBJETIVOS	10
4.	PACIENTES Y METODOS	11
5.	RESULTADOS	15
6.	DISCUSIÓN	21
7.	CONCLUSIONES	24
8.	BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de mama corresponde a la segunda neoplasia como causa de muerte en las mujeres mexicanas (1). El tratamiento de esta enfermedad es a nivel mundial objeto de múltiples investigaciones. Día tras día la literatura pública nuevos artículos con el objetivo de mejorar la perspectiva y calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama incluye tanto el tratamiento paliativo en la enfermedad metastásica, como el neoadyuvante y el adyuvante ya sea en enfermedad avanzada o temprana con factores de riesgo, donde el tratamiento multidisciplinario produce los mejores resultados. El tratamiento adyuvante se enfoca básicamente en lograr un adecuado control de la enfermedad, tanto local como sistémico y con ello incrementar la supervivencia libre de enfermedad y global (2).

CONTROL LOCAL Y SISTEMICO EN CANCER DE MAMA

Uno de los factores más importantes que repercuten en los resultados del tratamiento local, es la existencia previa de micro metástasis que finalmente pueden repercutir en el pronóstico de la enfermedad y el control local de esta. El control locorregional puede disminuir la presencia de metástasis a distancia y el riesgo de muerte por cáncer de mama al considerar la existencia de un mecanismo secundario de diseminación generado en células a nivel locorregional (3).

En términos generales el cáncer de mama se debe considerar como una enfermedad sistémica. Ya Galeno, desde el año 150 a.C. describía al cáncer como una enfermedad sistémica. Años de estudio más tarde Halsted señaló que el cáncer de mama debía considerarse como un proceso local que se propagaba de forma ordenada a los ganglios linfáticos y sólo después de ellos a sitios distantes. Durante varias décadas este concepto dominó el tratamiento del cáncer de mama siendo hasta la llegada de la teoría de Fisher y sus colegas que es modificado para considerar al cáncer de mama nuevamente como una enfermedad sistémica y regional. Mientras Halsted sustentaba que la extensión de una cirugía en la mama era el factor predominante y que este determinaba los resultados de las pacientes, Fisher sostuvo en contra de lo anterior que las variaciones en la terapia locorregional no afectaban la enfermedad a distancia ni la supervivencia (4).

Estas teorías con ideas opuestas, en la actualidad han dado lugar a una distinta forma de contemplar el mejor tratamiento para el cáncer de mama que debe incluir tanto el tratamiento sistémico como el control locorregional para obtener los mejores resultados en la paciente que sufre un cáncer de mama.

CONTROL LOCORREGIONAL:

Las fallas locorregionales son el principal problema de múltiples tipos de cáncer. La mejoría del control local se traduce en un mayor período libre de enfermedad (4).

Las recurrencias locales y regionales después de una mastectomía constituyen un problema relevante y cotidiano en la práctica clínica. Las recurrencias locales se han reportado hasta en un 25 a 40%, en pacientes de alto riesgo posterior a mastectomía radical. Estas cifras han disminuido a partir de la detección oportuna de las lesiones a través de la mastografía que ha permitido detectar los tumores en etapas más tempranas y por lo tanto disminuir los índices de recurrencia locorregional. De cualquier forma aún existen series que reportan números similares de recurrencias locorregionales totales y aisladas después de la mastectomía radical modificada (4, 5).

Aproximadamente entre el 60% al 70% de las recurrencias locorregionales ocurren en la pared torácica, 20% al 30% la axila, 10% al 40% en los ganglios claviculares y entre el 1% al 10% en la cadena mamaria interna. Aún y cuando es menos frecuente que la recurrencia pared torácica, la prevención de la recurrencia a las áreas de drenaje linfático ha permitido un incremento significativo en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global al disminuir el riesgo de la diseminación secundaria. (6, 7, 8)

El tratamiento quirúrgico adecuado, el tratamiento sistémico y la radioterapia se han empleado de forma conjunta para intentar disminuir el porcentaje de recurrencias locorregionales (9).

De forma convencional el riesgo de recurrencia locorregional a diez años que supera el 10% se considera de mayor riesgo y justifica el empleo de radioterapia adyuvante. En este punto es sumamente importante la selección del paciente. Factores como el tamaño tumoral, el número de ganglios linfáticos involucrados y el estado de los receptores hormonales se consideran como factores de riesgo que determinan la recurrencia locorregional después de la mastectomía (9, 10).

Los pacientes que desarrollan recurrencias a pared torácica posterior a cirugía tienen un índice mayor de enfermedad metastásica subsecuente. Sin embargo muchos estos pacientes con tratamiento adecuado podrán tener un periodo libre de enfermedad prolongado hasta de más del 50% a 5 y 10 años. Es por eso que la actualidad es relevante obtener un control locorregional adecuado que permita incrementar la supervivencia en las pacientes después de recurrencias en la pared torácica (11, 12, 13).

La radioterapia por su parte, juega un papel crítico en el tratamiento del cáncer de mama. Ha demostrado ser un tratamiento efectivo posterior a la cirugía conservadora de mama así como tiene un papel importante de forma adyuvante en las pacientes mastectomizadas al mostrar la disminución de las recurrencias locorregionales siendo además una herramienta efectiva en la paliación de pacientes con enfermedad metastásica. A pesar de que la radioterapia es primariamente un tratamiento locorregional con un efecto primordial en el control local, existe evidencia clara que ha mostrado que la radioterapia puede impactar el periodo libre de enfermedad y en la supervivencia global en pacientes seleccionadas (14).

Múltiples estudios aleatorizados han establecido que la quimioterapia adyuvante y la hormonoterapia prolonga la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. Como resultado de estos estudios un gran número de mujeres actualmente reciben uno o ambos de estos tratamientos de formas postoperatoria. Sin embargo el papel de la radioterapia después de la mastectomía permanece aún en controversia siendo objeto de múltiples estudios (15,16,17).

Durante los últimos 50 años la eficacia en de la radioterapia postoperatoria en mujeres tratadas con cirugía por cáncer de mama ha sido analizada en múltiples se ensayos clínicos. Los resultados han demostrado una reducción en las recurrencias locoregionales pero no diferencia en la supervivencia global. El papel de la radioterapia postoperatoria por lo tanto permanece poco claro (18,19,20,21,22).

Es a partir de la década de los noventas que con los resultados de estudios aleatorizados se ha demostrado que el tratamiento locoregional postoperatorio mejora la supervivencia en mujeres con ganglios linfáticos positivos cuando éstas reciben tratamiento adyuvante con radioterapia difiriendo de lo previamente reportado (19,20,21,22).

ESTUDIOS ACTUALES CON RADIOTERAPIA ADYUVANTE:

Recientemente se han llevado acabo múltiples estudios aleatorizados con un gran número de pacientes tratadas con radioterapia postoperatoria que han demostrado una reducción significativa en las recurrencias locoregionales secundarias al empleo de radioterapia así como han mostrado una disminución sustancial en los eventos sistémicos y en la mortalidad por cáncer de mama. El cambio importante en los resultados de estudios actuales en comparación con aquellos en la década de los setentas y ochentas ha sido la introducción de equipos de megavoltaje y una mejoría en el planeamiento de los campos de radioterapia que ha permitido mejores resultados con menor toxicidad (23).

En la actualidad existen al menos tres estudios aleatorizados que reportan un beneficio en la supervivencia global y periodo libre de enfermedad con la radioterapia post-mastectomía en pacientes con ganglios linfáticos positivos. En dos de estos estudios se incluyeron pacientes premenopáusicas post- mastectomía tratadas con quimioterapia a base de ciclofosfamida, metotrexate, y 5 FU aleatorizadas a recibir o no radioterapia adyuvante a pared torácica y ganglios linfáticos. En el tercer estudio se incluyeron pacientes postmenopáusicas tratadas con tamoxifén que fueron aleatorizadas posteriormente a radioterapia adyuvante contra observación. El seguimiento a largo plazo de estos tres estudios demostró un incremento significativo en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad no solamente en pacientes con más de cuatro ganglios linfáticos positivos sino también en pacientes con uno a tres ganglios linfáticos positivos. De esta forma estos estudios han dado nuevo interés al empleo de la radioterapia adyuvante en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad con involucro nodal limitado (19-22).

ESTUDIO DEL BRITISH COLUMBIA, Ragaz et al, 1997:

Los resultados del estudio del British Columbia a 15 años seguimiento han mostrado una reducción significativa de las recurrencias locorregionales y sistémicas posterior al empleo de radioterapia, con un incremento sustancial y significativo de más el 29% de la mortalidad por cáncer de mama. Resultados actualizados de éste estudio han mostrado no solamente persistencia de este beneficio sino también mejoría significativa de las supervivencia global con una reducción del 30% de la mortalidad global. Asimismo en este estudio se mostró que pacientes con uno a tres ganglios linfáticos también puede ser beneficiadas con resultados similares a los del grupo con cuatro o más ganglios linfáticos (20). Este estudio confirma que existe una reducción significativa de las recurrencias locorregionales y sistémicas y por lo tanto una disminución en la mortalidad global con un beneficio similar en pacientes con 1 a 3 ganglios o más de cuatro ganglios linfáticos, con un nivel de evidencia I.

ESTUDIO DANÉS EN PACIENTES PREMENOPAUSICAS, Overgaard et al, 1997:

Los resultados del estudio danés a diez años de seguimiento han mostrado reducción de las recurrencias locorregionales así como un incremento significativo de la supervivencia en pacientes tratados con radioterapia adyuvante tanto en pacientes con ganglios linfáticos negativos como aquellas con 1 a 3 ganglios o cuatro o más ganglios linfáticos con un nivel de evidencia I a favor de la radioterapia adyuvante en pacientes premenopáusicas, con una reducción de riesgo de recurrencias local y sistémica del 16 y 15% para cuatro o más ganglios y 1 a 3 ganglios respectivamente (19).

ESTUDIO DANÉS EN PACIENTES POST MENOPÁUSICAS, Overgaard et al, 1999:

A diez años seguimiento las pacientes sometidas a radioterapia con receptores hormonales positivos fueron aleatorizadas a tratamiento con tamoxifén y radioterapia vs tamoxifén sin radioterapia, encontrando disminución de las recurrencias a 47% contra el 60% de las pacientes no tratadas con radioterapia. La supervivencia global también mejoró de forma significativa (45% vs. 36%, $p= 0.23$). Este estudio demuestra que las pacientes tratadas con un año de tamoxifén presentan reducción significativa en las recurrencias locorregionales y a distancia cuando se emplea la radioterapia con un nivel de evidencia I (21).

METANALISIS DE ESTUDIOS ALEATORIZADOS USANDO RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:

Whelan et al, publicó recientemente un conjunto de estudios aleatorizados usando radioterapia en conjunto con quimioterapia sistémica adyuvante. Se encontraron 18 estudios de pacientes tanto premenopáusicas, post menopáusicas que habían sido tratadas en su mayoría con mastectomía radical modificada. La radioterapia demostró a una reducción de todo tipo de recurrencias con una reducción del 75% en el riesgo de recurrencias locorregionales (RR= 0.25, IC95%0.19 a 0.34) con una reducción de 31% para recurrencias sistémicas (RR= 0.69, IC95%0.58 a 0.83). La mortalidad también se disminuyó de forma significativa (RR= 0.83, IC95% 0.74 a 0.94).

Este metanálisis confirmó el beneficio de la radioterapia en conjunto con el tratamiento sistémico con un nivel de evidencia I y II en la reducción de las recurrencias y el incremento de la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama a tratadas con quimioterapia (17).

SERIE	RECURRENCIA LOCOREGIONAL		SUPERVIVENCIA GLOBAL	
	QT	QT -RT	QT	QT - RT
DBCG 82b	32%	9%	45%	54%
DBCG 82c	35%	8%	36%	45%
BRITISH COL.	33%	13%	46%	54%
S. Sweden TAM	18%	6%	---	---
Glasgow	25%	1%	57%	61%
ECOG etapa III	24%	15%	47%	46%

En resumen se pueden establecer los siguientes puntos:

1. Existe información con nivel de evidencia I, de que la radioterapia adyuvante mejora el control local en pacientes con grandes linfáticos positivos o enfermedad localmente avanzadas en cáncer de mama. Nivel de evidencia: A.
2. Existe información de que la radioterapia post-mastectomía mejora el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cuatro o más ganglios linfáticos positivos. Nivel evidencia: A.
3. Estudios con nivel evidencia II, reportan que la radioterapia adyuvante mejora el periodo libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con uno a tres grandes linfáticos. Nivel evidencia: B.

FACTORES ASOCIADOS CON INCREMENTO EN LA RECURRENCIA LOCAL EN CÁNCER DE MAMA:

Tamaño tumoral mayor a cinco centímetros

Presencia de cuatro o más ganglios linfáticos positivos

(24,25,26)

La presencia de de cuatro o más ganglios linfáticos positivos es el principal factor biológico pronóstico en el cáncer de mama operable y es este mismo el que ubica a la pacientes es el grupo de alto riesgo (27).

Grupos de riesgo de acuerdo al número de ganglios linfáticos y riesgo de recurrencia:

Las pacientes se con un a tres ganglios linfáticos positivos en riesgo caída local a cinco años menor al 10% en tanto que a 10 años este grupo de pacientes recaerán hasta en un 25% (29).

Las mujeres con cuatro a nueve ganglios linfáticos positivos recaerán en un 25% y 35% a 5 y 10 años respectivamente (28).

En el tercer grupo de pacientes con más de 10 ganglios positivos las recurrencias locales se incrementan hasta un 30 y 55% a cinco y diez años después de tratamiento (29).

NUMERO DE GL+	RECAIDA LOCAL A 5 AÑOS	RECAIDA LOCAL A 10 AÑOS
1 a 3	< 10%	25%
4 a 9	20 a 30%	35%
> 10	>30%	55%

Período libre de enfermedad y supervivencia según número de ganglios linfáticos:

Las pacientes en las que se encuentran de 1 a tres ganglios linfáticos tendrán a siete años un período libre de enfermedad del 74% con una supervivencia en este mismo tiempo de 76%. Aquellas con cuatro nueve ganglios tendrán un período libre enfermedad de 52% con una supervivencia del 61% a siete años. Las mujeres con más de 10 ganglios linfáticos corresponden al grupo con pronóstico y menor período libre de enfermedad y supervivencia siendo estas del 22 y 34% respectivamente (30).

CUATRO O MÁS GANGLIOS LINFÁTICOS POSITIVOS:

Las pacientes con cuatro o más grandes linfáticos positivos corresponden al N2 patológico según la AJCC en el 2003.

El grupo con cuatro nueve ganglios linfáticos se ubica como N2a (30).

El identificar más de 4 ganglios linfáticos determina un mayor riesgo de recurrencias y menor supervivencia por lo que será indicativo de radioterapia post-operatoria (25,26).

UNO A TRES GANGLIOS: CONTROVERTIDO

A pesar de que la presencia de un tres ganglios positivos no es una indicación absoluta radioterapia postoperatoria existen estudios que apoyan el empleo de radioterapia adyuvante. Se conoce que el control local sin radioterapia es el 70% mientras que con el empleo de la radioterapia este incrementa al 93%. Asimismo el período libre enfermedad con y sin radioterapia es el 39 y 54% respectivamente mientras que en para la supervivencia esos porcentajes van de 54% incrementando al 62% con el uso de radioterapia adyuvante. De acuerdo al anterior la mejoría en la supervivencia período libre enfermedad, y el control local deberían hacer considerar a la radioterapia postoperatoria como un tratamiento de elección (31).

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA:

INDICACIONES:

1. Cuatro o más ganglios linfáticos positivos
2. Tamaño mayor de cinco centímetros (25,26).

GUIAS PARA EL USO DE LA RADIOTERAPIA ADYUVANTE:

- Se debe irradiar pared torácica y regiones de drenaje linfático de mama.
- La irradiación a ganglios de la cadena mamaria interna es controvertida.
- No se recomienda la irradiación a toda la axila de forma rutinaria.
- La dosis total oscila entre 45 y 50Gy .
- El fraccionamiento corresponde de 1.8 a 2 Gy por sesión.

(25,26).

No existe un consenso acerca de la sobreimpresión.

Esta se indica en casos específicos como la infiltración a linfáticos dérmicos, lecho quirúrgico cercano, e infiltración a tejido graso axilar (25,26).

QUIMIORRADIOTERAPIA:

La radioterapia es una alternativa en el tratamiento oncológico altamente efectiva y de amplio empleo. Sin embargo una desventaja de ésta es el riesgo de presentar fallas a distancia y locales (32).

Durante el estudio de la farmacología y su interacción con otras terapéuticas, desde muchos años atrás se ha buscado combinar los fármacos con la radioterapia. Actualmente la quimioterapia ha adquirido un nuevo papel muy importante al introducirse su empleo de forma concomitante con la radioterapia. Esto ha dado lugar a la quimiorradioterapia como una alternativa de tratamiento oncológico que cada vez tiene un uso más difundido en múltiples tipos de neoplasias. Éste tratamiento combinado ha permitido mejorar el control local así como disminuir las metástasis a distancia, y ante todo potenciar el efecto terapéutico sin incrementar la toxicidad, lo cual se traduce en un efecto aditivo de la combinación de ambos tratamientos (33).

La combinación de la quimioterapia con la radioterapia se emplea en la actualidad en el tratamiento definitivo y adyuvante de la mayoría de los pacientes oncológicos. Estudios aleatorizados han mostrado que la combinación de ambos tratamientos en pacientes con cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello, pulmón, esófago, estómago, páncreas y recto. La quimiorradioterapia concomitante además, es ahora tratamiento estándar en el tratamiento de canal anal y se emplea de forma secuencial en cáncer de mama (32).

La quimioterapia actúa como un radiosensibilizador activo al incrementar el efecto citotóxico de la radioterapia en células expuestas previamente a la quimioterapia. Sin embargo, a pesar de su éxito en la aplicación clínica, los mecanismos por los que los agentes de quimioterapia producen radiosensibilización no se conocen con detalle (32,33).

Las bases de tratamiento con quimiorradioterapia incluyen:

1. Prevenir la aparición de clones resistentes.
2. Cooperación espacial.
3. Incrementar la respuesta tumoral.
4. Inhibir la repoblación celular.

(33,34)

Existen múltiples agentes radiosensibilizantes empleados.

Entre estos encontramos al 5 fluoruracilo, cisplatino, mitomicina C, hidroxiurea, paclitaxel, camptotecinas, gemcitabina, carboplatino, entre otros.

5 - FU:

El 5 fluorouracilo, es un agente antineoplásico, ampliamente usado junto con la radioterapia. Ha tenido empleo en tumores de cabeza y cuello, esófago, estómago, páncreas, recto, canal anal y cérvix entre otros.

El 5FU actúa tanto por daño directo al DNA a través de la inhibición de la timidilato sintetasa, como por daño al RNA mediante la incorporación a los 3 tipos de RNA. Su mecanismo radiosensibilizante no es conocido con precisión sin embargo gran parte de la evidencia reportada sugiere que resulta de la inhibición de la Timidilato Sintetasa. El 5FU además, favorece la destrucción de células en fase S que son relativamente radiorresistentes (32,33,34).

Debido al mecanismo de inhibición de la timidilato sintetasa y la corta vida media de los metabolitos intracelulares fosforilados, se ha descrito su mayor utilidad al aplicarse antes que la radioterapia, entre cinco minutos y ocho horas, o bien de forma continua durante la administración de la radioterapia.

MITOMICINA C:

Este agente antineoplásico se ha empleado por su efecto tóxico sobre células hipóxicas ya que es bien sabido que la hipoxia genera mayor radiorresistencia.

Esta droga tiene mayor beneficio cuando se aplica de 15 minutos a 24 horas antes de la radiación. Se conoce su uso como radiosensibilizante en cáncer de canal anal y cabeza y cuello (33).

QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN CANCER DE MAMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA:

En el Instituto Nacional de Cancerología el departamento de mama de Oncología Médica ha ensayado la quimiorradioterapia en múltiples contextos. Como tratamiento neoadyuvante se presentó su experiencia en el congreso del ASCO en mayo del 2003.

En 74 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que habían fallado al tratamiento con antraciclicos se ensayó la quimiorradioterapia preoperatoria. En este estudio se emplearon como drogas citotóxicas al 5FU 500 mg y la Mitomicina C 5 mg así como dexametasona 16 mg de forma semanal durante el tiempo que las pacientes recibirían la radioterapia (58Gy).

En este ensayo se encontraron respuestas completas del 18% con respuestas parciales del 82%, de estas últimas un 18% tuvieron un residual microscópico. El control local obtenido fue del 89% (35).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si las recurrencias locales en cáncer de mama, se reducen al 10% con el empleo de la radioterapia adyuvante, ¿ La quimiorradioterapia concomitante adyuvante disminuirá las recurrencias locorregionales a menos del 10%?

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

Identificar si la radioterapia más quimioterapia como radiosensibilizador, mejora el control local que se obtiene con la Radioterapia como único tratamiento en las pacientes con cáncer de mama con 4 a 9 ganglios linfáticos con metástasis.

OBJETIVO SECUNDARIO:

Identificar si la radioterapia más quimioterapia como radiosensibilizador, disminuye la presencia de enfermedad a distancia en las pacientes con cáncer de mama con 4 a 9 ganglios linfáticos con metástasis.

PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado

POBLACION: Las pacientes elegibles, fueron todas aquellas mujeres con cáncer de mama tratadas o no con quimioterapia neoadyuvante, en las que el reporte histopatológico de la disección axilar incluyera 4 a 9 ganglios linfáticos metastáticos, siempre y cuando no existiera evidencia de enfermedad metastásica determinada por el exámen físico, estudios bioquímicos como marcadores tumorales, radiografía de tórax, gamagrama óseo y ultrasonido hepático. Se excluyeron los casos que hubieran recibido radioterapia previamente.

ALEATORIZACION: Las pacientes fueron aleatorizadas por un sistema de VOLADO. No se realizó estratificación de acuerdo a factores de riesgo antes de la aleatorización.

Las pacientes fueron reclutadas desde Enero de 1996 hasta Enero del 2001. Después de la cirugía las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante a base de antracíclicos y al término de ésta fueron aleatorizadas a uno de los siguientes grupos:

BRAZO 1: Radioterapia sola

BRAZO 2: Radioterapia + quimioterapia concomitante a base de 5 Fluorouracilo 500mg + Mitomicina C 5mg+ dexametasona 16mg, aplicadas semanalmente durante el tiempo completo de duración de la radioterapia.

Las pacientes que por su estado postmenopáusico o presencia de receptores hormonales positivos fueran candidatas a hormonoterapia, recibieron tamoxifén 20mg/día.

Este estudio presenta los resultados de ambos grupos.

Cirugía y análisis histopatológico:

El tratamiento quirúrgico primario fue a base de mastectomía radical. Se permitieron cirugías conservadoras cuando las pacientes no presentaran alguna de éstas contraindicaciones: enfermedad multicéntrica, histología lobulillar, componente comedo y SBR alto, tratamiento con radioterapia previa, ni aquellas pacientes jóvenes (menores de 35 años).

La disección axilar incluyó los niveles I y II en todos los casos con una mediana de ganglios linfáticos disecados de 17 para el grupo de forma completa.

El análisis histopatológico se realizó de acuerdo a lo establecido por la Organización Mundial de la Salud y la clasificación de Scar Bloom Richardson. El patólogo reportó el tipo histológico, SBR, número de ganglios linfáticos encontrados, el número de estos con metástasis, el tamaño tumoral, la presencia de permeación linfovascular, el estado de los bordes y lecho quirúrgico y en algunos casos los receptores hormonales.

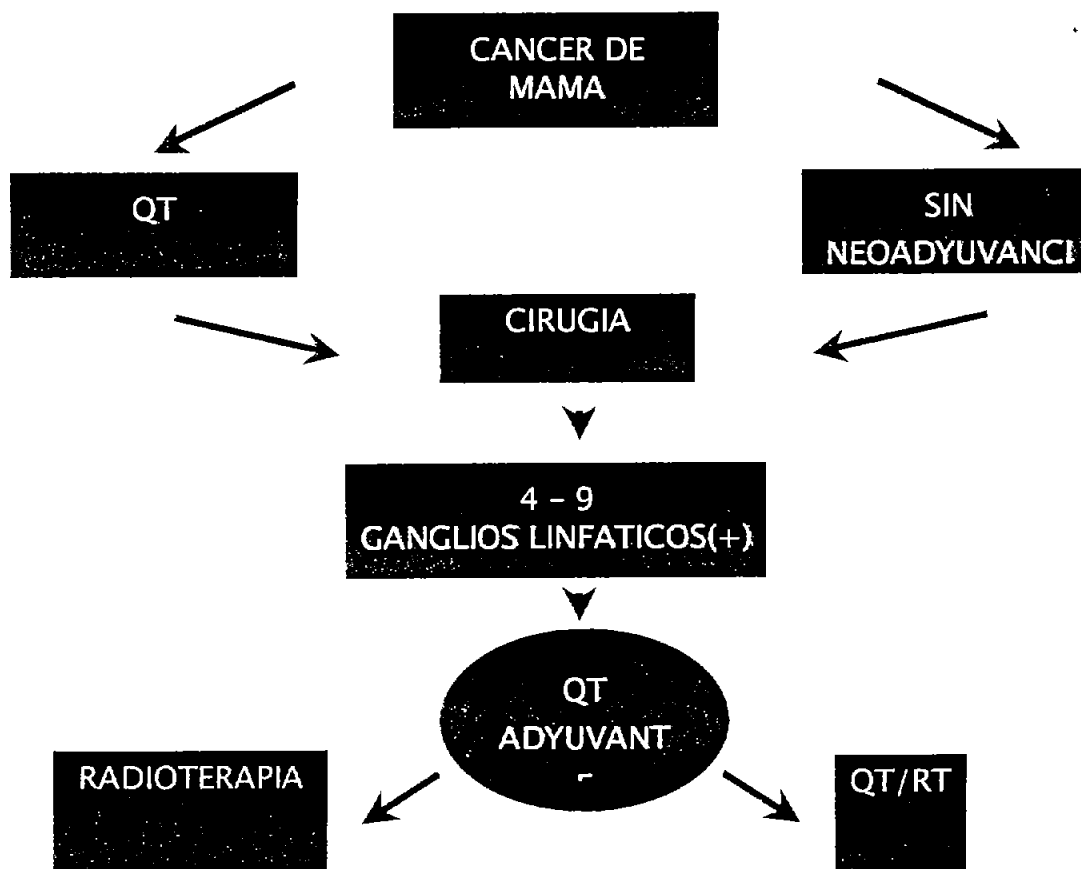


FIG. 1 . Algoritmo de tratamiento

Radioterapia:

La radioterapia se otorgó a la pared torácica en conjunto con la cicatriz quirúrgica mediante campos tangenciales interno y externo, las áreas de drenaje linfático de la mama se trataron con campo axilar-supraclavicular. La irradiación a la cadena mamaria interna se realizó cuando existía tumor localizado en intercuadrantes internos mayor de 2cm. Las pacientes se trataron en unidades de Co-60 o en acelerador lineal con haz de rayos X. La dosis administrada tuvo una mediana de 50 Gy con intervalo entre 45-60 Gy, el fraccionamiento fue de 1.8 a 2 Gy por sesión para un período total de 5 - 6 semanas.

Quimioterapia neoadyuvante y adyuvante:

Se aplicaron esquemas a base de antracíclicos con las siguientes combinaciones:

FAC: 5 Fluorouracilo (500 mg por metro cuadrado de superficie corporal), Adriamicina (50 mg por metro cuadrado de superficie corporal), Ciclofosfamida (500 mg por metro cuadrado de superficie corporal), intravenosos cada 3 semanas.

AC: Adriamicina (60 mg por metro cuadrado de superficie corporal), Ciclofosfamida (600 mg por metro cuadrado de superficie corporal), intravenosos cada 3 semanas.

CISCA: Cisplatino (100 mg por metro cuadrado de superficie corporal), Adriamicina (50 mg por metro cuadrado de superficie corporal), Ciclofosfamida (500 mg por metro cuadrado de superficie corporal), intravenosos cada 3 semanas.

Seguimiento:

Las pacientes fueron seguidas a intervalos regulares por más de 2 años como mínimo, con examen físico, radiografía de tórax, ultrasonido hepático y gammagrama óseo, así como marcadores tumorales como el Ca 15.3 y antígeno carcinoembrionario.

VARIABLES ANALIZADAS

En cada paciente se analizaron las siguientes variables:

- Edad, etapa química, lado afectado, quimioterapia neoadyuvante, tipo de cirugía, quimioterapia adyuvante, uso de tamoxifén.

En la pieza quirúrgica se analizaron:

- El tipo histológico, permeación linfovascular, componente comedo, ganglios linfáticos disecados, ganglios linfáticos con metástasis, ruptura capsular, bordes y lecho quirúrgico, receptores hormonales.

De la radioterapia se analizaron:

- Dosis, fraccionamiento, protracción, tipo de energía, campos, hemoglobina pre y post tratamiento y toxicidad.

Asimismo en aquellos pacientes tratados con quimiorradioterapia se analizó el número de aplicaciones, la toxicidad hematológica, gastrointestinal, en piel y mucosas, y la toxicidad pulmonar.

VARIABLES DEPENDIENTES:

RECAÍDAS LOCALES: aparición del tumor en pared torácica como lateral, cicatriz quirúrgica, ganglios supraclaviculares, infraclaviculares, axilares, interpectorales y de la mamaria interna, así como tejidos blandos del axila.

RECAÍDAS A DISTANCIA: fuera del área locorregional.

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD

Para la evaluación de la toxicidad se emplearon los criterios de la OMS.

- Toxicidad hematológica en la que se analizó la hemoglobina, leucocitos, de neutrófilos, linfocitos y plaquetas.
- Toxicidad en piel y mucosas
- Toxicidad gastrointestinal.

La neumonitis se evaluó desde el punto de vista clínico cuando se encontró la presencia de tos crónica, fiebre, disnea e infiltrados inespecíficos en la radiografía de tórax.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis estadístico con el programa de cómputo SPSS 10, así como se empleo el método de Hochberg para comparar dos tratamientos. La significancia estadística fue acordada como una $p = 0.05$ con un intervalo de confianza al 95%

Se realizaron curvas de supervivencia y período libre de enfermedad por el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

De enero de 1996 a enero del 2001 en total se estudiaron a 59 pacientes, 27 pacientes en el grupo de radioterapia sola y 32 pacientes en el grupo de quimiorradioterapia

La mediana de edad para el grupo de radioterapia fue de 46 años, con un intervalo de 38 a 75 años. Para el grupo de quimiorradioterapia la mediana de edad fue de 47 años, desde 29 hasta 70 años.

Nueve pacientes se encontraron en etapa clínica IIa en el grupo de radioterapia y diez en el grupo de quimiorradioterapia. Tres pacientes y siete pacientes en etapa clínica IIb respectivamente así como cinco pacientes en el grupo de radioterapia en etapa clínica IIIa y nueve en el de quimiorradioterapia. Solamente tres pacientes se encontraron en etapa clínica IIIb, dos en el grupo radioterapia y una en el de quimiorradioterapia. Ocho pacientes tratadas con radioterapia y 5 de quimiorradioterapia no pudieron ser clasificables por haber recibido un tratamiento previamente.

Del total de grupo 12 pacientes tratadas con radioterapia (44%) y 16 pacientes (50%) del grupo de quimiorradioterapia recibieron quimioterapia neoadyuvante basada en antracíclicos. El esquema FAC se empleo en el 66% de las pacientes de radioterapia y 69% de las pacientes de quimiorradioterapia. Las pacientes recibieron Adriamicina y ciclofosfamida en el 17 y 25% de las pacientes de radioterapia y de quimiorradioterapia respectivamente. El esquema a base de cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida se usó en el 17 y 13% de las pacientes de radioterapia y quimiorradioterapia.

En relación al tipo de cirugía se encontraron los siguientes resultados:

1. Cirugía Halsted en cuatro pacientes de radioterapia y seis de quimiorradioterapia
2. Cirugía Patey en diecinueve y veinticuatro pacientes de radioterapia y quimiorradioterapia respectivamente
3. Cirugía Madden solamente en una paciente de radioterapia
4. Cirugía conservadora en tres pacientes dos de radioterapia y una de grupo de quimiorradioterapia
5. Dos pacientes no fueron etapificables por haber sido operadas fuera del instituto.

El reporte del tipo histológico incluyó a tres pacientes con histología de carcinoma lobulillar en dos pacientes del grupo de radioterapia y una de grupo de quimiorradioterapia. El resto de las pacientes tuvieron reporte de carcinoma canalicular.

	RADIOTERAPIA	QT/RT
Número de pacientes: 59	27	32
Mediana de Edad: años (intervalo)	46 (38 a 75)	47 (29 a 70)
Etapa Clínica		
II A	9	10
II B	3	7
IIIA	5	9
IIIB	2	1
N C	8	5
Histología		
Canalicular infiltrante	25	31
Lobulillar infiltrante	2	1
Quimioterapia neoadyuvante	12 (44%)	16 (50%)

En la disección axilar se encontró una mediana de 17 ganglios disecados. La mediana de ganglios en el grupo de radioterapia fue del 18 contra 16.5 en el grupo de quimiorradioterapia. Ninguna paciente se reportó con menos de cinco ganglios disecados y solamente el 15 y el 21% de las pacientes en radioterapia y quimiorradioterapia se encontraron con una disección axilar con seis a nueve ganglios linfáticos.

Todas las pacientes que ingresaron a este estudio debían tener de entre 4 y nueve ganglios linfáticos positivos.

La diferencia entre el número de ganglios linfáticos con metástasis en el grupo de radioterapia y quimiorradioterapia no fue estadísticamente significativa encontrándose una mediana de ganglios con metástasis de cinco en las pacientes del grupo de radioterapia sola contra una mediana de seis ganglios linfáticos positivos en las pacientes del grupo de quimiorradioterapia. ($p = 0.18$).

La permeación vascular y linfática se encontró más frecuentemente en el grupo de quimiorradioterapia hasta en veintidos de las pacientes comparada con nueve de ellas en el grupo de radioterapia sola. La diferencia entre esos dos grupos no fue estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.86$.

En la escala de SBR 77.7% de las pacientes de radioterapia y 63.7% de las pacientes de quimiorradioterapia se encontraron con un SBR alto.

El estado de los receptores hormonales sólo se reportó en cinco pacientes del grupo de radioterapia todos ellos positivos. En tanto que en el grupo de quimiorradioterapia se reportaron sólo receptores hormonales en seis pacientes tres de ellas con receptores hormonales positivos y las restantes con receptores negativos.

Para la quimioterapia adyuvante se encontró que la mayoría de las pacientes fueron tratadas con FAC 59 y 49 por ciento de las pacientes de radioterapia y

quimiorradioterapia, siendo seguidas por el esquema de ADR/CFA en 22 y nueve por ciento de los casos así como con el esquema de CISCA en 15 y 21% de los casos de radioterapia y quimiorradioterapia respectivamente. Una paciente del grupo de de quimiorradioterapia (3%) recibió tratamiento a base de adriamicina y navelbine.

El número de ciclos recibidos de quimioterapia adyuvante fue de 4 con un intervalo de dos a seis ciclos para ambos grupos

CARACTERÍSTICAS DE LA RADIOTERAPIA:

La dosis administrada para ambos grupos fue de 50 Gy (45 a 60). Se empleó energía con cobalto 60 en el 57% y 45% de las pacientes así como con 6MV en 18.5 y 27% y 8MV en 26 y 24% de las pacientes de radioterapia y quimiorradioterapia respectivamente.

	RT	QT/RT
Dosis	50 Gy (45-60)	50 Gy (45 - 60)
Campos	4	4
Fracciones	200 (67%) 180 (22%) Hipofrac. (4%)	200 (70%) 180 (30%) ---
Tipo de energía	Co- 60: 57% 6 MV: 18.5% 8MV: 26%	Co 60: 45% 6MV: 27% 8MV: 24%

En ambos grupos se evaluó el estado de la hemoglobina pre y post radioterapia. La mediana de hemoglobina del grupo de radioterapia fue de 12.8 g/dl con intervalo de 9.7 a 15 y en el grupo de quimiorradioterapia la mediana fue de 12.2 g/dl con una mínima de 9.7 y una máxima de 15.4. La hemoglobina post radioterapia tuvo una mediana de 13.4 y 11.9 g/dl para pacientes tratadas con radioterapia y quimiorradioterapia sin diferencias significativas en ninguno de los dos grupos para esta variable.

También se determinó el tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la radioterapia/quimiorradioterapia. La mediana fue de 4.5 y 5.1 meses para radioterapia y quimiorradioterapia respectivamente. Seis pacientes en ambos grupos iniciaron la radioterapia más allá de los primeros seis meses después de la cirugía. En estos casos una paciente para cada grupo presentó recurrencias, una de ellas de forma sistémica correspondiente a la paciente tratada con radioterapia sola y una paciente con recurrencia local y sistémica que correspondía al grupo de quimiorradioterapia.

La secuencia entre la quimioterapia y el inicio de la radioterapia de acuerdo al protocolo se cumplió en más del 90% de los casos con 3 pacientes que iniciaron con QT/RT antes de la QT sistémica y 1 que inició con RT sola por haberse encontrado lecho positivo.

HORMONOTERAPIA:

El tratamiento a base de tamoxifén se indicó de acuerdo al protocolo en pacientes post menopáusicas y con receptores hormonales positivos de tal forma que el 41% y 54% de las pacientes de radioterapia y quimiorradioterapia recibieron este tipo de tratamiento.

QUIMIORRADIOTERAPIA:

A este grupo ingresaron 32 pacientes. El esquema con 5 FU, MMC y dexametasona se aplicó en cinco ocasiones en promedio durante el transcurso de la radioterapia.

La toxicidad hematológica se encontró en el 12. 5% las pacientes como neutro premian grado 3 sin documentarse ningún caso con neutropenia grado 4. Se encontró trombocitopenia grado 3 en el 12. 5 por ciento de los casos y nuevamente no se encontraron casos con toxicidad grado 4.

La radioepitelitis se encontró en ambos grupos predominantemente grado 1 y 2 en dieciseis y diecinueve de las pacientes de radioterapia y de quimiorradioterapia. La radioepitelitis grado 3 se encontró en un caso para ambos grupos y no se encontró radioepitelitis grado 4.

La toxicidad pulmonar se evaluó tanto de forma clínica como con pruebas de función respiratoria. En ningún caso se lo comentó neumonitis clínica y solamente tres pacientes presentaron alteracion en las pruebas de función respiratoria: una paciente con restricción leve en el grupo de radioterapia y una en el de quimiorradioterapia, así como un caso con restricción severa en las pacientes tratadas con quimiorradioterapia.

	NEUTROPENIA		TROMBOCITOPENIA		RADIOEPIELITIS		NEUMONITIS
	G3	G4	G3	G4	G3	G4	
RADIOTERAPIA	0	0	0	0	1	4	1 RESTRICCIÓN LEVE
QT/RT	4	0	4	0	1	4	1 R. LEVE 1 R. SEVERA

SEGUIMIENTO:

La mediana de seguimiento para ambos grupos fue de 51 meses:

RADIOTERAPIA: 50 meses (7.2 a 88.9)
QUIMIORRADIOTERAPIA: 52 meses (8.4 - 84.5)

RECURRENCIAS:

Se identificaron recurrencias separándolas según su presentación local, sistémica o en ambos sitios.

De estas recurrencias locales en total correspondieron al 5% de ambos grupos (3 casos), una (4%) correspondió al grupo de radioterapia mientras que las restantes fueron del grupo de quimiorradioterapia (6%). La recurrencia local documentada en el grupo radioterapia se presentó a los seis meses de tratamiento en tanto que en la recurrencia local como primer sitio en el grupo de quimiorradioterapia se verificó a los diecinueve meses de la cirugía. El segundo paciente del grupo de quimiorradioterapia con recurrencia local, esta se encontró a 45 meses de la cirugía y cinco meses después de haberse documentado una recurrencia sistémica.

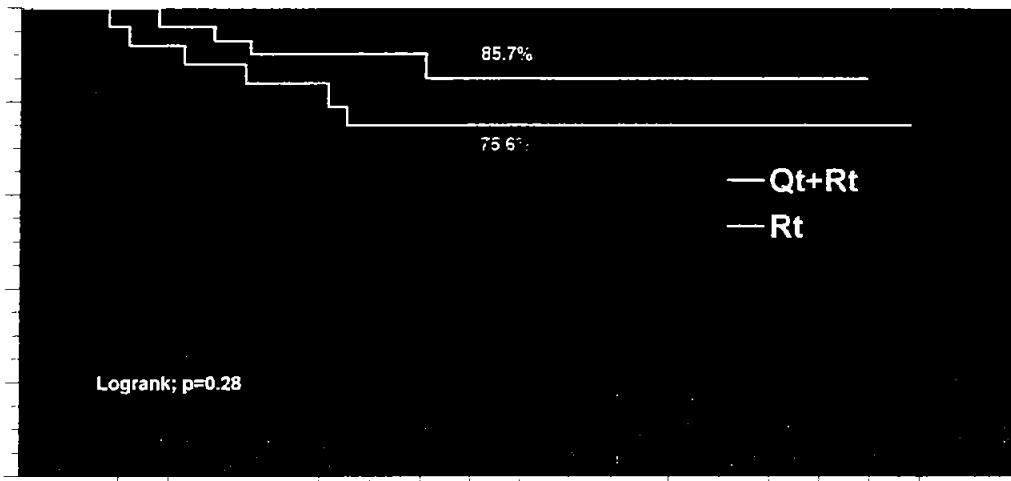
De las recurrencias sistémicas que se encontraron el 17% del global de la población (10 casos), seis pacientes (22.2%) de radioterapia y cuatro pacientes (12.5%) de quimiorradioterapia presentaron metástasis a alguno de los siguientes sitios: pulmón (2), hígado y pulmón (3), pulmón y partes blandas (1), hígado, hueso y pulmón (2), únicamente hueso(1) y sistema nervioso central (1).

El periodo libre de enfermedad fue de 22.2 meses (11 - 33) en el primer grupo y de 24.5 (19 - 40) en el de quimiorradioterapia.

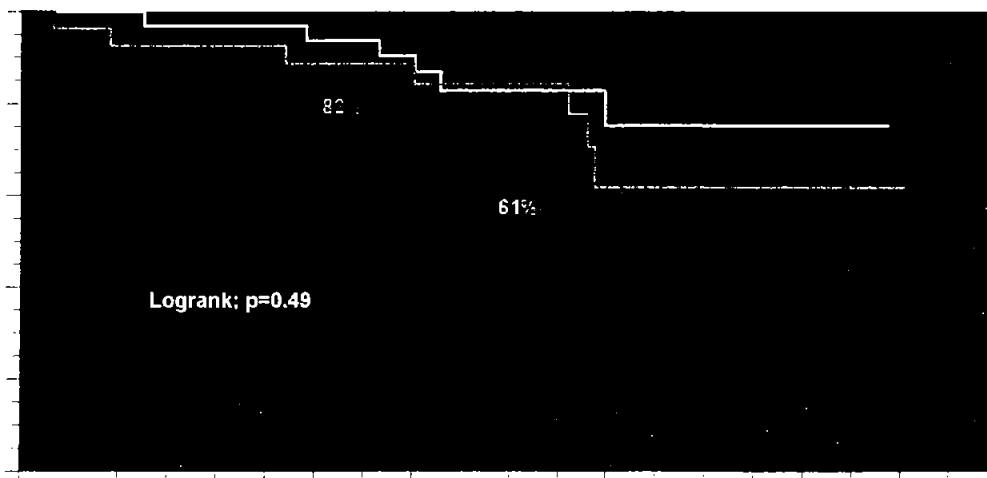
	RADIOTERAPIA	QT/RT
Recurrencias locales como primer sitio	1 (4%)	1 (3%)
Recurrencias locales posterior a enfermedad sistémica	0	1 (3%)
Recurrencias a distancia	6 (22.2%)	4 (12.5%)

SUPERVIVENCIA:

Supervivencia libre de enfermedad: el 85.7% de los pacientes del grupo de quimiorradioterapia no presentaron evidencia de enfermedad a 60 meses de seguimiento en tanto que en el 75.6% de los casos tratados con radioterapia estuvieron libres de enfermedad a cinco años. En el análisis estadístico no se encontró diferencia significativa ($p = 0.28$). Ver gráfica.



Supervivencia global: la supervivencia a cinco años en el grupo de quimiorradioterapia fue del 82% y en la grupo de radioterapia esta fue de 61%. No existió diferencia significativa para ambos grupos con una $p = 0.49$. Ver gráfica.



RT — QT/RT

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN

A pesar de que la quimiorradioterapia ha demostrado un mayor beneficio en comparación a la radioterapia sola en múltiples tipos de tumores, existe poca información acerca de la modalidad combinada en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. No encontramos en la literatura estudios que hubieran empleado radioterapia más quimioterapia como radiosensibilización postoperatoria en pacientes con cáncer de mama con alto riesgo de recaída por presentar 4 a 9 ganglios linfáticos con metástasis.

Nuestro estudio presenta resultados preliminares en un grupo de pacientes seguidas por más de 51 meses con una muestra pequeña que no permitió mostrar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo se resalta el valor clínico de la disminución de metástasis a distancia con el empleo de la quimiorradioterapia y un incremento discreto en la supervivencia libre de enfermedad y global.

En los resultados encontrados, el control local fue similar en ambos grupos con un porcentaje de recurrencias del 4% con radioterapia sola y 6% en quimiorradioterapia sin diferencia estadísticamente significativa. Comparativamente en el estudio del British Columbia por Ragaz, en el subgrupo con más de 4 ganglios linfáticos positivos (35% de la población) las recurrencias a 150 meses de seguimiento fueron del 13% con el empleo de radioterapia adyuvante, Overgaard por su parte en el Danish BCG 82b en las pacientes con más de 3 ganglios linfáticos a 114 meses de seguimiento reportó 14% de recurrencias locales con RT adyuvante y por último el Dana Farber Institute estudiando pacientes de alto riesgo por tener más de 4 ganglios linfáticos con enfermedad reportó recurrencias locales de 6% con radioterapia post operatoria a 45 meses de seguimiento. En ninguno de los grupos referidos se contó con un grupo tratado con quimiorradioterapia con dosis de radiosensibilización similar a nuestro estudio por lo que ésta comparación solo nos permite demostrar que los resultados en nuestro brazo control son similares a lo reportado en la literatura en relación al control locoregional.

	GL +	SEGUIMIENTO	RECURRENCIA RT	REC. QT/RT
British Columbia	>4GL (35%)	150m	13%	--
Danish BCG 82b	>3	114m	14%	---
Danish BCG 82c	>3	119m	11%	--
DFCI -AC	>4	45m	6%	--
INCan	4 - 9	51m	4%	6%

En cuanto a las recurrencias a distancia fue notoria la mayor incidencia de metástasis a distancia sin el empleo de quimioterapia concomitante con radioterapia encontrando el 22% de casos con metástasis en el brazo de radioterapia sola vs 12.5% en el grupo de quimiorradioterapia. De acuerdo a la comparación realizada en el párrafo anterior en relación a grandes estudios que han empleado radioterapia adyuvante encontramos que el estudio del British Columbia contó con recurrencias a distancia del 45%, el Danish Breast Cancer Cooperative Group reportó hasta un 46% de éstas y el Dana Farber Cancer Institute a 45 meses hasta un 51% de metástasis. Nuevamente los resultados comparativamente con el brazo control de radioterapia sola son similares a los de la literatura considerando el tiempo de seguimiento de los estudios más grandes y menores a los del estudio del Dana Farber. De igual forma no existió un grupo similar a nuestro tratamiento experimental para comparar los resultados, sin embargo resulta evidente el menor número de metástasis en nuestro brazo de quimiorradioterapia del 12.5% a 51 meses.

	GL +	SEGUIMIENTO	RECURRENCIA RT	REC. QT/RT
British Columbia	>4GL (35%)	150m	45%	--
Danish BCG 82b	>3	114m	46%	--
DFCI -AC	>4	45m	51%	--
INCan	4 - 9	51m	22%	12.5%

Al comentar el período libre de enfermedad los estudios reportados aportan datos con seguimientos de más de 84 meses lo que dificulta la comparación, pero considerando nuestro brazo control, la quimiorradioterapia mostró un mayor período libre de enfermedad con una diferencia de más del 10%.

	GL +	SEGUIMIENTO (meses)	PLE RT PO	PLE QT/RT
Frye, Hortobagyi	4-10	120	23%	--
Valero	4-9	84	40%	---
INCAN, 2003	4-9	51	75.6%	85.7%

En el análisis de supervivencia global la diferencia fue también a favor del grupo de quimiorradioterapia del 21%, sin resultar estadísticamente significativa en virtud de lo mostrado en las curvas de supervivencia que permanecieron prácticamente paralelas en ambos grupos encontrando ésta separación, al corte de los 58 meses proyectados de seguimiento.

	SEGUIMIENTO (meses)	SV GLOBAL RT PO	SV GLOBAL QT/RT PO
Frye, Hortobagyi	120	32%	---
VALERO	84	44%	---
SEER (T2 / 4-9GL))	120	47-73%	---
INCAN	51	61%	82%

El empleo de ésta modalidad combinada debe seguirse ensayando al encontrar un perfil prometedor de mejores respuestas y supervivencia libre de enfermedad y global en vista de la escasa toxicidad hematológica, cutánea y pulmonar encontrada que hacen seguro éste tratamiento. Consideramos que un mayor seguimiento en éste grupo de pacientes mostrará resultados más claros que apoyen el uso de la quimiorradioterapia como radiosensibilización en pacientes de alto riesgo con cáncer de mama.

Por último, en la actualidad con la aportación de nuevas drogas con mayor actividad en ésta neoplasia, las posibilidades de mejores respuestas incrementan y podrán brindar mayor beneficio a las pacientes con cáncer de mama por lo que se deberán ensayar en conjunto con la radioterapia en éste grupo de pacientes de alto riesgo.

CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos no permiten demostrar que exista mayor beneficio con el empleo de la quimiorradioterapia concomitante sobre la radioterapia sola en el control local en las pacientes estudiadas.
2. Existe tendencia a encontrar disminución de las recurrencias a distancia con el empleo de quimiorradioterapia concomitante (estadísticamente no significativa).
3. La quimiorradioterapia concomitante presenta una toxicidad manejable con escasa repercusión clínica.
4. Consideramos que para demostrar una diferencia estadísticamente significativa, se debe ampliar el tamaño de muestra así como el seguimiento del grupo de pacientes, así mismo el empleo de nuevas drogas citotóxicas podría incrementar el beneficio del tratamiento combinado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias, 2000.
2. Haskell C. Cancer Treatment, 5ª ed, WB Saunders, 2001.
3. J Clin Oncol 18, 2000: 1220-1229.
4. Bland KI; Copeland CM. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. WB Saunders, 1991.
5. Spratt JS. Locally recurrent cancer after radical mastectomy. Cancer 1967, 20: 1051-1053.
6. Haagensen. The surgical treatment of mammary carcinoma. In: Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
7. Katz A, Strom EA, Bucholz TA et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicine based chemotherapy: implications for post operative radiotherapy.
8. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattson A et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. J Clin Oncol 1995, 13: 2869-2878.
9. Hellman S. Stopping metastasis and their source. N Engl J Med 1997, 337: 996-997.
10. Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without radiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2000; 18: 2817-2827.

-
11. Mc Cormick B, Mendenhall NP, Shank BM, et al. Local regional recurrence and salvage surgery. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology 2000, 215 (suppl): 1181-1192.
 12. Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, et al. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. Cochrane Data base Syst rev 2001, 4: CD 002195.
 13. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin oncol 1994, 40: 365-375.
 14. Nabholz JM, Aapro M. Breast Cancer Management, 2a ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
 15. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. N Engl J Med 1995; 333 (22): 1444-1455.
 16. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early breast Cancer Trialist Collaborative Group. Lancet 2000; 355 (9217): 1757-1770.
 17. Whelan TJ, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta analysis. J Clin Oncol 2000; 18 (6): 1220-1229.
 18. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattson A et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. J Clin Oncol 1995, 13: 2869-2878.
 19. Overgard M, et al. Postoperative radiotherapy in high risk menopausal women with breast cancer who received adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial. N Engl J Med 1997; 337 (14): 949-955).

-
20. Ragaz J, et al. Adjuvant Radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337 (14): 956-962.
 21. Overgaard M et al. Postoperative radiotherapy in high risk post menopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999, 353 (9165): 1641-1648.
 22. Marks LB et al. Post mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. *Cancer and Leukemia Group B. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (5): 1021-1026.
 23. Ragaz J, Spinelli JJ, Coldman AL. Breast Cancer survival advantage with radiotherapy. *Lancet* 2000; 356 (9237): 1270; disc. 1271.
 24. Timothy SK, Teng S, Stoller AJ, et al. Postmastectomy Radiation in patients with four or more positive nodes. *Am Surg* 2002 Jun; 68 (6): 539-44.
 25. Rechts A, Edge SB. Evidence – based indications for post mastectomy irradiation. *Surg Clin North Am.* 2003 Aug; 83 (4): 995-1013.
 26. Recht A, Edge SB, Lawrence J, et al. Post mastectomy Radiotherapy: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*;19: 1539-1569.
 27. *Ann Oncol*, 2002; 13: 37 abstr 132P.
 28. Fowble B. Post mastectomy radiation: then and now. *Oncology*, 1997 Feb; 11: 213-34.
 29. *Acta Oncol*, 2000; 39 (3): 295-305.

-
30. AJCC, Staging Manual Book 6th Edition 2002
 31. N Eng J Med 1997; 337: 949-55.
 32. Lawrence TS. Seminars in Radiation Oncology, 2003; 13: 13-21.
 33. Perry M. The Chemotherapy Source Book. 3a ed 2001. Lippincott Williams and Wilkins.
 34. Pérez A. Radiotherapy, 3^a ed. 1997.
 35. Proceedings 348, ASCO 2003.
 36. Arriagada R, Le MG. Adjuvant radiotherapy in breast cancer – the treatment of lymph node areas. Acta Oncol 2000, 39: 295 – 305.
 37. Blichert- TM, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 1992, 11: 19-25.