

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**FACTORES PRONÓSTICO EN LA RECIDIVA LOCAL Y  
A DISTANCIA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR  
DEL CÁNCER DE MAMA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

María Teresa Murillo González

Bajo la dirección del Doctor:

Eduardo Lanzós González

**Madrid, 2003**

**ISBN: 84-669-2127-3**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

FACTORES PRONOSTICOS EN LA RECIDIVA LOCAL Y  
A DISTANCIA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR  
DEL CANCER DE MAMA

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO  
DE  
DOCTOR EN MEDICINA

M TERESA MURILLO GONZALEZ  
MADRID, 2003

A mi padre

A Vicente,  
por su ayuda en todo

A Santi y Antonio  
por su ánimo y alegría

## AGRADECIMIENTOS

*En la realización de este estudio, concurren el esfuerzo el trabajo y la ayuda de muchas personas a las que, desde aquí, quiero expresar mi agradecimiento.*

*En primer lugar al Profesor Eduardo Lanzós Gonzalez, Catedrático de Oncología Radioterápica y Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid, quien con sus enseñanzas, su paciencia, cariño y apoyo, que me demuestra a diario, ha conseguido que este trabajo llegue a buen fin.*

*A mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario “12 de Octubre”, especialmente a la Dra. M. Angeles Cabeza y al Dr. Jose Pérez – Regadera quienes me han animado a la realización de esta tesis.*

*Al Dr. Vicente Valentín, médico adjunto del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario “12 de Octubre” quien con su espíritu crítico, su profesionalidad y su gran experiencia en el tratamiento de esta enfermedad, me ha ayudado de forma permanente en la superación de todos los problemas, que se han presentado a lo largo del desarrollo de este trabajo.*

*No quisiera olvidarme de las personas que me acompañan a diario en la consulta, Asunción Matute y Charo Ribas, que me han ayudado en la recopilación de historias para la realización de la tesis.*

*Finalmente, dedicar este trabajo a todas las pacientes que han presentado esta enfermedad y han confiado en nosotros, pues todos los días nos enseñan algo, tanto a nivel científico como humano*

**A TODOS**

**GRACIAS**

**I.- CONOCIMIENTOS ACTUALES**

<b>1.- Importancia actual del cáncer de mama</b> .....	1
<b>2.- Epidemiología</b> .....	5
Incidencia y tasa de mortalidad.....	5
<b>3.- Etiopatogenia</b> .....	9
3.1 Factores demográficos.....	9
3.2 Factores familiares.....	10
3.3 Predisposición genética. brca1-brca2.....	10
3.3.1 Gen brca 1.....	11
3.3.2 Gen brca 2.....	18
3.3.3 Aspectos psicológicos en posibles portadoras.....	20
3.4 Factores hormonales exógenos y endógenos.....	21
3.4.1 Factores hormonales endógenos.....	21
3.4.2 Tratamientos hormonales exógenos. ....	24
3.5 Actividad física.....	30
3.6 Cáncer primario múltiple.....	31
3.7 Exposición a radiaciones ionizantes.....	31
<b>4.- Manifestaciones clínicas</b> .....	33
<b>5.- Protocolo diagnóstico y estudio de extensión</b> .....	33
<b>6.- Estadiaje</b> .....	38
6.1 Estadiaje clínico.....	38
6.2 Estadiaje patológico.....	40
6.2.1 Tumor primario (t). ....	40

6.2.2	<i>Afectación axilar</i>	41
6.2.3	<i>Metástasis a distancia</i>	42
6.3	Estadaje por grupos	42
6.4	Consideraciones al estadaje	43
<b>7.-</b>	<b>Anatomía patológica</b>	46
7.1-	Tipos histológicos	46
<b>8.-</b>	<b>Tratamiento conservador del cancer de mama</b>	51
8.1	Introducción	51
8.1.1	<i>Estudios retrospectivos que analizan la indicación de tratamiento radioterápico en la cirugía conservadora de la mama</i>	52
8.1.2	<i>Estudios prospectivos que analizan la indicación de tratamiento radioterápico en la cirugía conservadora de la mama</i>	54
8.1.3	<i>Factores pronóstico en la recidiva local</i>	57
8.1.3.1	Recurrencias locales en pacientes tratadas con mastectomía	57
8.1.3.2	Factores pronóstico en la recidiva local del tratamiento conservador del cáncer de mama	57
8.1.3.2.1	afectación microscópica de bordes	60
8.1.3.2.2	Presencia de Cis extenso	62
8.2	Indicaciones de tratamiento conservador	65
8.2.1	<i>Consideraciones al tratamiento</i>	65
8.3	Tratamiento quirúrgico	69
8.3.1	<i>Cirugía de la mama</i>	69
8.3.2	<i>Vaciamiento axilar</i>	71

8.3.3 <i>Ganglio centinela</i> .....	72
8.4 Tratamiento radioterápico.....	75
8.4.1 <i>Consideraciones generales</i> .....	76
8.4.2 <i>Reproductibilidad diaria de la posición durante el tratamiento</i> .....	77
8.4.3 <i>Dosis mínima a órganos críticos</i> .....	77
8.4.4 <i>Criterios de irradiación de cadenas</i> .....	81
8.5 Tratamiento sistémico.....	85
8.5.1 <i>Axila negativa</i> .....	85
8.5.2 <i>Axila positiva</i> .....	91
<b><u>II OBJETIVOS DEL ESTUDIO</u></b> .....	95
<b><u>III MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	96
<b>1.- Características generales de la muestra</b> .....	96
1.1 Pacientes estudiados.....	96
1.2 Seguimiento de las pacientes.....	97
1.3 Recogida de datos.....	97
1.4 Edad.....	98
<b>2.- Características generales de las pacientes</b> .....	99
2.1 Intervalo de tiempo transcurrido entre la clinica y el diagnóstico.....	99
2.2 Localización y situación del tumor .....	99
2.3 Forma de presentación.....	100
2.4 Estudio anatomopatológico.....	100
2.5 Tamaño del tumor.....	101

2.6	Grado histológico.....	102
2.7	Márgenes de resección quirúrgica.....	103
2.8	Presencia de componente “in situ”.....	104
2.9	Multifocalidad.....	104
2.10	Determinación de receptores hormonales.....	105
2.11	Afectación axilar.....	105
2.12	Estadios patológicos.....	108
<b>3.-</b>	<b>Aspectos terapéuticos del tratamiento conservador.....</b>	<b>109</b>
3.1	Tratamiento quirúrgico.....	109
3.2	Técnica de tratamiento radioterápico.....	111
3.2.1	<i>Consideraciones generales.....</i>	<i>111</i>
3.2.2	<i>Selección de volumen blanco.....</i>	<i>111</i>
3.2.3	<i>Reproductibilidad diaria del tratamiento.....</i>	<i>112</i>
3.2.4	<i>Planificación dosimétrica.....</i>	<i>114</i>
3.2.5	<i>Homogeneidad de la dosis en el volumen blanco.....</i>	<i>118</i>
3.2.6	<i>Indicación de irradiación de cadenas.....</i>	<i>119</i>
3.2.7	<i>Resultados del tratamiento radioterápico en la serie.....</i>	<i>120</i>
3.2.7.1	<i>Irradiación de volumen mamario.....</i>	<i>120</i>
3.2.7.2	<i>Irradiación sobre cadenas ganglionares de drenaje.....</i>	<i>121</i>
3.2.7.3	<i>Sobreimpresión de lecho tumoral.....</i>	<i>124</i>
3.2.7.3.1	<i>Radioterapia intersticial. Técnica.....</i>	<i>125</i>

3.2.7.3.2 Sobreimpresión con radioterapia externa.....	127
3.2.7.4 Interrupciones al tratamiento radioterápico.....	129
3.3 Tratamiento sistémico.....	130
3.3.1 Tratamiento quimioterápico.....	130
3.3.2 Tratamiento hormonoterápico.....	131
<b>4.- Resultado estético.....</b>	<b>132</b>
<b>5.- Resultado final del tratamiento conservador.....</b>	<b>134</b>
5.1 Análisis de la supervivencia.....	135
<b><u>IV RESULTADOS</u></b> .....	<b>137</b>
<b>1.- Supervivencia global de la serie.....</b>	<b>138</b>
1.1.- Supervivencia global en función del estadio.....	139
1.2.- Supervivencia global en función de la afectación ganglionar.....	142
1.3 .- Supervivencia global en función del número de ganglios afectos.....	144
1.4.- Supervivencia global en función de los grupos de edad....	146
<b>2.- Supervivencia libre de enfermedad.....</b>	<b>149</b>
2.1.- Supervivencia libre de enfermedad por estadios.....	150
2.2.- Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar .....	152
2.3.- Supervivencia libre de enfermedad en función del número de ganglios positivos.....	154
2.4.- Supervivencia libre de enfermedad en función de los grupos de edad.....	156

<b>3. - Regresión logística múltiple multitómica.....</b>	159
3.1.- Variables significativas para el fracaso local.....	160
3.2.- Variables significativas para el fracaso metastásico.....	165
<b>4.- Regresión logística múltiple dicotómica.....</b>	166
4.1.- Resultado del algoritmo para el fracaso local.....	166
4.2 .- Resultado del algoritmo para el fracaso regional o metastásico.....	168
<b>5. - Análisis de los fracasos locales.....</b>	171
5.1- Tiempo hasta el fracaso local como ca inflamatorio.....	171
5.2- Supervivencia general de la muestra tras el fracaso local.....	172
5.3- Valoración del intervalo libre de enfermedad y supervivencia en relación al fracaso local versus metastásico.....	173
5.4- Comparación de supervivencia global entre el fracaso local y metastásico.....	173
 <b><u>V DISCUSION</u>.....</b>	176
<b>1 - Datos epidemiológicos.....</b>	178
<b>2.- Evolución.....</b>	179
2.1- Supervivencia global.....	179
2.1.1 <i>Supervivencia global por estadios.....</i>	179
2.1.2 <i>Supervivencia global por afectación             ganglionar.....</i>	180
2.1.3 <i>Supervivencia global en función de los grupos de             edad.....</i>	182

2.2.- Supervivencia libre de enfermedad.....	183
2.2.1 <i>Supervivencia libre de enfermedad en función del estadio</i> .....	183
2.2.2 <i>Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación axilar</i> .....	184
2.2.3 <i>Supervivencia libre de enfermedad en función de los grupos de edad</i> .....	186
2.3- Variables significativas en el fracaso local.....	187
2.3.1 <i>Borde afecto</i> .....	188
2.3.2 <i>Administración de tratamiento sistémico</i> .....	192
2.3.3 <i>Edad</i> .....	196
2.3.4 <i>Presencia de cis extenso</i> .....	197
2.3.5 <i>Screening</i> .....	202
2.4- Variables significativas en el fracaso a distancia.....	206
2.4.1 <i>Grado de diferenciación</i> .....	206
2.4.2 <i>Afectación de márgenes</i> .....	242
2.4.3 <i>Afectación ganglionar</i> .....	209
2.4.4 <i>Tamaño tumoral</i> .....	215
<b><u>VI CONCLUSIONES</u></b> .....	217
<b><u>VII GLOSARIO DE ABREVIATURAS</u></b> .....	218
<b><u>VII BIBLIOGRAFIA</u></b> .....	219

# **1.- CONOCIMIENTOS ACTUALES**

## 1 - INTRODUCCION

### IMPORTANCIA ACTUAL DEL CANCER DE MAMA

*El cáncer de mama es el tumor más frecuente entre las mujeres de los países occidentales y es la primera causa de muerte por cáncer, solo superado, en los EEUU, por el cáncer de pulmón<sup>1</sup>. Esta enfermedad constituye un importante problema sanitario, tanto por su alta incidencia como por su alta tasa de mortalidad.*

*Se estima que en el año 2000 en EEUU, el número de pacientes diagnosticadas de "novo" habrá sido de 182.800 y aproximadamente 40.000 pacientes habrán fallecido por cáncer de mama<sup>2</sup>. Esta incidencia está aumentando de forma constante y significativa en los últimos años. En norteamérica, la probabilidad de presentar cáncer de mama, ha pasado de ser una de cada 20 mujeres hace 20 años, a ser una de cada 10 en la actualidad si viven hasta los 75 años<sup>3</sup>.*

*De entre los países de la Comunidad Europea, los países mediterráneos considerados en conjunto presentan una menor mortalidad global con respecto al resto. Sin embargo, la tendencia es ligeramente ascendente en todos los países, siendo este incremento mayor en los países de la cuenca mediterránea.*

*En nuestro país, la incidencia oscila entre 33 casos / 100.000 habitantes año en el registro de Granada y 53 casos en el de Guipúzcoa<sup>4</sup>. La mortalidad por esta enfermedad supone un 15% del total en España, con 13,7 fallecimientos / 100.000 habitantes año, siendo la mas baja de toda la comunidad europea.*

*Se han identificado una serie de factores de riesgo relacionados con una mayor incidencia de este tumor: historia familiar, nuliparidad, menarquia prematura, menopausia tardía, antecedentes personales, primer embarazo tardío, la ausencia de lactancia natural, el consumo de anticonceptivos orales (aunque este tema se encuentra bastante debatido en la literatura), ciertos factores dietéticos, como el consumo de grasas o de alcohol y la obesidad. Se ha observado también, un aumento de la incidencia en los grupos socio económicos elevados. Se estima que los factores de riesgo mencionados, solo explicarían un 21% de los tumores diagnosticados en las mujeres entre 30 y 54 años y un 29% de los hallados entre los 55 y 84 años, por lo que hemos de considerar que todas las mujeres, por el mero hecho de serlo, por encima de los 35 años tienen riesgo de padecer un cáncer de mama<sup>5</sup>.*

*A pesar de los avances realizados en los últimos años, en el diagnóstico precoz y en el tratamiento de esta enfermedad, muchas mujeres siguen muriendo cada año de esta patología y sus resultados terapéuticos, no se han acompañado de reducciones sustanciales en la mortalidad, por lo que se considera que la prevención es un elemento crítico para conseguir la disminución de los índices de mortalidad. Se ha establecido por medio de ensayos clínicos, que la detección del cáncer por medio de mamografías, acompañada o no de un examen clínico, puede disminuir la mortalidad por este tipo de tumor. El beneficio es claro para las mujeres mayores de 50 años, estimándose que puede disminuir la mortalidad en aproximadamente un 30%. En el grupo de edad entre los 40 y 49 años el beneficio es más dudoso.*

*A lo largo del tiempo, se ha defendido que el cáncer de mama era una enfermedad locorregional, en la que el manejo óptimo era la mastectomía radical<sup>6</sup>. En los últimos 20 años, multitud de ensayos clínicos han comparado resecciones quirúrgicas más limitadas con el tratamiento standard de la mastectomía radical. En el momento actual, el tratamiento conservador de la mama se aplica solo a una minoría de pacientes aunque, es evidente, que la indicación adecuada de un tratamiento conservador, incluye una serie de factores clínicos, biológicos y psicológicos de gran importancia.*

*Gracias a la mejora en los métodos de screening, la mayoría de las enfermas son diagnosticadas en estadios precoces siendo el pronóstico excelente con un tratamiento local exclusivamente<sup>2</sup>. Aún así, algunos subgrupos de pacientes con axila negativa, tienen hasta un 30% de riesgo de enfermedad a distancia, aumentando este porcentaje, de forma importante, cuando la axila es positiva o el tamaño tumoral grande. Para este grupo de enfermas, han sido diseñados diversos tipos de tratamientos sistémicos en un intento de mejorar su pronóstico. Existen controversias, acerca de la secuencia en la administración del tratamiento local o sistémico, o si dichos tratamientos pueden ser administrados de forma concomitante, sin incrementar la toxicidad intrínseca de cada uno de ellos.*

*El tratamiento del cáncer de mama suele combinar cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. El pronóstico y la elección del tratamiento están determinados por la edad de la paciente, el estadio en que se encuentra la enfermedad, el grado histológico y nuclear del tumor primario, el estado de los receptores*

*estrogénicos y progestágenos, amplificación del gen erb2 y las medidas de su capacidad proliferativa.*

*El motivo de este trabajo, es comprobar la eficacia del tratamiento conservador en el cáncer de mama en estadios precoces, valorando el resultado estético y estudiando los factores pronósticos que pueden tener influencia tanto en el fracaso local como a distancia, debido al importante problema sanitario que supone, tanto por su incidencia como por su alta tasa de mortalidad,*

## **2 – EPIDEMIOLOGIA**

### **INCIDENCIA Y TASA DE MORTALIDAD**

*Según los datos recogidos de la literatura, las tasas de incidencia del cáncer de mama entre los años 1983 y 1987, pueden variar en un rango de hasta 4 o 5 veces según los países. Las tasas mas bajas se sitúan en zonas como China, Japón e India (menos de 30), siendo las tasas intermedias en América del Sur, Europa del Este y la zona de los países del Caribe. Las tasas de incidencia mayor se sitúan en Canadá, Europa Occidental y EE.UU<sup>7</sup>.*

*Según los datos del National Cancer Institute, el 32% del total de las neoplasias malignas diagnosticadas en mujeres norteamericanas son tumores de mama<sup>8</sup>, constituyendo el tumor maligno mas frecuentemente diagnosticado en la población femenina. La American Cancer Society estima que, en el año 2000, se habrán diagnosticado aproximadamente 182.800 nuevos casos y habrán fallecido unas 40.800 pacientes por cáncer de mama en EE.UU<sup>9</sup>.*

*El incremento en el número de pacientes diagnosticadas de tumores de mama, es fundamentalmente en el grupo de enfermas con estadios precoces. En 1982 aproximadamente 12.000 mujeres fueron diagnosticadas con tumores menores de 2 cm de diámetro y con axila negativa. El número de pacientes con las mismas características, se elevó en 1986 a 32.000. Para aquellas enfermas con ganglios positivos, el incremento del número de pacientes diagnosticadas con tumores menores de 2 cm es*

*menos importante (3.000 casos en 1982 y 7.000 en 1986), mientras que el número de pacientes con tumores menores de 5 cm ha disminuido<sup>2</sup>.*

*De las pacientes diagnosticadas en 1990 en EEUU, el 75 - 80% fueron estadios clínicos I - II. Aproximadamente los 2/3 de estos casos no presentaban afectación axilar. La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, está en relación directa con el estadio al diagnóstico, de tal forma que el 89% de las mujeres con tumores menores de 2 cm y sin afectación ganglionar sobreviven a los 5 años, frente a solo el 48% cuando se diagnostican con afectación axilar. A los 10 años la supervivencia de estos grupos es del 73% y 29% respectivamente<sup>6</sup>.*

*A nivel mundial, las tasas de mortalidad del cáncer de mama varían también de forma importante en un rango en ocasiones de hasta 5 veces mayor. Según los datos analizados en el periodo de 1983 a 1987, el valor de la tasa de mortalidad varía desde menos de 6 en Japón hasta casi 30 en Inglaterra y Gales (ajustada la edad por 100.000 mujeres/año)<sup>10</sup>. Las tasas también fueron bajas (menos de 15) en países como Méjico, Costa Rica, Chile y en EE.UU. Las tasas mas altas (mas de 25) se registraron en países como Dinamarca, Holanda, Escocia, Irlanda y Nueva Zelanda. En la década de los 80, en los países con una incidencia mayor, las tasas de mortalidad no han variado mucho, pero sí se ha incrementado en los países con una incidencia mas baja, con lo cual el rango de las diferencias se ha ido estrechando.*

*El cáncer de mama es la segunda causa más frecuente de muerte en las mujeres norteamericanas, constituyendo el 18%*

de las mismas, después del cáncer del pulmón<sup>11</sup>. El riesgo a lo largo de su vida, de que una mujer norteamericana desarrolle un cáncer de mama, es de un 12.2%, o lo que es lo mismo 1 de cada 8 mujeres. El riesgo de fallecer por dicha enfermedad es de un 3.6% (1 de cada 28 mujeres).

En cuanto a la influencia racial dentro de una población expuesta a los mismos riesgos, un ejemplo claro son las mujeres norteamericanas. Se ha analizado el periodo de tiempo comprendido entre 1978 y 1982 objetivándose, que la mayor incidencia se presentaba entre las mujeres blancas y hawaianas, siendo intermedia para las mujeres hispanas y asiáticas, y muy baja para las indias americanas<sup>7</sup>.

El riesgo de cáncer de mama aumenta de forma importante durante la edad fértil de la mujer. Después de la menopausia, se aprecia que la tasa de incidencia continua aumentando pero de forma más lenta. Durante la época fértil la incidencia es mayor en mujeres de raza negra con respecto a la mujer blanca, pero la incidencia es mayor en mujeres blancas (hasta mas de un 35%), después de la menopausia<sup>12</sup>.

El problema existente en nuestro país, en relación con los datos de incidencia de cualquier patología tumoral, es que habitualmente los registros de tumores, o bien no existen, o no funcionan adecuadamente. Por otro lado, para analizar los datos de mortalidad a nivel nacional, existen en casi todos los países documentos legales (certificados de defunción), que facilitan la recogida de esta información.

*Los datos publicados en España por el Instituto Nacional de Estadística (INE), referentes a la tasa de mortalidad bruta (tasa bruta/100.000 habitantes) por cáncer de mama en mujeres de todas las edades, apuntan hacia un aumento de la incidencia, pasando de 19 a 27,21 muertes / 100000 (en el periodo estudiado y comprendido entre 1980 y 1990). En 1990 murieron en España 5.398 mujeres por esta causa. Por otro lado, en 1989, Canarias fue la Comunidad Autónoma con una incidencia más elevada (27,7/ 100.000 habitantes), seguida de Baleares con 25,1 / 100.000 y Cataluña con 24,3 / 100.000 habitantes (tasa ajustada por edad)<sup>13</sup>.*

*El cáncer de mama es muy raro en varones, presentándose tan solo en un 1% de la población. Se estima que en EE.UU en el año 1994, aproximadamente se diagnosticaron 1.000 nuevos casos y se registraron 300 fallecimientos por dicha causa<sup>12</sup>.*

### **3 - ETIOPATOGENIA**

*La causa del cáncer de mama es desconocida, pero la evidencia epidemiológica señala diversos factores de riesgo. El cáncer de mama se encuentra asociado a condiciones médicas y caracteres genéticamente determinados, predisposiciones raciales y tendencias familiares, y en muchos casos factores ambientales y hormonales, que no pueden ser excluidos como responsables de algunos de los fenómenos observados.*

#### **3.1 FACTORES DEMOGRÁFICOS.**

Habitualmente el cáncer de mama se ha asociado a una clase alta, evaluada tanto a nivel económico como cultural. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado, que esta asociación se correlaciona con distintos factores etiológicos tan diversos como con el estilo de vida, o la edad avanzada en el primer embarazo<sup>14</sup>.

En las mujeres solteras o casadas, mayores de 40 años, sin hijos, se ha objetivado un mayor riesgo (aproximadamente presentan 1.4 veces más de padecer cáncer de mama) que aquellas mujeres que con la misma edad, están casadas y con hijos<sup>15</sup>. Las mujeres nulíparas tienen una incidencia mayor que aquellas que han tenido uno o más embarazos, aunque la edad de la primera gestación es un factor mucho más importante<sup>15</sup>. Esta disminución del riesgo, parece que está en relación con la protección que ofrece la lactancia materna<sup>16</sup>. Así mismo, se ha objetivado un mayor riesgo de padecer cáncer de mama en las monjas<sup>17</sup>.

### 3.2 FACTORES FAMILIARES

Las repetidas demostraciones de fuertes tendencias familiares para el cáncer de mama, indican la existencia de un factor heredado. La mayoría de las investigaciones acerca de este tema, han demostrado que las familiares de mujeres enfermas con cáncer de mama, tienen una mayor tasa de enfermedad de lo que podría esperarse en la población general<sup>93</sup>

La historia familiar de cáncer de mama en un pariente de primer grado, incrementa el riesgo de cáncer de mama aproximadamente el doble<sup>18</sup>, siendo el riesgo mas alto para las hijas. Si la madre y la hermana padecen cáncer de mama el riesgo es aún mucho mayor. Este aumento debido a la influencia familiar, se intensifica si la edad de aparición en el familiar es temprana, o si el cáncer es bilateral. Así mismo, se ha observado que el cáncer de mama con influencia familiar, por si mismo, aparece en edades tempranas.

### 3.3 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA. BRCA1-BRCA2

La localización del gen relacionado con el cáncer de mama en el brazo q del cromosoma 17 ha revolucionado la investigación en esta área<sup>19</sup>. La aplicación clínica de este descubrimiento para la prevención del cáncer de mama todavía no ha podido ser determinada, fundamentalmente porque se calcula que solo el 5% de los tumores de mama son debidos a una predisposición genética.

## Brca1 y Brca2 : genes de susceptibilidad para el cáncer

El cáncer de mama es la neoplasia mas frecuente entre las mujeres del mundo occidental. Los dos factores de riesgo principales en el desarrollo de la enfermedad son la edad y una historia familiar positiva de cáncer de mama y/o ovario<sup>20</sup>. Se estima que entre el 5% y el 10% de los casos son familiares y atribuibles a mutaciones heredadas de forma autosómica dominante en dos genes: BRCA 1 localizado en 17q21 y BRCA 2 localizado en 13q12<sup>21</sup>. Se ha observado perdida de heterozigosidad en estas regiones en el cáncer de mama, lo que sugiere que ambos genes podrían comportarse como genes supresores de tumores<sup>22,23--24-25</sup>. Dichos genes codifican proteínas específicas cuya función se desconoce, aunque se ha observado que la proteína BRCA 1 se expresa en células con alta tasa de proliferación y en vías de diferenciación<sup>26</sup>. El gen BRCA 1 está implicado en la mitad de los casos de cáncer de mama familiar y de casi la totalidad de casos que además presentan cáncer de ovario.

El gen BRCA 2 sería responsable del otro 50% de los casos familiares, incluyendo aquellos en que aparecen varones afectos. Las mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA 1 tienen riesgo de padecer cáncer de mama en un 85% a la edad de 80 años, además de un riesgo incrementado de cancer de ovario<sup>27-</sup>  
<sup>28</sup>.

### **BRCA 1**

La búsqueda de posibles genes relacionados con el cáncer de mama comenzó en los años 70, pero no es hasta 1990 por Mary-Claire King, quien consigue localizar en la región 17q21 un

posible gen (BRCA 1) relacionado con susceptibilidad al cáncer de mama familiar<sup>29</sup>.

Los datos aportados por los estudios de ligamento genético en familias con cáncer de mama y ovario, relacionadas con el gen BRCA 1, ofrecen un riesgo acumulado de cáncer de mama para portadores de mutaciones del 73% a los 50 años, del 87% a los 70 años y del 85% a lo largo de la vida. Para el cáncer de ovario, el riesgo documentado es del 30% a los 60 años y del 44% a los 70 años. Un 67% de familias con cáncer de mama entre sus miembros, diagnosticados antes de los 45 años, están relacionados con el gen BRCA 1, así como el 95% de familias con cánceres de mama y de ovario. Está bien documentado, que este gen no está ligado al cáncer de mama en el varón. No se ha determinado si las mutaciones detectadas en individuos sin antecedentes familiares, confieren el mismo riesgo que las detectadas en familias afectas<sup>23</sup>.

Existe un riesgo acumulado de otros tumores en estas familias; ca. colon 4,11 veces/más, ca. próstata 3,33 veces/más que la población control. Con respecto a la población normal, se estima que entre 300-800 mujeres, puede existir 1 portadora de mutaciones en dicho gen y que entre los 500 a 2000 nacimientos hay una mutación<sup>30-31-32</sup>.

En dos estudios recientes, sobre la incidencia de mutaciones germinales en pacientes con cáncer de mama esporádico diagnosticadas antes de los 30 y 35 años, se observó que entre 10-13% de estas enfermas eran portadoras de mutaciones en BRCA 1. Estos datos sugieren la implicación del gen

en cánceres no familiares<sup>33-34</sup>. Parece existir una supervivencia mas larga en pacientes con cáncer de mama y BRCA 1 positivas<sup>35</sup>.

### **Anatomía y alteración del gen BRCA1**

Una vez confirmado que en la región 17q21 estaba localizado el gen, se delimitó una banda de 600 kb mediante estudios de ligamiento, entre los marcadores D17S1321 y D17S1325, con alta probabilidad de albergar al gen. En esta banda se aislaron 65 secuencias con posibilidad de candidatos, de los cuales se seleccionaron 3 y finalmente una de ellos, que contenía al marcador D17S855, se definió como el gen BRCA1<sup>36</sup>.

Está compuesto por 24 exones, codificadores 22, distribuido a lo largo de 100 Kb, y el transcrito obtenido tiene 7,8 Kb. Se ha demostrado mediante técnicas de hibridación, que este transcrito es muy abundante en testículo y timo, y menos abundante en mama y ovario. También se comprobó que esta secuencia además de en tejidos humanos, estaba presente en ratones, ratas, conejos, carneros y cerdos, pero no en pollos, lo cual sugiere que BRCA1 puede estar conservado en mamíferos<sup>31</sup>

Las mutaciones descritas hasta la actualidad han sido somáticas y germinales, si bien no se han descrito sólo mutaciones somáticas en cáncer de mama, y sí se han encontrado en ovario<sup>37</sup>, lo cual sugiere que otros mecanismos, no morfológicos, pudieran estar implicados en la inactivación de BRCA1.

Las mutaciones germinales diferentes, hasta ahora identificadas, han sido 68 de un total de más de 200 mutaciones. Estas son de varios tipos, siendo la primera de ellas la que resulta de la sustitución de un único nucleótido. Si la sustitución no afecta al resto de la transcripción de la proteína, se la conoce como mutación silenciosa (missense); si el cambio de nucleótido produce un codón de terminación (TGA, TAA, o TAG) y la transcripción de la proteína finaliza en ese punto, la llamamos mutación sin sentido (nonsense). Cuando uno o más nucleótidos son insertados o deleccionados, si su número no es divisible por tres se produce un cambio en la lectura de la proteína, y se conocen como mutaciones que cambian el marco de lectura (frameshift), alterando el resto de la transcripción y consecuentemente una proteína distinta.

También podemos encontrar mutaciones en el sitio de corte intrón-exón, que pueden dar lugar a inclusiones o exclusiones anormales de ADN en la secuencia codificadora de ARNm, con el resultado de una proteína aberrante (splice-site). Por último, existen mutaciones en la región reguladora de un gen, lo cual causa una reducción o pérdida de síntesis de proteína<sup>38-39</sup>. Un 75% de las mutaciones descritas producen una proteína truncada<sup>39</sup>. También se han descrito algunas familias con enfermedad ligada a la región del BRCA1 en las que no se han encontrado mutaciones, lo cual implica que otros mecanismos como el de la hipermetilación o bien mutaciones en las secuencias reguladoras, pueden estar implicados<sup>39</sup>. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son 185delAG y 5382insC, de las que existen más de 25 observaciones respectivamente<sup>40-41-42</sup>. La mutación 185delAG se ha encontrado con una frecuencia de 1 cada 100 mujeres en la comunidad judía Ashkenazi, lo que lleva consigo, que una de estas mujeres tiene un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario<sup>38</sup>. En la

población Ashkenazi, la frecuencia observada de esta mutación 185delAG podría justificar el 38% de cánceres de mama por debajo de los 30 años, el 27% en pacientes de menos de 40 años, y el 16% de las diagnosticadas antes de los 50 años<sup>25-26</sup>, así como el 39% de cánceres de ovario también diagnosticados antes de los 50 años. Estas cifras se han elaborado, asumiendo que el porcentaje de portadores en la población normal es 0,3-0,8%, lo cual justificaría el 4,1 % de cánceres de mama y el 12% de cánceres de ovario, ambos diagnosticados antes de la edad de 50 años<sup>43</sup>.

### **BRCA1 como Gen Supresor de Tumores**

La mayoría de los genes supresores de tumores, identificados hasta la actualidad, codifican proteínas que: o bien están ausentes, o son no funcionantes, o bien exhiben una función reducida en los tejidos tumorales. La naturaleza de las mutaciones observadas en el gen BRCA1 apuntan a que las proteínas codificadas son, en su mayoría, negativas o no funcionantes. Por otra parte, está bien documentada la presencia de fenómenos de pérdida de heterocigosidad (LOH) en diversas regiones cromosómicas, incluyendo 17q21 en cáncer de mama y ovario<sup>21 23 24</sup>, lo cual también apoya la hipótesis de que BRCA1 es, muy probablemente, un gen supresor de tumores.

En general se admite, que es necesaria la pérdida de ambos alélos del gen en el tejido afectado, para que se produzca la transformación maligna. En este sentido, se asume que los individuos afectados han nacido con un alelo mutado, lo cual constituye el primer escalón en el modelo de Knudson<sup>44</sup> de la tumorigénesis por genes supresores. El segundo defecto, es

adquirido somáticamente en el alelo sano, contribuyendo así al desarrollo del cáncer.

Uno de los mecanismos que pueden anular la función del alelo sano es la delección intersticial cromosómica, demostrada con marcadores polimórficos flanqueantes. De esta forma, la presencia de LQH es indicadora de la existencia de un gen supresor de tumores, adyacente al marcador deleccionándolo. En esta línea de evidencia del gen BRCA1 como supresor de tumores, se ha comprobado que con frecuencia presenta LOH del alelo no mutado, tanto materno como paterno<sup>33 34</sup>. También, de forma experimental, se ha comprobado que en el cromosoma 17, fuera de las regiones de BRCA1 y p53, pueden existir otros genes supresores relacionados con el cáncer de mama, ya que al transferir dicho material genético, a células (CAL51) con cánceres de mama, se corrige en parte el fenotipo tumoral y la tasa de crecimiento<sup>45</sup>.

### **Proteína BRCA1**

Bioquímicamente, el producto codificado por el gen BRCA1 es una proteína de 1863 aminoácidos (aa), con un peso molecular de 190 kD y con un dominio en dedo de Zn. Recientemente se ha descrito, que la proteína BRCA1 podría tener características de la familia granina. Intracelularmente estas proteínas participan en la regulación de las vías de secreción. La proteína BRCA1 muestra un dominio común en su secuencia entre los aa 1214-1223, idéntico a las proteínas granina y posee el mismo porcentaje de residuos ocídicos y punto isoeléctrico<sup>46</sup>.

El estudio de su función, se ha iniciado con los hallazgos sobre su localización celular. Esta no se ha precisado con exactitud, tras una primera descripción en la que se asignaba una localización nuclear en células normales, y citoplasmática en células tumorales<sup>47</sup>, se ha comunicado su presencia en forma granular citoplasmática (complejo de Golgi y gránulos de secreción), y otra posible localización nuclear independiente del tipo celular<sup>48</sup>.

La secuencia de aminoácidos de esta proteína, tiene al menos dos posibles sitios para unión de señales nucleares, siendo similares a las encontradas en estrógenos, progesterona y otras hormonas esteroideas. Estas hormonas, para ser activadas y redistribuidas desde su primitiva localización citoplasmática hasta el núcleo, requieren ligarse a proteínas transportadoras, adquirir cambios conformacionales y posiblemente dimerizarse. En el supuesto de que este mismo camino hacia el núcleo, tuviese que ser recorrido por la proteína BRCA1, ésta podría estar expuesta a posibles alteraciones de las moléculas transportadoras desde su lugar de síntesis, o su lugar de acción, y ser también una vía alternativa de explicación para algunos casos de cáncer de mama y ovario esporádicos<sup>48</sup>

Funcionalmente la proteína BRCA1 se ha observado que se expresa en células con alta tasa de proliferación y en vías de diferenciación. En tejido mamario glandular, la expresión de BRCA1 está inducida por la pubertad y el embarazo, y en ratones ovariectomizados se ha visto que aumenta su expresión tras la administración de 17 beta-estrodíol y progesterona. Esto parece indicar, que la proteína BRCA1 podría estar implicada en la

regulación de la proliferación y diferenciación celular de la glándula mamaria, tras la estimulación con hormonas ováricas<sup>49</sup>.

En cultivos normales, se ha demostrado que el ARNm del BRCA1 y el nivel de proteína BRCA1, están regulados por el equilibrio entre estrógenos y progesterona de cada célula. Los cambios de expresión de BRCA1, en diferentes líneas celulares tras la estimulación y privación con estrógenos y progesterona, sugieren que son indirectos y debidos a los diferentes estados proliferativos de la célula tras la acción de los esteroides, más que por acción directa sobre la secuencia genómica de BRCA1<sup>50</sup>

### 3.3.2 Gen BRCA2

Desde que en 1990 se confirmó la existencia del gen BRCA1 en el cromosoma 17, se identificaron otras familias con múltiples casos de cáncer de mama que no presentaban ligamiento al gen BRCA1, lo que apoyaba la existencia de otros genes de susceptibilidad al cáncer de mama familiar.

#### Localización y Función del gen BRCA2

Varios grupos de USA y Europa, iniciaron la carrera por la localización genómica de algún otro gen relacionado, comenzando por el estudio de aquellas regiones, no 17q21, con LQH que se habían ido describiendo en cáncer de mama y ovario. Una de ellas, situada en la parte próxima del cromosoma 13, con LQH para estos tumores, también albergaba al gen que presenta LQH en un porcentaje apreciable de cánceres de mama<sup>51</sup>, sin embargo, la presencia de numerosos recombinantes entre Rb y la enfermedad en familias con ligamiento demostrado, apoyaba que Rb no era el

gen buscado<sup>52</sup>. Dentro de esta parte próxima del cromosoma 13, se identificó la región 13q12-13 que exhibía LOH del 20-40% de los casos esporádicos de cáncer de mama, objetivándose también que la pérdida en todos los casos coincidía con el alelo normal, que no se segregaba con la enfermedad en las familias, indicando que se trataba de un nuevo gen supresor de tumores<sup>53-54</sup>.

En Septiembre de 1994, varios de los 105 grupos que estaban trabajando en este campo, publicaron de forma conjunta la identificación de un nuevo gen asociado al cáncer de mama Femenino Familiar de comienzo precoz y del cáncer de mama en el varón<sup>55</sup>. Recientemente, los mismos grupos que describieron su localización genómica han comunicado su clonación<sup>56-57</sup>. El gen BRCA2, está situado en una banda de 6 cM entre los marcadores D13S267 y D13S289, y más concretamente en un intervalo de 600 Kb centrado sobre el marcador D13S171.

La secuencia genómica que forma el BRCA2 es de 11.385 bp. Esta secuencia codifica una proteína de 3418 aa<sup>57</sup>. También se ha sugerido que la proteína BRCA2 podría tener características de granina y una posible secuencia de aa (3335-3345), situada en el extremo C-terminal de la proteína. Además, existe una débil homología entre las proteínas BRCA1 y BRCA2 que comienza con una lisina en la posición 2064 y se extiende en los 80 siguientes residuos. Hasta la actualidad, se desconoce cual es la función de esta proteína, aunque hay indicios de que pudiera tener un cierto paralelismo con la función de la proteína BRCA1.

## **Epidemiología y Mutaciones del gen BRCA2**

Las alteraciones en el gen BRCA2 conllevan un riesgo similar para cáncer de mama familiar que los del gen BRCA1, sin embargo presenta un menor riesgo para cáncer de ovario, y mayor para cáncer de mama en el varón<sup>58</sup>.

Con respecto al riesgo para otros cánceres en portadores, éste se ha encontrado alto para próstata y laringe. Otros datos publicados en tumores de miembros de familias ligadas a BRCA2, son pérdidas de heterizigosidad en cánceres de próstata, cérvix, colon, mama en el varón, ovario y uréter<sup>58</sup>. Las mutaciones germinales descritas hasta la actualidad son 15, todas ellas diferentes, que llevan consigo un cambio en el marco de lectura de la proteína<sup>56 57</sup>.

### **3.3.3 Aspectos Psicológicos en posibles portadoras**

La mayoría de los estudios realizados en este campo, dirigidos a miembros sanos de familias con alta tasa de cáncer de mama y/u ovario, revelan que éstos tienen una percepción exagerada de su propio riesgo y experimentan una excesiva ansiedad. En un estudio diseñado para valorar el impacto del riesgo de cáncer de mama entre mujeres con familiares de primer grado con cáncer de mama, y al mismo tiempo identificar a las mujeres que se podrían beneficiar de un consejo genético, se demostró que el esfuerzo empleado en aconsejar a mujeres sobre su riesgo de cáncer de mama no era efectivo, al menos, que fuera también atendida su ansiedad por el miedo a padecer la enfermedad<sup>59</sup>

### 3.4 Factores hormonales exógenos y endógenos

Una gran cantidad de estudios experimentales clínicos y epidemiológicos, indican que las hormonas juegan un papel muy importante en la etiología del cáncer de mama. Los factores de riesgo conocidos, en relación con el cáncer de mama se pueden entender como una exposición excesiva del tejido mamario a los estrógenos y probablemente a la progesterona.

La acción de estas hormonas ováricas (mas la acción de los anticonceptivos y la terapia de sustitución hormonal en la menopausia) no parece que tengan un efecto genotóxico, pero puede afectar a la frecuencia de división celular. Sus efectos en la incidencia de aparición del cáncer de mama, serian debidos por tanto al incremento en la proliferación de las células epiteliales de la mama.

#### 3.4.1 Factores hormonales endógenos

##### 3.4.1.1 Factores en relación a la función reproductiva.

La edad avanzada de la madre en el nacimiento de su primer hijo, es un factor determinante muy importante para el riesgo de padecer un cáncer de mama. Las mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años, tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer un cáncer de mama que aquellas que lo tuvieron antes de los 18 años<sup>12 -60</sup>. Según algunos estudios, el efecto protector solo se produciría con la edad del primer embarazo a término y no con los siguientes embarazos. De hecho, diversos estudios

sugieren que tanto los abortos espontáneos como provocados conllevan un incremento del riesgo, pero estas afirmaciones requieren más investigaciones<sup>61</sup>. Otros estudios más recientes, han demostrado que el aumento en el número de gestaciones produce un pequeño efecto protector, siendo este más notable a partir del 5º embarazo<sup>62</sup>. Aun así, el principal factor protector sigue siendo la edad del primer embarazo. El efecto protector, aparece después de un corto periodo de tiempo en el que el riesgo de padecer un cáncer de mama aumenta después del mismo<sup>63</sup>. Este efecto adverso, aumenta en las pacientes que presentan más edad durante su primera gestación.

La influencia como factor de protección de la lactancia materna, está en discusión. Si el aumento de número de ciclos ovulatorios está en relación directa con el riesgo de padecer cáncer de mama, la prolongación de la lactancia materna debe conllevar los mismos beneficios, puesto que la lactancia materna retrasa la reanudación de los ciclos ovulatorios regulares. Algunos estudios descartan que se trate de un factor de protección independiente<sup>64</sup>, mientras que otros observan que cuanto se prolonga durante más tiempo la lactancia materna, presenta un menor riesgo de aparición de la enfermedad<sup>65</sup>, sobre todo en mujeres jóvenes.

#### 3.4.1.2 Factores menstruales.

Numerosos estudios han demostrado que las mujeres que tienen la menarquia a una edad temprana, conllevan un riesgo mucho mayor de padecer cáncer de mama. De hecho, aquellas mujeres que tienen la menarquia antes de los 12 años, presentan aproximadamente un riesgo mayor del 50% de padecer cáncer de

mama que aquellas mujeres que tiene la menarquia después de los 15 años o más<sup>66</sup>. Aunque existe una relación directa entre la duración de la vida menstrual y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, el intervalo más importante parece ser el tiempo entre la menarquia y la primera gestación<sup>67</sup>.

Según algunos estudios, no solo influye la edad temprana de la menarquia, sino también en cuanto tiempo se instauró el primer ciclo menstrual regular. Para una edad predeterminada, una mujer que comienza con ciclos menstruales regulares durante el primer año, después de la menarquia, tiene más del doble de riesgo de desarrollar un cáncer de mama que aquella mujer en la que se retrasa en 5 años o más el inicio de ciclos menstruales regulares<sup>68</sup>. Se ha realizado un estudio, donde se analizaban los niveles de hormonas circulantes en hijas de pacientes con cáncer de mama, comparadas con un grupo control. Las hijas de las pacientes con cáncer de mama, consideradas éstas, como un grupo que tiene al menos el doble de riesgo que el resto de la población de padecer la enfermedad, presentan unos niveles mas altos de estrógenos y progesterona en el día 22 del ciclo menstrual que el grupo control<sup>69</sup>. Los niveles de estrógenos son mayores durante la fase luteínica normal que en la fase luteínica de un ciclo anovulatorio, por tanto el incremento de ciclos ovulatorios funciona como indicador de la exposición acumulada a estrógenos y progesterona.

En las mujeres que presentan una menopausia tardía, se ha observado que presentan un riesgo mayor de padecer cáncer de mama. El riesgo relativo es aproximadamente 2, cuando la menopausia ocurre después de los 55 años, comparado con las

mujeres que presentan la menopausia antes de los 45 años<sup>70</sup>. Una menopausia temprana, como resultado de una ablación ovárica, está asociado así mismo con una disminución del riesgo. Por ejemplo, la ooforectomía antes de los 40 años está asociada aproximadamente con un 50% de reducción del riesgo, comparado con una menopausia natural a los 50 años (que es la edad media de menopausia en la mujeres en EE.UU)<sup>70</sup>.

### 3.4.2 - Tratamientos hormonales exógenos.

#### 3.4.2.1 Anticonceptivos orales.

Los anticonceptivos orales están siendo utilizados por multitud de mujeres desde principios de los años 60. En 1978 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que aproximadamente 80 millones de mujeres estaban en tratamiento con dichos fármacos. Existen multitud de trabajos que intentan analizar la relación entre la ingesta de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama<sup>71</sup>. Aunque se han publicado los resultados de 7 estudios de cohortes y más de 20 estudios tipo caso-control, la posible relación entre la ingesta de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama continua en controversia.

Muy pocos estudios analizan la asociación de ingesta de anticonceptivos y el riesgo de cáncer de mama en mujeres perimenopausicas, pues este grupo de pacientes no ha tenido el tiempo suficiente para estar expuesto a la medicación. Tres de los seis estudios realizados, que estudian la relación entre la ingesta y el riesgo de cáncer de mama en mujeres mayores de 45 años, demuestran una asociación positiva pero no estadísticamente significativa<sup>72-73</sup>. Según estos estudios, no es fácil determinar si los

anticonceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer de mama en las mujeres perimenopausicas.

Se han realizado también, numerosos estudios para evaluar la relación que existe entre la ingesta de anticonceptivos orales, durante un largo periodo de tiempo en mujeres jóvenes y el riesgo de padecer cáncer de mama. Para obtener datos significativos en este estudio, se precisa que las enfermas hayan comenzado a ingerirlos durante los primeros años de su edad fértil. Puesto que los anticonceptivos orales comenzaron a utilizarse en 1960, solo los estudios completados a lo largo de la década de los 80 o después, tienen el suficiente intervalo de seguimiento para evaluar el riesgo, que existe con el uso de anticonceptivos durante un largo periodo de tiempo. Se han realizado 8 estudios de población durante la década de los 80, analizando el riesgo de cáncer de mama en mujeres menores de 45 años y todos ellos, muestran un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama en el grupo de mujeres que toman anticonceptivo<sup>74</sup>. El riesgo relativo varia entre los distintos estudios entre 1.01<sup>75</sup> y 2.28<sup>76</sup>. La tendencia actual es cada vez mas, a que los preparados comerciales contengan la mínima cantidad necesaria de componente estrogénico para lograr el efecto anticonceptivo.

Recientemente, ha sido publicado un trabajo analizando pacientes que o bien en su juventud habían ingerido anticonceptivos o que el momento del estudio estaban tomando anticonceptivos. Las conclusiones de dicho trabajo fueron que los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo de cáncer de mama, y que el riesgo relativo de padecer cáncer de mama, no se ve incrementado por su utilización durante largos periodos de tiempo<sup>77</sup>.

#### 3.4.2.2- Tratamiento hormonal sustitutivo.

La administración de tratamiento sustitutivo estrogénico para las mujeres postmenopausicas durante un largo periodo de tiempo, continua en controversia.

Los trabajos mas antiguos, que estudiaban los posibles efectos adversos en cuanto el riesgo de desarrollar un cáncer de mama como consecuencia de la administración de un tratamiento sustitutivo estrogénico en la menopausia, no presentaban un seguimiento lo suficientemente estrecho como para obtener conclusiones serias de los mismos. Dentro de los trabajos que presentan mas credibilidad se encuentra el de Hoover<sup>78</sup>. En este trabajo, las enfermas sometidas a un tratamiento estrogénico en la menopausia, presentan un exceso de un 25% de cáncer de mama comparado con la cifra esperada en función a la tasa de incidencia de la población general (49 observados frente a 39 esperados). En dicho trabajo también se observó, que el riesgo era mayor en las enfermas que habían recibido dosis altas durante un tiempo prolongado.

Posteriormente, se han realizado múltiples estudios epidemiológicos de población, mostrando muchos de ellos una asociación positiva entre la toma de un tratamiento sustitutivo hormonal en la menopausia y el riesgo aumentado de padecer cáncer de mama, siendo en muchos de ellos, la asociación estadísticamente significativa<sup>79</sup>. Basados en estos trabajos, el incremento medio anual del riesgo de padecer cáncer de mama es de 3.1% en pacientes con terapia sustitutiva hormonal. En pacientes que llevan 10 años con dichos tratamientos, presentan un riesgo 1.36 veces mayor, que aquellas mujeres que nunca han recibido terapia sustitutiva. De forma global, se puede considerar que el

incremento del riesgo de cáncer de mama es de 2.2 % al año en pacientes sometidas a tratamiento hormonal. De hecho estos datos pueden estar infravalorados, pues en muchos de estos trabajos no se ha recogido de forma adecuada el dato de la edad de la menopausia.

Basados en estos estudios, se puede concluir que el uso de tratamientos estrogénicos sustitutivos durante un largo periodo de tiempo conlleva un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama, aunque su uso durante temporadas cortas no se asocia con dicho incremento del riesgo. Estos resultados son completamente superponibles a otros trabajos en los que se realiza un meta-análisis y se analiza la duración del tratamiento y el riesgo de cáncer de mama<sup>80-81</sup>.

Ciertos subgrupos de pacientes son, probablemente, más susceptibles a los efectos carcinogénicos de los estrógenos. Así, en algunos estudios se observa que en pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama, con enfermedad benigna de la mama y con tratamiento hormonal sustitutivo, tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, que las pacientes que no tienen esos antecedentes<sup>79</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos, solo evalúan el riesgo cuando el tratamiento sustitutivo es exclusivamente con estrógenos, pero existen pocos trabajos que evalúen el riesgo cuando la terapia sustitutiva es con estrógenos y progesterona. En el trabajo de Persson<sup>82</sup>, las enfermas que tenía un tratamiento combinado de estrógenos y progesterona, presentaban un riesgo mayor de padecer cáncer de mama, que aquellas en las

que el tratamiento sustitutivo consistía solo en tratamiento estrogénico. Otras publicaciones llegan a los mismos resultados aunque las diferencias no son estadísticamente significativas<sup>83</sup>.

La controversia acerca de si se debe administrar un tratamiento sustitutivo estrogénico a largo plazo a mujeres postmenopausicas, se mantiene alrededor de tres puntos:

1. - El beneficio potencial del tratamiento hormonal frente a los posibles riesgos.
2. - La dosis óptima para mejorar la relación riesgo/beneficio.
3. - Los riesgos y los beneficios de añadir progestágenos a la terapia sustitutiva hormonal.

El tratamiento estrogénico previene de forma importante el riesgo de osteoporosis y su consecuencia más importante, que es el riesgo de fractura de cadera. Las mujeres que siguen un tratamiento hormonal sustitutivo durante 5 años, después de la menopausia, tienen un 50% menos de riesgo de padecer una fractura no traumática de etiología osteoporótica<sup>84</sup>. Así mismo, también se ha demostrado que el tratamiento hormonal disminuye el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, probablemente debido al aumento de lipoproteínas de alta densidad y a la disminución de las de baja densidad<sup>85</sup>. Este beneficio por si solo, dada la alta mortalidad que existe por enfermedades cardiovasculares, hace que los beneficios obtenidos de la terapia sustitutiva hormonal sobrepasen a los posibles riesgos de desarrollar un cáncer de mama. Además, las pacientes sometidas a

dichos tratamientos hormonales sustitutivos, están incluidas en programas de screening de mama y se realizan mamografías anuales de control, por lo cual dichas neoplasias, en el caso de que se desarrollen, son diagnosticadas de forma precoz.

### 3.5 Actividad física

Una actividad física extrema puede producir un retraso en la menarquia. De hecho, las adolescentes que practican algún deporte como la natación o la gimnasia, presentan un retraso en la aparición de sus menstruaciones regulares (en las bailarinas de ballet, la edad media de la menarquia es de 15.4 frente a los 12.5 años del grupo control<sup>86</sup>). El desarrollo del tejido glandular mamario también presenta un retraso en las adolescentes que son bailarinas de ballet, presentando, además, periodos de amenorrea durante el tiempo que permanecen como bailarinas activas.

Existe un trabajo en el que se demuestra, que la actividad física, tanto en adolescentes como en mujeres adultas, reduce el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. El riesgo en mujeres premenopausicas que practican 4 horas a la semana de ejercicio es aproximadamente un 60% menor, comparado con el grupo control de mujeres sedentarias<sup>87</sup>.

### 3.6 Cáncer primario múltiple

Una tumoración maligna de la mama, está asociada con un riesgo relativo de 2 a 4 veces más de desarrollar una segunda neoplasia maligna en la mama contralateral, aumentando la incidencia en enfermas con historia familiar de cáncer de mama<sup>88</sup>.

Las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama también presentan un riesgo aumentado de padecer segundas neoplasias de endometrio, ovario, tiroides y colon, aunque estas asociaciones parecen ser debidas a factores de riesgo comunes<sup>89</sup>, salvo en los casos de afectación del gen BRCA.

### 3.7 - Exposición a radiaciones ionizantes.

Según los estudios realizados en Japón, en mujeres expuestas a la bomba atómica y según trabajos en los que se analizan enfermas que han sido expuestas a tratamientos médicos que incluían exposiciones repetidas a radiaciones ionizantes, (espondilitis anquilopoyética, tratamientos radioterápicos por mastitis postparto, escoliosis...), se ha demostrado que las radiaciones ionizantes sobre el tórax en dosis moderadas o altas (entre 1-3 Gy) antes de los 40 años incrementa el riesgo de cáncer de mama<sup>90</sup>. Este riesgo aumenta de forma lineal en función de la cantidad de dosis recibida y muestra una fuerte dependencia de la edad a la que se produce la exposición. El riesgo es mayor en aquellas mujeres que fueron expuestas a radiación (dosis mayores de 10 Gy) entre los 10 y 14 años, decreciendo sustancialmente con el aumento de la edad a la primera exposición<sup>91</sup>.

Existen pocos datos acerca del riesgo que puede conllevar la exposición a radiaciones ionizantes a muy bajas dosis con intención diagnóstica. Los procedimientos diagnósticos comunes como la radiografía de tórax a la mamografía, depositan una dosis media al tejido mamario de 0.0002 y 0.00015 Gy respectivamente <sup>91</sup>, estimándose que menos de un 1% de los tumores malignos de mama pueden ser atribuibles a procedimientos diagnósticos radiológicos<sup>92</sup>. Dado que la mayor parte de las enfermas, se realizan las mamografías después de los 40 años, cuando el riesgo del cáncer de mama asociado a la irradiación parece más pequeño, y que la fuente más importante, hoy por hoy, para el diagnóstico y screening del cáncer de mama es la mamografía, los beneficios de la misma sobrepasan en mucho su riesgo potencial.

#### **4 - Manifestaciones clínicas**

*La forma más frecuente de presentación del cáncer de mama es la de una tumoración palpable sin otra sintomatología, hasta en un 70% de los casos<sup>12</sup>. Cerca del 90% de las ocasiones, las tumoraciones son detectadas por las propias pacientes. Otros síntomas menos frecuentes son la telorrea, molestias inespecíficas en la mama o en el pezón, enrojecimiento o aumento a disminución de la mama. En casos avanzados, se pueden presentar como alteración de la piel y/o ulceración, o una masa axilar. Hay que destacar, que aproximadamente el 80% de las pacientes que desarrollan un cáncer de mama, no son consideradas enfermas de alto riesgo.*

*En la última década, debido a los métodos de screening es frecuente el diagnóstico de cáncer de mama debido a un hallazgo mamográfico.*

#### **5 - Protocolo diagnóstico y estudio de extensión**

*A toda paciente que acude a la consulta refiriendo la aparición de una tumoración en la mama, se le debe realizar una cuidadosa historia clínica haciendo especial referencia a enfermedades previas de la mama, estado menstrual de la paciente, paridad y a la existencia de antecedentes familiares de cáncer de mama.*

*Posteriormente se debe realizar una minuciosa exploración física, que incluya una inspección cuidadosa de ambas mamas, describiendo claramente el tamaño del nódulo, localización, forma, movilidad y estado de la piel de la mama afecta.*

*Especial atención merece el estado de las cadenas de drenaje ganglionar de la mama, como la axila y las cadenas supraclaviculares. Es importante especificar el número, tamaño, consistencia, movilidad o fijación de los mismos. En aproximadamente 20 - 35% de los casos con axila clínicamente negativa, presentan posteriormente afectación histológica, mientras que en el 25 -35% de las pacientes con axila clínicamente positiva no se encuentra tumor en la axila<sup>93</sup>. Se debe completar la exploración física, con una exploración abdominal para descartar hepatomegalias o masas abdominales, así como una valoración ginecológica.*

*Los estudios de laboratorio incluyen un sistemático de sangre completo, un perfil bioquímico, con particular interés en el perfil hepático y la fosfatasa alcalina, así como una muestra de marcadores tumorales a nivel sérico, aunque no se ha demostrado que tengan un valor pronóstico de forma preoperatoria. Antígenos como el Ca 15.3 o el Ca 549 son marcadores que se encuentran habitualmente elevados entre el 20 y el 50% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, pero también pueden verse elevados en enfermedades benignas de la mama o enfermedades benignas gastrointestinales, disminuyendo la posible eficacia de este marcador como screening<sup>94</sup>.*

Los estudios radiográficos previos a la biopsia, incluyen una radiografía simple de tórax y una mamografía bilateral. En un trabajo de Morrow<sup>95</sup>, 216 pacientes fueron seleccionadas para realizar un tratamiento conservador en base a la exploración física inicial y a una mamografía bilateral, pudiéndose realizar dicho tratamiento en el 97% de las enfermas. Además, fueron diagnosticados carcinomas de mama contralaterales en el 2.4% de los casos. Actualmente, la mayoría de las lesiones menores de 1 cm detectadas en la mamografía, corresponden a carcinoma intraductal. El uso de la resonancia magnética nuclear para identificar pacientes que presenten carcinomas multifocales, está en estudio. Algunos trabajos preliminares, indican que la resonancia magnética nuclear puede detectar focos adicionales de enfermedad en un 20 a un 35% de pacientes<sup>96 97</sup>, por lo cual, sería un procedimiento muy útil en aquellas pacientes que desean una cirugía conservadora, pero se necesitan mas trabajos para demostrar su necesidad como prueba diagnóstica en el estudio de extensión.

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha mediante la exploración y /o los hallazgos mamográficos o ecográficos, se debe realizar una PAAF o biopsia.

Cuando se va a realizar una biopsia diagnóstica, es importante valorar tanto por la paciente como por el cirujano, si se va a realizar un tratamiento conservador. Una vez practicada la biopsia, se debe realizar un estudio anatomopatológico completo con especial atención acerca del tipo histológico, grado de diferenciación, existencia de áreas de carcinoma intraductal y su porcentaje en el total de la biopsia. Así mismo, se debe informar del

*estado de los bordes de la zona biopsiada y del tamaño de la tumoración. Es importante realizar en todas las pacientes un estudio inmunohistoquímico, para valorar distintos factores pronósticos<sup>93</sup>.*

*Los receptores hormonales deben ser analizados de forma rutinaria, puesto que no solo son una importante fuente pronóstica, sino que también pueden ser responsables de decisiones terapéuticas futuras, en cuanto a tratamientos adyuvantes se refiere. Se han desarrollado técnicas inmunohistoquímicas para un análisis cualitativo, cuando el estudio en fresco no ha sido posible.*

*Una vez que el resultado de la biopsia ha sido positivo, se debe realizar un vaciamiento axilar, fundamentalmente por el valor pronóstico que tiene dicho proceder quirúrgico.*

*Así mismo, para completar el estudio de extensión se debe realizar una gammagrafía ósea y una ecografía abdomino-pélvica para descartar enfermedad a distancia, aunque el estudio de extensión debe ser dirigido, fundamentalmente, por el estadio clínico de la enferma y los síntomas que presenta. Así, aunque la gammagrafía ósea se solicita de forma rutinaria como estudio de extensión en las enfermas diagnosticadas de cáncer de mama, solo en el 5% de las pacientes con estadio I o II de la enfermedad se encuentran metástasis óseas ocultas<sup>98</sup>. Por el contrario, en enfermas con estadio III se encuentran hasta un 20% de metástasis óseas asintomáticas.*

*El rendimiento de la ecografía hepática como screening es todavía mas bajo, sobretodo en estadio I y II del cáncer de mama. Los estudios de imagen hepáticos solo se reservan para las enfermas con alteraciones en la bioquímica hepática, o con sospecha de metástasis óseas.*

## **6 - ESTADIAJE**

*El estadiaje de las pacientes se realiza en un intento de agrupar a las pacientes en función de la extensión de su enfermedad. Su utilidad viene dada en términos de:*

- 1- Determinar de forma individual la opción de tratamiento en cada paciente.*
- 2- Estimar el pronóstico.*
- 3- Comparar los distintos tratamientos empleados en un mismo grupo de pacientes con el mismo estadio.*

*El estadiaje universalmente aceptado es el de la AJCC<sup>99</sup> (American Joint Committee of Cancer) con el apoyo del Nacional Cancer Institute, el College of American Pathologists y los American Colleges of Physicians, Radiology and Surgeons. Dicho sistema de estadiaje es tanto clínico como patológico y está basado en la clasificación TNM donde el T se refiere al tumor, el N a los ganglios y el M a las metástasis.*

### **6.1 Estadiaje clínico.**

#### *Tumor primario*

*El estadiaje clínico (cTNM ó TNM) de acuerdo a la última clasificación de la AJCC<sup>99</sup>, se basa en toda la información disponible antes de realizar el tratamiento definitivo. Esto*

*comprende los hallazgos de la exploración física, los estudios radiológicos, los hallazgos de la intervención y el examen patológico de la mama o de otros tejidos, aunque de forma menos específica que la necesaria para el estadiaje patológico. Los hallazgos de la intervención necesarios para realizar un estadiaje clínico incluyen el tamaño de la tumoración, la existencia de invasión de la pared costal y la presencia y/o ausencia de metástasis regionales o a distancia. La utilidad principal del estadiaje clínico, es seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente y evaluar la respuesta y toxicidad de los distintos tratamientos en un mismo grupo de pacientes.*

*El tamaño clínico se correlaciona en cuanto a la clasificación con los tamaños en el estadiaje patológico.*

### *Afectación axilar*

#### *Clínica*

*Nx: la afectación clínica axilar no puede ser definida (p.ej. se ha hecho vaciamiento previo)*

*N0: no afectación clínica*

*N1: metástasis en ganglios axilares móviles.*

*N2: metástasis en axila homolateral fijas unas a otras o fijas a otras estructuras.*

*N3 : metástasis en mamaria interna homolateral.*

## 6.2 Estadiaje patológico

*El estadiaje patológico (pTNM) incluye todos los datos recogidos para el estadiaje clínico, más todos los hallazgos patológicos de la tumoración primaria de la mama y del vaciamiento axilar. El estadiaje patológico aporta una información más ajustada acerca del pronóstico final de las enfermas.*

*La clasificación TNM para el cáncer de mama es la siguiente:*

### 6.2.1 Tumor Primario (T).

*Tx: el tamaño del tumor primario no puede ser determinado.*

*T0: No evidencia de tumor primario.*

*Tis: Carcinoma in situ (carcinoma intraductal, lobulillar enfermedad de Paget del pezón ).*

*T1: Tumor menor de 2 cm en su diámetro máximo.*

*T1a Tumor menor de 5 mm.*

*T1b Tumor mayor de 5 mm pero menor de 10 mm*

*T1c Tumor mayor de 10 mm pero menor de 20mm*

*T2: Tumor mayor de 2 cm pero menor de 5 cm en su diámetro máximo.*

*T3: Tumor mayor de 5 cm en su diámetro máximo*

*T4: Tumor de cualquier tamaño pero que infiltra la pared costal o la piel.*

*T4a :Cuando la tumoración invade la pared costal.*

*T4b :Edema (piel de naranja), ulceración de la piel, o nódulos cutáneos satélites en la misma mama.*

*T4c : Ambos (T4a y T4b)*

*T4d : Carcinoma inflamatorio.*

### 6.2.2 Afectación axilar

#### Patológica

*pNx: la afectación axilar no puede ser definida*

*pN0: no afectación axilar.*

*pN1: metástasis en ganglios axilares móviles*

*pN1a: solo micrometástasis (ninguna mayor de 2 mm)*

*pN1b: metástasis en ganglios axilares mayores de 2 mm*

*pN1bi Metástasis en 1 a 3 ganglios, siendo la afectación en cualquiera de los ganglios mayor de 2mm.*

*pN1bii Metástasis en mas de 4 ganglios con afectación mayor de 2mm pero menor de 2 cm en su diámetro mayor.*

*pN1biii Rotura capsular de ganglio linfático, siendo el tamaño de la afectación menor de 2 cm en su diámetro máximo.*

*pN1biv Afectación ganglionar mayor de 2 cm en su diámetro máximo.*

*pN2: metástasis en axila homolateral estando los ganglios fijos unos a otros, o fijos a otras estructuras.*

*pN3: metástasis en mamaria interna homolateral.*

### 6.2.3 Metástasis a distancia

*Mx: no se puede definir si existe o no afectación metastásica.*

*M0: no metástasis*

*M1: metástasis a distancia (incluida la afectación ganglionar de la fosa supraclavicular.*

### 6.3 Estadiaje por grupos

*Estadio 0: Tis N0 M0*

*Estadio I: T1 N0 M0*

*Estadio IIA: T0 N1 M0*

*T1 N1 M0*

*T2 N0 M0.*

*Estadio IIB: T2 N1 M0  
T3 N0 M0.*

*Estadio IIIA: T0 N2 M0  
T1 N2 M0  
T2 N2 M0  
T3 N1 M0  
T3 N2 M0*

*Estadio IIIB: T4 con cualquier N, M0.  
Cualquier T con N3 M0.*

*Estadio IV: Cualquier T y cualquier N, M1*

#### 6.4 Consideraciones al estadiaje

*Existen diversas especificaciones para la realizar una clasificación correcta de los pacientes por estadios:*

*Tamaño tumoral clínico: se debe utilizar el que de forma más precisa pueda determinar dicho tamaño (p.ej la exploración física o la mamografía).*

*Tamaño tumoral patológico: el tamaño patológico viene definido por el tamaño de la tumoración del componente*

*infiltrante, es decir que aunque la mayor parte de la tumoración sea el componente no invasivo y solo una mínima parte sea el componente infiltrante, el tamaño tumoral viene dado por el componente infiltrante.*

*Tumores multicéntricos:* *Si existen varias tumoraciones infiltrantes, el tamaño patológico viene dado por el tamaño de la tumoración más grande. En estos casos, se debe especificar que el tumor es multicéntrico, pues su comportamiento es distinto que en los tumores únicos.*

*Tumores bilaterales simultáneos:* *se clasifican de forma separada.*

*Retracciones de la piel y del pezón* *que no coincidan con las descripciones hechas en los T4 pueden aparecer en los T1 T2 sin cambiar su estadio.*

*Afectación de la pared costal:* *se entiende por pared costal el músculo serrato, las costillas y los músculos intercostales, pero no los músculos pectorales.*

*Carcinomas inflamatorios:* *es una entidad clínico-patológica que consiste en edema de la mama afecta, adquiriendo una coloración rojiza, con endurecimiento difuso y habitualmente sin una clara masa palpable debajo. Toda esta presentación clínica es debida a la embolización por tumor de los linfáticos dérmicos. Es fundamental que el clínico sepa diferenciar entre el edema postcirugía, que en ocasiones se desarrolla en las*

*enfermas sometidas a tratamientos conservadores, que al verdadero desarrollo de un tumor inflamatorio de mama.*

## **7.- Anatomía patológica.**

*El examen histopatológico de la mama, nos permite obtener una información imprescindible para el diagnóstico de la lesión, ayudando a determinar el pronóstico de la paciente y consiguiendo un mayor conocimiento de la evolución natural de la enfermedad.*

*Actualmente, existen varias clasificaciones histopatológicas en uso del cáncer de mama. Las mas frecuentemente utilizadas son las de la Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)<sup>100</sup> y la de la World Health Organization<sup>101</sup>. Los carcinomas de mama se clasifican en ductales o lobulares, en función de si se originan en el ducto o en el lóbulo de la mama normal. De todas formas, la mayoría de los tumores de mama se originan en la sección terminal ductal de la mama, independientemente del tipo histológico que se trate.*

### **7.1 Tipos histológicos**

*El estudio histopatológico detallado, va a dar lugar al reconocimiento de distintas características citológicas e histológicas, que dan lugar a su vez a distintos subtipos de carcinoma.*

*La AJC<sup>102</sup> ha desarrollado un sistema de clasificación histológica para los tumores de mama.*

1.- Carcinoma intraductal. Constituyen un grupo heterogeneo de neoplasias, que se originan en el epitelio de los ductos o los lóbulos de la mama, que no infiltran la membrana basal ni el estroma circundante. El carcinoma ductal in situ representa aproximadamente del 10-15% de todas las neoplasias y constituye de un 20-30% de las lesiones detectadas mamográficamente. El carcinoma in situ, se clasifica en ductal o lobular en funcion de las características citológicas y el patrón de crecimiento que presente en la muestra. Las diferencias entre el carcinoma ductal in situ y el lobular in situ son claras, pero frecuentemente se presentan de forma conjunta.

La historia natural del carcinoma in situ, se caracteriza por un muy bajo riesgo de adenopatias axilares<sup>103-104</sup> (menor de un 1%) y una mortalidad extremadamente baja (menos de un 5%). Debido a la baja incidencia de metástasis axilares, no se recomienda el vaciamiento axilar en este tipo de pacientes. La distribución del carcinoma in situ (DCIS) en el volumen mamario, es un dato importante a la hora de valorar, si se realiza un tratamiento quirúrgico conservador sobre la mama, o bien se realiza un tratamiento quirúrgico radical. El DCIS es considerado como un enfermedad multicéntrica, según algunas series, hasta en el 47% de los casos. Estudios más recientes y rigurosos, han demostrado que la multicentricidad del carcinoma in situ es rara. En un trabajo de Holland<sup>105</sup> se estudian 119 piezas de mamas mastectomizadas con una estrecha correlación mamográfica y patológica. En todos los casos menos en uno, el DCIS se situaba en el mismo cuadrante. Aun así, aunque el DCIS se presente en un mismo cuadrante, existen pequeñas zonas “gap” dentro de la pieza<sup>106</sup>. Estos “gaps”, se encuentran en una distancia menor de 5 mm en el 82% de los casos, y son infrecuentes en las neoplasias de alto grado de

diferenciación (10%), pero bastante frecuentes en las lesiones de grado intermedio (45%) o bajo grado (30%).

2.- Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación. Suponen el 70-80% de los tumores infiltrantes de la mama. Se definen así, cuando existe invasión microscópica del estroma circundante y no existen hallazgos histológicos especiales. A la exploración clínica, se caracterizan por el hallazgo de un nódulo duro a la palpación. Este tipo de tumores metastatizan con frecuencia en la axila. Histológicamente se observan distintos grados de diferenciación y frecuentemente presenta un “carcinoma in situ” asociado.

3.- Carcinoma medular. Son lesiones normalmente circunscritas, que pueden alcanzar dimensiones importantes, pero presentan un grado pequeño de capacidad invasiva. Constituyen de un 5-7% de todos los tumores invasivos, y se caracterizan por un borde neto claro, un núcleo pobremente diferenciado y una intensa infiltración por linfocitos pequeños. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años es mejor que para los carcinomas infiltrantes sin otra especificación (entre un 82.7% según la serie de Moore y un 78% según la serie de Richardson). Los tumores que tienen un pronóstico más favorable, son aquellos que cumplen todas las características histológicas descritas previamente, mientras que los tumores que solo las cumplen parcialmente (tumores medulares “atípicos”), no tienen tan buen pronóstico<sup>107</sup>.

4.- Carcinoma tubular. Es el también denominado adenocarcinoma bien diferenciado y constituye de un 3-5% de las

neoplasias de mama<sup>108</sup>. Está constituido por elementos tubulares dispuestos en configuraciones abigarradas. Para el diagnóstico de carcinoma tubular, se precisa que la tumoración esté constituida en un 75% o más, por dichos elementos tubulares. Las metástasis ganglionares son raras y el pronóstico es considerablemente mejor que el del carcinoma infiltrante sin otra especificación.

5.- Carcinoma mucinoso es el también denominado carcinoma coloide y constituye aproximadamente el 3% de las neoplasias mamarias. Es de lento crecimiento y puede alcanzar tamaños grandes diagnosticándose, fundamentalmente en mujeres mayores. Son crepitantes a la palpación y están formados por una masa mucinosa separada por tabiques<sup>108</sup>. Cuando el tumor es predominantemente mucinoso, puede tener un buen pronóstico.

6.- Carcinoma lobulillar infiltrante. Es un tumor relativamente infrecuente, constituyendo tan solo de un 5% a un 10% de los casos en todas las series. La presentación clínica más habitual, es la de una zona de endurecimiento difuso y mal definido en la mama. Dicha zona, detectada tanto clínica como radiológicamente, suele ser tan solo una mínima parte de la lesión, siendo la afectación patológica habitualmente mucho mayor<sup>109</sup>. Microscópicamente esta constituido por células pequeñas colocadas en empalizada (“fila india”), con tendencia a crecer alrededor de los conductos y de los lóbulos. Presentan la característica histológica de su frecuente multicentricidad, tanto en la misma mama como en la contralateral. Aun así, presentan el mismo pronóstico y la misma incidencia de metástasis axilares que los carcinomas infiltrantes sin otra especificación, aunque las zonas de metástasis son distintas.

7.- Enfermedad de Paget del pezón. Ocurre tan solo en un 1% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Describe fundamentalmente, la afectación del pezón por el tumor, estando de acuerdo la mayoría de los autores, en que representa la extensión de la neoplasia desde los ductos retroareolares hasta el pezón. El tumor subyacente, puede ser infiltrante o intraductal. El pronóstico está relacionado con el tipo histológico del tumor asociado<sup>12</sup>.

## **8. - Tratamiento conservador del cancer de mama**

### **8.1. Introducción**

*El tratamiento conservador del cáncer de mama, es un método apropiado para el tratamiento local de la mayoría de las pacientes con estadios clínico-patológicos I - II de mama. Dicho tratamiento, permite unas tasas de supervivencia iguales que el tratamiento quirúrgico con mastectomía radical y vaciamiento axilar, con la ventaja añadida de la preservación de la glándula mamaria, con las implicaciones psicológicas que ello lleva asociado.*

*El tratamiento conservador del cáncer de mama consiste, en la extirpación del tumor primario y del tejido mamario sano que lo rodea (técnicamente recibe los nombres de lumpectomía o tumorectomía, cuadrantectomía o mastectomía parcial). La mastectomía total, es también un tratamiento local adecuado para los estadios I-II del cáncer de mama, cuando la cirugía conservadora no está indicada o es rechazada por la paciente. Ambas técnicas quirúrgicas se acompañan de una disección axilar, la cual aporta un importante factor pronóstico.*

*Hasta principios de los años 60, el cáncer de mama se consideraba una enfermedad locorregional, cuyo mejor manejo era la mastectomía radical. Durante los últimos 20 años, se han realizado múltiples estudios randomizados comparando los resultados, en cuanto a control local y a distancia, de la cirugía más conservadora frente a la mastectomía radical.*

8.1.1 Estudios retrospectivos que analizan la indicación de tratamiento radioterápico en la cirugía conservadora de la mama.

Desde mediados de los años 50, varios centros han publicado sus resultados acerca de la indicación de tratamiento radioterápico en las enfermas en las que se realizaba un tratamiento quirúrgico conservador, sobre todo en aquellas pacientes estadios I - II.

Las conclusiones de las distintas series son difíciles de comparar, debido a que la selección de las pacientes no es la misma según los distintos trabajos, las técnicas quirúrgicas son diferentes, y las dosis y técnicas de radioterapia utilizadas difieren de unos centros a otros.

Uno de los trabajos más significativos, corresponden al Joint Center Radiation Oncology (JCRT)<sup>110</sup>, en el que se analizan 411 pacientes tratados con biopsia excisional y radioterapia, durante el periodo de tiempo transcurrido entre los años 1968 hasta 1980. Las pacientes recibieron tratamiento con radioterapia a todo el volumen mamario, con un boost realizado con RT externa o un implante con RT Intersticial con Iridio 192 hasta una dosis de 6000 cGy. La tasa de recidiva local a 5 años, era de un 6% para estadios I y de un 8% para estadios II. Sin embargo, en un trabajo retrospectivo realizado en el Royal Marsden<sup>111</sup>, en un grupo de 211 pacientes a los que no se les realizó vaciamiento axilar, pero que, clínicamente eran axila negativa, los resultados fueron en cuanto a tasa de recidiva locorregional a 5 años de un 14.5% y a 10 años del 21.5%. En este grupo de pacientes, se les administró a todo el volumen mamario una dosis total de 45 Gy en 20 fracciones a lo

*largo de 8 semanas, seguido de un boost de 1000 cGy en 5 fracciones a lo largo de 2 semanas. La diferencia de resultados entre ambos estudios, es debida, en su mayor parte, a los distintos grupos de pacientes analizados, dosis total administrada y al distinto fraccionamiento utilizado en los diferentes centros.*

*A pesar de todos los inconvenientes de los estudios retrospectivos, una conclusión importante que se puede obtener, es la que se refiere al tiempo del fracaso locorregional. La mayoría de los fracasos locorregionales en las enfermas en las que se ha realizado una mastectomía, ocurren en los primeros años después de la cirugía. Las pacientes en las que se les realiza una cirugía conservadora, deben ser seguidas periódicamente de forma estrecha, durante un periodo de tiempo mayor. En un estudio cooperativo realizado en 152 pacientes tratadas antes de 1967, en el Institute Curie<sup>12</sup> y en el Princess Margaret, con un seguimiento mínimo de 15 años, se analizó de forma retrospectiva su evolución. A pesar de que las técnicas y los equipos de tratamiento han evolucionado de forma notable en los últimos años, las conclusiones de este trabajo son todavía válidas. La mayoría de las recidivas locorregionales, ocurren durante los 5 primeros años después del tratamiento inicial, y la curva de recidiva local se mantiene constante hasta 14 años después del tratamiento RT. No se encontraron recidivas locales entre los 15 y 20 años después del tratamiento. Aunque el riesgo absoluto de recidiva local, puede que sea algo menor con las técnicas de tratamiento actuales, el tiempo para la recidiva local es todavía válido. El tratamiento de rescate para las pacientes que sufrieron una recidiva local fue, habitualmente, una mastectomía total, alcanzando una supervivencia libre de enfermedad de un 58% a 5 años y de un 50% a 10 años. Estos resultados, no varían en función del tiempo*

*transcurrido desde el tratamiento inicial, a la aparición de la recidiva. Todos estos datos sugieren, que se obtiene un mayor control local de la enfermedad, cuando se emplean unas más altas dosis de radioterapia, así como que, el pronóstico de aquellas pacientes que sufren una recidiva local después de un tratamiento quirúrgico conservador, tienen un mejor pronóstico que aquellas pacientes que sufren un fracaso local después de una mastectomía radical.*

### *8.1.2 Estudios prospectivos que analizan la indicación de tratamiento radioterápico en la cirugía conservadora de la mama*

*Existen varios estudios prospectivos randomizados que comparan, el uso de cirugía conservadora mas tratamiento radioterápico posterior, frente a un tratamiento con mastectomía radical. Dichos estudios, son comparables entre sí en cuanto a factores pronóstico y tienen el adecuado número de pacientes, así como un correcto seguimiento para evaluar las tasas de supervivencia.*

*Uno de los trabajos clásicos de la literatura, es el estudio randomizado del Instituto de tumores de Milán<sup>113-114</sup>. Desde 1973 a 1980, se evaluaron 701 pacientes con tumores primarios de mama de hasta 2 cm de diámetro máximo y con axila clínicamente negativa (T1N0). Las pacientes fueron randomizadas a recibir, tratamiento con cirugía radical, o bien un tratamiento con cirugía conservadora (cuadrantectomía) más tratamiento con radioterapia complementaria. Se realizó disección axilar en todas las pacientes. A las pacientes del grupo que recibieron tratamiento radioterápico, se les administró una dosis de 5000 cGy a todo el volumen mamario en 5 semanas más un boost con radioterapia externa de 1000 cGy.*

*Ambas ramas del estudio se equilibraron de manera adecuada, en relación a la edad, tamaño del tumor y afectación axilar. Las pacientes a las que se les realizó mastectomía tipo Halstead, tuvieron la misma supervivencia global que las pacientes a las que se les realizó tratamiento conservador.*

*El estudio prospectivo del National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-06<sup>115</sup>, constituye uno de los estudios randomizados más importantes, donde se comparan la cirugía conservadora sola, frente a tratamientos con cirugía conservadora y tratamiento radioterápico complementario, o un tratamiento con mastectomía radical . El estudio se inició en 1976 y se cerró en 1984, existiendo dentro de la randomización 3 brazos de tratamiento. A todas las pacientes de este estudio se les realizó vaciamiento axilar, y si se detectaba la presencia de ganglios positivos recibían tratamiento adyuvante con quimioterapia. Todas las pacientes que fueron sometidas a tratamiento conservador, tenían márgenes quirúrgicos libres de infiltración tumoral. Si los márgenes de resección se encontraban afectados, (aproximadamente en un 10% de las pacientes), las enfermas eran tratadas con mastectomía radical. Analizadas las pacientes, se observó que existía, de forma estadísticamente significativa, un aumento de la recidiva local en las pacientes tratadas exclusivamente con cirugía conservadora, frente a las que habían sido tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. Estos resultados son similares tanto, si las pacientes presentaban ganglios positivos o negativos. En este trabajo se demostró, que no había diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, cuando se compara el tratamiento radical frente a tratamiento quirúrgico conservador más tratamiento radioterápico posterior.*

*Este dato demuestra que, el tratamiento conservador tiene, de hecho, una influencia importante en la supervivencia de las pacientes, especialmente en aquellas que presentan estadios iniciales. Las pacientes con ganglios patológicamente negativos, parece que tienen un mayor potencial de curación realizando tan solo un tratamiento efectivo local de la enfermedad. Las pacientes que debutan de inicio con ganglios axilares positivos, parecen tener una incidencia mucho mayor de metástasis subclínicas al inicio de la enfermedad.*

*Otros estudios randomizados han llegado a las mismas conclusiones, como el estudio del Goussave-Roussy<sup>116</sup>, Nacional Cancer Institute de Bethesda<sup>117</sup> y el del grupo danés<sup>118</sup>.*

*Todos estos trabajos randomizados han demostrado dos puntos muy importantes: las distintas técnicas de radioterapia influyen en los resultados en cuanto a control local de la enfermedad, y que dicho control local influye, a largo plazo, en una mejor supervivencia en un subgrupo de pacientes. Así mismo han demostrado, que cuando se realizan técnicas adecuadas de tratamiento radioterápico, no existen diferencias significativas entre las pacientes tratadas con mastectomía radical o tratamiento quirúrgico conservador. Por otro lado, estos trabajos confirman los resultados de los trabajos retrospectivos previos.*

### 8.1.3 Factores pronóstico en la recidiva local

#### 8.1.3.1 Recurrencias locales en pacientes tratados con mastectomía.

*La incidencia de recidiva locorregional después de mastectomía es debida a varios factores. El factor que parece tener una mayor importancia pronóstica, es la afectación patológica de los ganglios axilares. La incidencia de recurrencia local, después de mastectomía radical en una paciente con ganglios patológicamente negativos, es de aproximadamente un 3 - 8%. Aun así, esta incidencia se eleva aproximadamente hasta un 19 - 27% si los ganglios axilares están infiltrados por tumor<sup>119-120</sup>. De todos los pacientes que sufren una recurrencia locorregional, 1/3 de esas recurrencias se asocian con diseminación a distancia en el mismo momento del diagnóstico, mientras que los restantes 2/3 se presentan exclusivamente como recidiva local. El problema de la recidiva local es el difícil control de la misma, dado que la mayoría de estos pacientes acaban con diseminación a distancia a pesar de controlar la recidiva local. La tasa de supervivencia a 5 años en enfermas diagnosticadas exclusivamente de recidiva local se sitúa en un rango comprendido entre un 35 - 50%, siendo la supervivencia libre de enfermedad tan sólo de un 20 - 30%<sup>121-122-123</sup>. Por tanto, la recidiva local después de un tratamiento con cirugía radical, está asociado con un peor pronóstico.*

#### 8.1.3.2- Factores pronósticos en la recidiva local en el tratamiento conservador del cáncer de mama

*La combinación de cirugía conservadora y radioterapia, constituye un tratamiento eficaz para las enfermas con estadios I-II de cáncer de mama y una alternativa al tratamiento standard con mastectomía radical. De hecho, en el consenso del NIH de 1990 se*

consideraba que la cirugía conservadora era “preferible” a la mastectomía, dado que las tasas de supervivencia global son similares<sup>6</sup>.

Con una adecuada selección de pacientes y unas correctas técnicas de cirugía y radioterapia, se obtienen unos elevados índices de control local, pero existe una pequeña proporción de pacientes que presentan fracaso local y que según las distintas series, varían entre un 1.5 - 2% al año durante al menos los 10 primeros años después del tratamiento<sup>124 112</sup>. Se está investigando acerca de los factores que pueden influir en dichas recidivas locales, para una vez determinados, disminuir el índice de fracasos locales, bien mejorando la selección de las pacientes o mejorando las técnicas de tratamiento.

Varias instituciones han estudiado como factores de riesgo, en la recidiva local, la influencia de diversas características patológicas. A pesar de ello, la comparación entre diversos estudios, se hace difícil debido a las distintas características de las poblaciones estudiadas en los distintos trabajos. Así, el criterio de selección de pacientes, el concepto de resección del tumor con unos márgenes de seguridad (tumorectomía frente a cuadrantectomía), las técnicas y dosis de irradiación (incluida la diversidad de criterios al indicar la sobreimpresión) y el seguimiento de la serie son distintos en cada estudio. A todo ello, se añade, que varían entre los diferentes estudios los criterios a la hora de definir características patológicas y que los análisis estadísticos no son superponibles. Por todos estos motivos, se puede explicar que los resultados entre los distintos trabajos puedan parecer discrepantes.

*Los dos factores que parecen tener una mayor influencia en el riesgo de recidiva local son: el estado de los bordes quirúrgicos y la presencia de componente intraductal extenso en el tumor inicial. Otros factores que influyen en el riesgo de recidiva local son el grado de diferenciación, tipo histológico, infiltración vásculo-linfática y la necrosis.*

#### 8.1.3.2.1 Afectación microscópica de los bordes.

*Numerosos estudios ya han demostrado, que la extirpación completa del tumor antes del inicio del tratamiento radioterápico, es el procedimiento quirúrgico mínimo para obtener unos valores aceptables de control local de la enfermedad<sup>125-126</sup>, pero cual es la cantidad de tejido sano que es preciso extirpar alrededor de la zona tumoral permanece en debate.*

*De inicio, existen serias dificultades a la hora de valorar el estado de los márgenes libres de la pieza quirúrgica. Las superficies de excisión de la mama suele ser muy complejas e irregulares, y el área alrededor de la zona tumoral suelen ser muy grande. En ocasiones, la pieza le llega el patólogo fragmentada, con lo cual es imposible valorar el estado de los márgenes. Además, no existen reglas generalizadas entre los distintos Centros, de como se deben examinar los márgenes, ni cuantas muestras se deben tomar de los mismos para su evaluación correcta.*

*Otro problema añadido, es la falta de uniformidad a la hora de definir lo que se interpreta como margen negativo, positivo o próximo. Habitualmente, los patólogos coinciden en que cuando el tumor está presente en la superficie de corte, los márgenes quirúrgicos son positivos. La definición de margen negativo es más problemática. Algunos autores como los del NSABP B-06, consideran que la presencia de algún adipocito o fibra colágena entre el tumor y el límite de la pieza es suficiente para considerarlo como borde libre<sup>127</sup>, consiguiendo un control local de la enfermedad y una supervivencia superponible a las enfermas tratadas con mastectomía. Otros autores, requieren una distancia mínima*

*arbitraria (5mm) entre el borde del tumor y el límite de la pieza, para considerar dicho margen*

*En el trabajo publicado por el Joint Center, se analizan 340 pacientes diagnosticadas de carcinomas infiltrantes, en las que se pudo determinar el estado de los bordes y cuyo seguimiento mínimo fue de 5 años. La dosis total administrada al volumen tumor fue de al menos 60 Gy. El margen positivo fue definido como la presencia de carcinoma infiltrante en el borde mismo de la pieza, el margen próximo cuando la tumoración se encontraba a 1 mm del borde de la pieza y el margen libre cuando la tumoración se encontraba a mas de 1mm. Se definió como borde focalmente positivo, cuando el tumor afectaba al margen en solo 3 campos o menos de gran aumento. El índice de recurrencias locales en las pacientes con bordes claramente afectados fue, de un 28% frente a un 3 % en las pacientes con bordes negativos<sup>128</sup>.*

*Otra consideración técnica final, es la evaluación de los márgenes en relación con la propia intervención quirúrgica en sí. Después de la excisión de la masa tumoral, un pequeño anillo de la periferia de la tumoración se puede necrosar. Esto supondría, que pequeñas áreas tumorales alrededor de la masa inicial y que quedan en la mama pueden ser destruidas en este proceso de desvitalización. Esto explicaría porque inicialmente, en ocasiones, los bordes de resección son positivos y cuando se realiza una ampliación de la zona de biopsia no se identifican restos tumorales.*

### 8.1.3.2.2- Presencia de componente in situ extenso

*La extensión y distribución del componente intraductal extenso (CIS extenso) junto con el componente infiltrante, es un factor importante a la hora de la recurrencia local en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Los primeros trabajos que demostraron un incremento del riesgo de recidiva asociado al CIS extenso fueron los de Harris y Schnitt<sup>129 130</sup>. Definieron el componente intraductal extenso como aquellos carcinomas que muestran la presencia de componente in situ importante (que constituya al menos un 25% del tumor) y/o la presencia de un gran componente in situ fuera de los bordes de la zona infiltrante. Dentro del concepto del CIS extenso, también se incluyeron los tumores que eran predominantemente in situ, pero que presentaban uno o más focos de invasión microscópica estromal.*

*En un trabajo publicado por el Joint Center, las pacientes con CIS extenso presentaban un índice de recidiva local del 24% frente al 6% en las pacientes que no tenían un componente in situ extenso ( $p=0.0001$ )<sup>131</sup>. Del grupo con componente in situ extenso, el 89% de las recurrencias eran centrales, (es decir su aparición era en el mismo sitio inicial de la tumoración), o marginales (inmediatamente adyacentes a la zona de sobreimpresión), siendo sólo el 4% de las recidivas en otra zona de la mama. Por el contrario, en las enfermas sin componente CIS extenso el 55% de las recurrencias eran centrales o marginales, frente al 28% en otra localización, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas ( $p=0.004$ ). Es importante matizar, que estos trabajos se realizaron con enfermas tratadas entre los años 1968 y 1982, época en las que habitualmente los márgenes de resección no eran evaluados de*

forma rutinaria, y habitualmente no se realizaba una mamografía preoperatoria.

Trabajos posteriores, han demostrado que el riesgo de recidiva local, en las enfermas que presentan CIS extenso, puede disminuir con el uso de extirpaciones más amplias<sup>132</sup>. En un trabajo de Schnitt<sup>133</sup>, en las pacientes que tenían que ser sometidas a una ampliación de tumorectomía por bordes próximos o afectados, se observó, que la posibilidad de que existiera tumor residual en la pieza de ampliación era significativamente mayor en las enfermas con CIS extenso, que en aquellas en las que el componente CIS no estaba presente (88% versus 48%,  $p=0.002$ ). Además, en las pacientes con CIS extenso el tumor residual encontrado en la pieza de ampliación era de tipo CIS y habitualmente extenso (44% de las pacientes con CIS extenso frente al 2% de las pacientes sin componente CIS). Por contra, en las pacientes que no presentaban un CIS extenso inicial, solo se encuentra tumor residual en forma de escasos focos de ca infiltrante o in situ.

Este hecho, se explica también por estudios con piezas de mastectomía, en los que se demuestra que las pacientes con CIS extenso tienen una mayor incidencia de componente intraductal extenso (CIS) en la vecindad del tumor. En un trabajo de Holland<sup>134</sup>, se estudia la presencia de CIS en piezas de mastectomía y su correlación radiológica y anatomopatológica. En este trabajo las pacientes que presentaban CIS extenso, tenían un riesgo mucho mayor de tener áreas de CIS residual en el resto de la mama, que las enfermas que no presentaban dicho componente CIS (71% versus 28%;  $p=0.00001$ ). Además, en un 30% de las pacientes que presentaban CIS extenso, el componente in situ residual se

*extendía al menos 2 cm mas allá del borde del tumor primario, mientras que solo en un 2% de las pacientes que no presentaban CIS extenso se encontraban estos hallazgos ( $p < 0.0001$ ). Del resultado de estos trabajos, se extrapola que las lesiones de CIS extenso están asociadas a un componente intraductal, que habitualmente es más extenso que el que se puede apreciar clínicamente en el momento de la cirugía. Por tanto, las pacientes que presentan un componente in situ extenso y son sometidas a una resección solo limitada a la zona evidente clínicamente, tienen un riesgo potencial muy alto de presentar una cantidad importante de carcinoma intraductal residual subclínico en la vecindad del tumor. La explicación más razonable, para el hecho de que las enfermas con CIS extenso tengan un mayor índice de recidivas locales, es que ese resto de enfermedad subclínica sea tan grande, que el tratamiento con radioterapia no pueda controlar la enfermedad con unas dosis que sean cosméticamente aceptables. También es posible, que esas zonas residuales con carcinoma in situ contengan compartimentos con cierta hipoxia que haga a esas células relativamente radioresistentes.*

*En resumen, los tumores con CIS extenso representan un subcategoría de carcinomas infiltrantes, que se presentan con más frecuencia en mujeres jóvenes, y que se caracteriza por una mayor incidencia de afectación subclínica intraductal en la vecindad del tumor primario, pudiéndose sospechar la presencia de CIS extenso de forma preoperatoria en base a los hallazgos de la mamografía prequirúrgica. Los tumores con CIS extenso presentan un mayor índice de recidivas locales, cuando solo se realiza una resección limitada de la tumoración previa al tratamiento con radioterapia, mientras que los CIS negativos presentan unos índices bajos de recidiva local, permitiendo una resección más limitada. Por*

*tanto, la determinación de la presencia de CIS extenso, es un factor importante para determinar la extensión del tratamiento quirúrgico necesario para realizar un tratamiento conservador posterior.*

## 8.2 Indicaciones de tratamiento conservador

*El control local de la enfermedad, es uno de los objetivos más importantes en el tratamiento conservador del cáncer de mama. La incidencia de recidiva local se consigue disminuir, si las pacientes son seleccionadas con criterios estrictos en cuanto a la indicación de cirugía conservadora.*

### 8.2.1 Consideraciones al tratamiento

*Antes de confirmar la indicación, de que una paciente es candidata para realizar un tratamiento quirúrgico conservador sobre la mama, ha de cumplir una serie de requisitos.*

1. -Deseo expreso de la paciente: *La paciente ha de ser informada acerca del riesgo de recidiva local, el pronóstico de la misma y el tratamiento de rescate. Algunas enfermas, refieren sentimientos de angustia ante el riesgo de que la enfermedad pueda reaparecer, por el hecho de haber conservado la mama.*

2. -Enfermedad localizada no multicéntrica: *La existencia de múltiples microcalcificaciones en la mamografía prequirúrgica, que puedan corresponder a enfermedad difusa o multicéntrica, son*

*contraindicación absoluta para un tratamiento conservador. Como era de esperar, la incidencia de recidiva en este tipo de pacientes es mayor, puesto que la dosis total administrada a toda la mama, no es capaz de esterilizar todas las posibles células tumorales restantes.*

*3. -Contraindicación médica: Si la paciente presenta dificultades para seguir un tratamiento radioterápico posterior a la cirugía conservadora, bien por dificultades físicas, (dificultad para la deambulación, problemas para seguir el tratamiento radioterápico adecuadamente, dificultades para un seguimiento estrecho posterior) o problemas psíquicos son contraindicación absoluta o relativa dependiendo de la gravedad del mismo.*

*Por otro lado, tendrían contraindicación para la realización de un tratamiento conservador, aquellas pacientes que presenten enfermedades crónicas de la piel como enfermedades colágenas, lupus, psoriasis, sarcoidosis... en las que se ha demostrado que pueden desarrollar fibrosis severa, necrosis tisular y necrosis ósea, después de haber recibido tratamiento radioterápico a dosis convencionales, aunque algunos trabajos<sup>135</sup> mas recientes no han encontrado dichas complicaciones. Para algunos autores, la existencia de una paciente diagnosticada de lupus o de esclerodermia, es una contraindicación absoluta para realizar un tratamiento conservador, mientras que para otros autores se trata tan solo de una contraindicación relativa. La incidencia global de complicaciones severas, en este grupo de pacientes, es en la actualidad desconocida.*

4. *-Tratamiento radioterápico previo: La indicación de cirugía conservadora, en pacientes que han recibido un tratamiento previo con radioterapia tipo Mantle, es controvertida. Dado el riesgo que existe de complicaciones severas por la reirradiación de tejidos blandos y costillas, así como el riesgo a largo plazo de desarrollar un sarcoma radioinducido, el tratamiento de elección en estas pacientes es la mastectomía.*

5. *-Aceptable resultado estético: Uno de los objetivos del tratamiento conservador es lograr un buen resultado estético.*

*Dentro de los factores a considerar se encuentran, el tamaño inicial del tumor, su localización, el tamaño global de la mama y la constitución de la paciente<sup>136</sup>. En pacientes en las que el tamaño de la mama es muy pequeño, la extirpación completa del tumor puede llevar a un defecto estético inaceptable. Por otro lado, en pacientes obesas o con mamas grandes, después de la extirpación del tumor primario el resultado estético puede empeorar debido al incremento que tienen estas pacientes de hacer fibrosis y retracciones, ya con el tratamiento quirúrgico en sí, como posteriormente con el tratamiento radioterápico, aunque también es cierto, que realizar una reconstrucción después de una mastectomía en este grupo de pacientes es complicado y la mayoría de las veces se debe acompañar de cirugía reductora de la mama contralateral. El tamaño de la mama es un factor que va perdiendo importancia, a medida que las técnicas de radioterapia se van mejorando y se está incrementando el uso de fotones de alta energía.*

*Para algunos autores, la existencia de una tumoración a nivel retroareolar supone una contraindicación para el tratamiento*

conservador, debido a que en la extirpación total de la tumoración se precisa reseca todo el complejo areola - pezón, considerando este hecho como un resultado estético inaceptable por algunas pacientes. Aun así, dicho resultado es tan bueno, en algunas ocasiones, como la reconstrucción mamaria después de una mastectomía.

6. -Embarazo: El embarazo, especialmente en los 2 primeros trimestres, es una contraindicación absoluta para la realización de un tratamiento quirúrgico conservador y posterior tratamiento con radioterapia. Si el diagnóstico de cáncer de mama se produce cerca del final del embarazo, se puede inducir el parto y administrar el tratamiento radioterápico posteriormente.

7. -Calidad del tratamiento radioterápico: la calidad y la disponibilidad de un Departamento de Radioterapia, pueden influir en la decisión de la paciente a la hora de escoger un tratamiento quirúrgico conservador o radical. En ocasiones, la accesibilidad a un departamento con las técnicas de tratamiento adecuadas está limitada, haciendo del tratamiento radical una alternativa más factible.

### 8.3 Tratamiento quirúrgico

#### 8.3.1- Cirugía de la mama

*Existen distintas denominaciones en la cirugía conservadora del cáncer de mama: excisión amplia (tílectomía, tumorectomía, lumpectomía), mastectomía segmentaria, cuadrantectomía o mastectomía parcial. Dado que uno de los objetivos del tratamiento conservador es obtener un buen resultado estético, es preferible realizar una tumorectomía con márgenes adecuados y posterior tratamiento con radioterapia, que una extirpación excesivamente amplia con el consiguiente defecto estético.*

*La resección limitada requiere una completa extirpación del tumor primario, con un margen de tejido sano de aproximadamente 1 cm. De esta forma se consigue un margen micro y macroscópicamente libre de enfermedad. Para conseguir un estudio histopatológico adecuado, es necesario marcar la pieza, para de esa forma, tener una orientación adecuada de la misma y señalar los márgenes de resección. Cuando los márgenes se encuentran macroscópicamente afectados, es necesario realizar una ampliación de la tumorectomía. El valor de la obtención de márgenes microscópicamente negativos, con la intención de disminuir el índice de recidivas locales no está completamente aclarado <sup>67</sup>, como ya ha sido comentado previamente. La falta de una definición clara y universal acerca de lo que es un borde afecto, problemas con la muestra remitida al anatomopatólogo y la presencia de otros focos adicionales de tumor en la mama restante, incluso cuando los márgenes son negativos, hacen difícil definir el borde libre óptimo para la realización de un tratamiento*

conservador<sup>137-138</sup>. Veronesi, en su serie, no consigue una correlación entre el estado de los márgenes de la tumorectomía y el fallo local<sup>139</sup>. En el NSABP-06<sup>127</sup> los resultados fueron de un 10% de recidiva local a pesar de que los márgenes se encontraban microscópicamente libres, lo cual indica que la obtención de márgenes microscópicamente negativos, como dato aislado, no asegura un control local después de un tratamiento quirúrgico conservador y posterior tratamiento con radioterapia. Dado que el resultado estético está directamente relacionado con la cantidad de tejido mamario extirpado, se deben evitar los márgenes de resección libres de enfermedad excesivamente amplios.

*El tipo y lugar de las incisiones quirúrgicas pueden influir de forma importante en el resultado estético final. Las incisiones en forma circular centradas alrededor de la lesión, tienen un resultado estético mejor que las incisiones radiales, particularmente en las lesiones de cuadrantes supero externos<sup>6</sup>. La excisión de la piel que se encuentra adyacente al tumor es innecesaria, excepto para aquellas lesiones muy superficiales. Así mismo, se deben evitar las incisiones periareolares con posterior tunelización, para llegar a la zona del tumor, pues este tipo de técnicas hace más difícil saber la situación de los márgenes de resección y aumenta la cantidad de tejido mamario, que posteriormente se debe incluir en la zona de sobreimpresión del tratamiento radioterapia. Se debe tener especial cuidado con la hemostasia, pues evitando los sangrados y hematomas postquirúrgicos, los drenajes se hacen innecesarios en la mayoría de las ocasiones.*

### 8.3.2.- Vaciamiento axilar

*El problema del examen clínico de la axila en el cáncer de mama, es que está asociado a un porcentaje significativo de falsos positivos, (aproximadamente de un 25% a un 30%), y de falsos negativos (de un a 20% - 40%)<sup>140</sup>. Dado que la situación histopatológica de los ganglios axilares, es el factor pronóstico más importante junto con el tamaño tumoral, es necesario realizar una disección axilar de forma rutinaria de los niveles I y II.*

*La axila es un triángulo limitado en su parte superior por la vena axilar, en su parte medial por el serrato anterior y en su parte lateral por el dorsal ancho. Clásicamente, la axila ha sido dividida en tres niveles. El nivel I que son los ganglios que se encuentran por debajo del límite inferior del pectoral menor, el nivel II que se encuentra justo detrás del pectoral menor y el nivel III que son los ganglios que se localizan por encima del pectoral menor. La afectación de los ganglios que se encuentran en un nivel superior, se acompaña de un peor pronóstico para las enfermas<sup>141</sup>. Así mismo, la afectación de los niveles altos de la axila se acompaña de un mayor número total de ganglios afectados. Aun así, en otros trabajos, se ha demostrado que el factor pronóstico más importante es el número total de ganglios infiltrados, más que el nivel de axila afecto<sup>142</sup>, puesto que para cualquier número de ganglios afectados, la supervivencia es independiente del nivel de afectación.*

*La distribución de la afectación en los distintos niveles, ha sido estudiada en dos grandes series, con prácticamente los mismos resultados<sup>143-144</sup>. La afectación única del nivel I, se observa entre un 54% y 58% de las pacientes y la afectación del nivel I y II en el 20% de las enfermas. La afectación de los niveles II o III sin la afectación del nivel I ("skip metástasis") se observa entre un 2% a*

un 4% de las enfermas con afectación axilar. Los resultados de estos trabajos indican, que la infiltración de los ganglios axilares suele tener un comportamiento secuencial. La disección de los niveles I y II es suficiente para determinar si existe afectación ganglionar por el tumor o no, y tomar las medidas terapéuticas que ello implique. La disección del nivel III no aporta más valor para el conocimiento de la afectación axilar y sí conlleva, una mayor morbilidad, estando tan solo indicado cuando existe afectación microscópica de los niveles I y II<sup>145</sup>.

La indicación de una cirugía axilar lo es tanto, por su importante factor pronóstico como para la prevención de una recidiva axilar. Se deben realizar incisiones separadas para la tumorectomía y para el vaciamiento axilar<sup>6 -146</sup> (salvo en los tumores de cola de mama), puesto que mejora tanto el resultado estético como funcional.

### 8.3.3 Ganglio centinela

Como ya se ha comentado, el vaciamiento axilar es considerado como parte del tratamiento estándar del cáncer de mama. Este aporta información pronóstica, permite el control local de la axila y en algunos casos, determina la necesidad de un tratamiento sistémico adyuvante. El valor terapéutico es controvertido y estaría limitado a pacientes con ganglios infiltrados. La biopsia del ganglio centinela es una nueva técnica, mínimamente invasiva, que puede identificar pacientes con afectación axilar positiva. El ganglio centinela es definido como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático desde el tumor y es identificado mediante la inyección de azul de metileno, un radiocoloide, o ambos alrededor del área donde se encuentra el tumor primario. Se realiza una pequeña incisión en la axila y mediante inspección directa, o un

*pequeño detector gamma, se identifica el ganglio radioactivo o las cadenas linfáticas teñidas que llevan al ganglio teñido de azul.*

*Algunos investigadores, han publicado la identificación del ganglio centinela en más del 95% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, con unas tasas de falsos negativos para la predicción de metástasis axilares en menos del 5%. Las tasas de los falsos negativos fueron establecidas al realizar una disección axilar completa, después de la biopsia del ganglio centinela. En tres grandes estudios multi-institucionales, la capacidad para identificar el ganglio centinela disminuye de forma significativa en pacientes de mas de 50 años<sup>147 148 149</sup>. No hay acuerdo en cuanto a los factores que afectan a la tasa de falsos negativos.*

*Las contraindicaciones a la realización de la biopsia del ganglio centinela incluyen: sospecha de adenopatias palpables, embarazo y carcinoma multicentrico. Existen pocos datos acerca de la efectividad de esta técnica en pacientes con tumores mayores de 5 cm, con características de tumor localmente avanzado o que han recibido quimioterapia preoperatoria. En todos estos casos, la biopsia del ganglio centinela debe considerarse siempre dentro de ensayos clínicos.*

*El número de biopsias de ganglio centinela seguidas de disección axilar, que debe hacer un cirujano para considerar que domina la técnica y es competente para realizar el estadiaje de la axila, sólo con la biopsia del ganglio centinela es desconocido. Simmons, en una revisión de este tema sugiere que unas tasas del 85% de identificación y unas tasas del 5% de falsos negativos, se alcanzan después de una media de diez o veinte intervenciones<sup>150</sup>.*

*La biopsia del ganglio centinela presenta una serie de ventajas sobre la disección axilar. Se trata de un rápido proceso ambulatorio, que no requiere drenajes y que permite reintegrar al paciente a la actividad normal en 2 – 3 días. En la primera comparación prospectiva entre la biopsia del ganglio centinela y la disección axilar, el 3% de 67 pacientes en los que se realizó biopsia del ganglio centinela tuvieron complicaciones, frente al 35% de 57 pacientes en los que se realizó disección axilar. Además de disminuir la morbilidad, la biopsia del ganglio centinela puede mejorar el estadiaje. Desde hace tiempo, se conoce que los ganglios libres de afectación tumoral diagnosticados mediante técnicas convencionales con hematoxilina-eosina, pueden tener afectación microscópica entre el 10 – 25% de los casos al realizar múltiples secciones de la pieza o al realizar técnicas de inmunohistoquímica. Aun así, el impacto de estas micrometástasis en la supervivencia es desconocido, y su detección en un vaciamiento axilar es costosa tanto en tiempo como en dinero. Con la técnica del ganglio centinela, el anatómo-patólogo tiene un pequeño número de ganglios en los que se pueden realizar múltiples cortes o técnicas de inmunohistoquímica.*

*Otras cuestiones, como la recidiva axilar después de la identificación del ganglio centinela negativo, o el beneficio de una resección axilar completa en pacientes con la biopsia del ganglio centinela positiva, tendrán que ser contestadas en estudios prospectivos randomizados abiertos en la actualidad.*

#### 8.4 Tratamiento radioterápico

*El objetivo final del tratamiento conservador de la mama, es el de ofrecer a las pacientes un tratamiento efectivo para su enfermedad, evitando el trauma social y psicológico de la mastectomía.*

*Se deben tener en cuenta ciertos criterios antes de decidir el tratamiento;*

- 1 - La supervivencia de la paciente debe ser la misma, por lo menos, que con un tratamiento radical.*
- 2 - El riesgo de recidiva local debe ser bajo.*
- 3 - El resultado final ha de ser física y estéticamente bueno para la enferma.*
- 4 - La incidencia de complicaciones ha de ser necesariamente pequeña.*

*Por todo ello, es evidente que la técnica de irradiación es necesariamente de gran importancia.*

*A la hora de planificar un tratamiento radioterápico, se deben tener en cuenta una serie de puntos fundamentales para optimizar el mismo. Se ha de escoger de forma minuciosa el volumen blanco, para evitar tanto la irradiación de tejido sano de forma innecesaria, como la infradosificación del volumen a tratar, siendo muy importante para conseguir estos objetivos el contar con un buen planteamiento dosimétrico y que este sea fácilmente reproducible diariamente. Así mismo, se deben administrar las*

*menores dosis posibles a órganos limitantes (pulmón y corazón), maximizar la homogeneidad de la dosis y evitar la superposición de campos.*

*Es importante volver a resaltar, que para conseguir un óptimo manejo de la enfermedad, es preciso la colaboración de todos los profesionales implicados en el tratamiento de la enfermedad. Tanto el cirujano, como el oncólogo médico y el oncólogo radioterapeuta deben coordinarse para conseguir el mejor resultado estético posible y el mejor control local y a distancia de la enfermedad. Tanto el orden de administración de los distintos tratamientos, la cantidad de tejido extirpado y el tipo de incisión realizada para dicha extirpación, puede dar lugar a distintos resultados finales.*

#### *8.4.1 Consideraciones generales.*

*El objetivo del tratamiento radioterápico es tratar la mama afecta a dosis tumorocidas, de forma homogénea, intentando administrar la dosis mínima posible a los tejidos sanos circundantes.*

*La dosis de 45-50 Gy es la considerada como necesaria para esterilizar la enfermedad subclínica. El fraccionamiento de la dosis es muy importante pues las secuelas y complicaciones a largo plazo están directamente relacionadas con ella. Habitualmente, la dosis diaria administrada es de 180 - 200 cGy en 23 o 25 fracciones (es decir un fraccionamiento de 5 x 200 cGy o 5 x 180 cGy) para administrar una dosis total de 45-50 Gy a toda la mama en un tiempo de aproximadamente 4.5 ó 5 semanas. Un aumento de las dosis total a un volumen que incluya toda la mama puede conducir a una fibrosis y/o retracción importante de la misma, con el*

consiguiente mal resultado estético. La dosis mínima semanal debe ser de 800 cGY, pues con dosis menores se incrementa el índice de recidivas locales<sup>151-152</sup>. En ocasiones, se realiza una sobreimpresión (“boost”) sobre el lecho tumoral, para incrementar la dosis tumoricida en la zona donde, con más probabilidad, pueden quedar restos de células tumorales. Si existe indicación de tratamiento de las cadenas ganglionares de drenaje, se deben utilizar campos adicionales distintos a los tangenciales.

#### 8.4.2-Reproductibilidad diaria de la posición durante el tratamiento

Los tratamientos diarios que se van a prolongar en el tiempo durante 4-5 semanas, deben ser fácilmente reproducibles para que sean seguros y efectivos. Pequeñas variaciones en la posición de la paciente, pueden afectar al volumen de tratamiento y a la cantidad de tejido normal irradiado innecesariamente, especialmente el pulmón<sup>153</sup>.

#### 8.4.3-Dosis mínima a órganos críticos

Si se utiliza la técnica de campos tangenciales, es importante disminuir al máximo el riesgo de toxicidad cardíaca y pulmonar. El parámetro definido como la distancia central al pulmón, es un método que nos permite estimar por la radiografía de simulación, la cantidad de parénquima pulmonar incluido en los campos tangenciales de tratamiento<sup>154</sup>.

Se define la distancia central al pulmón, como la distancia que existe, en dirección perpendicular, entre el límite profundo del campo y la parte posterior de la pared torácica

anterior. Mediante un análisis de regresión lineal, se puede determinar un coeficiente, que permite relacionar la distancia central del pulmón y el porcentaje de volumen que es incluido en el campo de tratamiento. Así, una distancia central al pulmón de 1.5 cm, presupone una cantidad de volumen de pulmón ipsilateral incluido en el campo tangencial de aproximadamente un 6 %, una distancia de 2.5 cm corresponde a un 16%, y una distancia de 3.5 cm correspondería a un volumen del 26%. No está claro cual es la cantidad tolerable de volumen que se puede incluir en el campo tangencial, pero en la mayoría de los centros se considera como regla el permitir una distancia central al pulmón de un valor máximo de 3 cm<sup>155</sup>.

Actualmente, la valoración del volumen pulmonar que se incluye en el campo de tratamiento viene dada por el histograma dosis volumen, en el cual mediante curvas se interpreta la dosis que recibe un determinado porcentaje de volumen pulmonar. En la dosimetría se admite como correcta, cuando la dosis de 20Gy alcanza a menos del 10% del volumen pulmonar.

La toxicidad cardíaca debida a la irradiación de la mama izquierda ha sido demostrada en algunos trabajos (Manchester-Cancer Research Campaign<sup>156-157</sup>, pero puede considerarse que en dichos ensayos clínicos las enfermas han sido tratadas con técnicas que hoy en día han quedado obsoletas. En ambos estudios, las enfermas fueron tratadas con equipos de ortovoltaje empleando múltiples campos, con el resultado de una importante irradiación del tejido cardíaco. En el trabajo de Oslo II<sup>158</sup>, también parece demostrarse un incremento en la mortalidad por causas cardíacas, pero con las técnicas descritas se administraba una importante cantidad de dosis a las arterias coronarias, con un fraccionamiento además muy alto.

*En estudios randomizados con técnicas de radioterapia más modernas, se ha demostrado que no existe un incremento de la mortalidad por toxicidad cardíaca. En el trabajo de Rutqvist<sup>159</sup> se analizan 960 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y que fueron randomizadas a recibir un tratamiento radioterápico pre o postoperatorio. Todas las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente mediante mastectomía radical modificada. Todas las enfermas recibieron tratamiento radioterápico a todos los volúmenes (lecho de mastectomía, fosa supraclavicular y axila homolateral y mamaria interna). Las enfermas que recibieron radioterapia preoperatoria, fueron tratadas mediante 2 campos tangenciales de Cobalto 60 hasta una dosis total de 45 Gy, con un fraccionamiento de 180 cGy durante cinco días a la semana, aproximadamente durante 5 semanas. Las pacientes que recibieron radioterapia después de las mastectomía, fueron tratadas con campos oblicuos utilizando electrones de 7- 15 MeV, en función de la profundidad de la cadena mamaria interna y el espesor de la pared torácica. Se demostró un incremento de la supervivencia global, en el grupo de pacientes que recibieron radioterapia y no se demostró un aumento en la mortalidad debida a ninguna otra causa intercurrente. También se apreció, un aumento de la mortalidad debido a isquemia cardíaca, en aquellas pacientes que recibieron tratamiento con campos tangenciales de cobalto sobre la mama izquierda, en los cuales se administraban altas dosis al tejido cardíaco. Estos datos, no se obtuvieron en pacientes en las que el tratamiento se realizó con electrones, o bien que el tratamiento se realizó sobre la mama derecha. Los autores concluyen, que la mortalidad cardiovascular relacionada con el tratamiento radioterápico se correlaciona directamente con la dosis administrada al tejido cardíaco, y que esta, puede ser minimizada con unas técnicas radioterápicas correctas.*

*El problema de la toxicidad cardiaca es mayor en pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante, especialmente aquellas pacientes que reciben tratamientos con adriamicina. En un trabajo publicado por Valagussa<sup>160</sup> se estudia un grupo de 798 pacientes de las cuales 483 recibieron adriamicina con una dosis máxima acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>. Un total de 347 de esas pacientes recibieron tratamiento concomitante con radioterapia sobre la mama, (50 Gy durante 4 - 5 semanas con un boost de 10 Gy) sin modificaciones en las dosis de quimioterapia. En noventa y cuatro pacientes (11.8%) se encontraron alteraciones cardiacas. En las pacientes que recibieron tratamiento radioterápico en la mama izquierda la incidencia de alteraciones se elevaba a un 17.7%. Si las enfermas habían recibido de forma concomitante tratamiento quimioterápico con adriamicina, la incidencia se elevaba a un 31.2%. Este hecho era mas frecuente en mujeres mayores de 35 años. También se objetivó, que los tratamientos con adriamicina y radioterapia secuencial, presentaban una incidencia mayor de alteraciones cardiacas (15.6%) frente al 3.2% de incidencia con el esquema CMF (Ciclofosfamida, Metrotexate y 5-Fluorouracilo). Dichas alteraciones, se resolvían sin complicaciones en el 92% de las pacientes. En este trabajo no se describen con detalle las técnicas de irradiación.*

*En otro trabajo de la misma institución, se analizan los resultados de un estudio en donde las pacientes con 1 o 3 ganglios positivos eran randomizadas a recibir un tratamiento con adriamicina seguido de un tratamiento con CMF, o regímenes alternantes de adriamicina con CMF<sup>161</sup>. Aquellas pacientes que se sometían a tratamiento conservador, se les administraban 50 Gy al volumen mamario, más un boost de 10 Gy, durante un periodo de tiempo de 4-6 semanas y de forma concomitante al tratamiento quimioterápico. De las 361 pacientes incluidas en el estudio, cuatro desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva durante el*

*tratamiento. Todas las pacientes habían recibido tratamiento radioterápico en la mama izquierda. Una paciente falleció a consecuencia de la toxicidad cardíaca y dos de ellas precisaron tratamiento médico de forma permanente.*

#### 8.4.4 Criterios de irradiación de cadenas

*Debido a las múltiples controversias y a las distintas indicaciones, según los diferentes centros, para la irradiación de cadenas ganglionares de drenaje, han sido publicadas unas guías prácticas de consenso basadas en la evidencia<sup>162</sup> para pacientes sometidas a mastectomía. Para las pacientes sometidas a tratamientos quirúrgicos conservadores, las indicaciones de irradiación de las cadenas de drenaje serán las mismas.*

#### **Irradiación de cadenas axilares.**

*En este consenso, se cuestiona la indicación de irradiación profiláctica de las cadenas axilares, debido entre otras razones, a que habitualmente los niveles I y II de la axila son incluidos dentro de los campos tangenciales necesarios para la irradiación del volumen mamario. El campo supraclavicular incluye el nivel III en la mayoría de las pacientes.*

*La extensión del vaciamiento axilar, entendido como el número de ganglios totales que se obtienen del vaciamiento axilar, parece que tiene cierta importancia a la hora de evaluar el riesgo de recidiva a nivel axilar. Así, en la revisión de la experiencia del ECOG, la incidencia actuarial de la recidiva axilar en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos era del 7% cuando el número total de*

ganglios aislados era de 2 a 5, frente al 0.5% de recidivas locales cuando el número de ganglios aislados se elevaba de 6 a 10.

No está claro si existen otros factores que influyan en el riesgo de recidiva axilar, después de un tratamiento quirúrgico. Uno de los factores que más se ha estudiado, ha sido la extensión extracapsular y no se ha demostrado que aumente de forma significativa los fracasos.

El panel de consenso, sugiere que no se debe irradiar la axila de forma rutinaria a las pacientes que han sido sometidas a una disección axilar de los niveles I y II. Los datos publicados hasta ahora, son insuficientes para indicar que subgrupo de pacientes se podrían beneficiar de la irradiación de la cadenas axilares, aunque en algunos ensayos randomizados se sigue recomendando su utilización.

### **Irradiación de fosa supraclavicular**

En cuanto a la indicación de irradiación de la fosa supraclavicular, la incidencia de fracasos clínicos supraclaviculares en pacientes con cuatro ganglios positivos o más, es suficientemente grande, como para sentar la indicación de irradiación de la cadena supraclavicular en estos pacientes. En series publicadas en pacientes con afectación axilar mayor de 4 ganglios, los fracasos en fosa supraclavicular son del 17% (17/102) en las pacientes en los que no se irradió la fosa supraclavicular frente al 2% de 56 pacientes irradiados. Las dosis entre 45 a 50 Gy en fracciones de 180-200 cGY parecen las adecuadas para obtener un control local en la mayoría de las pacientes.

*La indicación de irradiación de la fosa supraclavicular fue ampliamente discutida por el panel de expertos. Algunos panelistas opinan que las recidivas en fosa supraclavicular son de difícil control y causan una gran morbilidad, frente a otros panelistas opinan que la morbilidad potencial del tratamiento de fosa supraclavicular supera los beneficios de una posible prevención de la cirugía. Actualmente, están abiertos dos ensayos clínicos (uno de la EORTC y otro de NCI de Canadá), en donde los pacientes son randomizados a recibir o no irradiación, sobre ambos volúmenes de fosa supraclavicular y mamaria interna, que en un futuro darán respuesta a estas cuestiones. Aun a pesar de las discusiones, debido a la evidencia de mayor incidencia de fracasos en fosa supraclavicular cuando la afectación axilar es mayor de 4 ganglios, el Panel de expertos recomienda la irradiación de fosa en estos casos.*

### **Irradiación de cadena mamaria interna**

*En cuanto a la indicación de irradiación de la mamaria interna su uso es todavía más controvertido. Según los estudios más antiguos, el riesgo de metástasis en mamaria interna era aproximadamente de un 10% en pacientes con axila negativa, frente a un 20-50% de afectación de mamaria interna en pacientes con axila positiva, aunque estudios más recientes han demostrado una menor incidencia. Los factores que influyen en la afectación de mamaria interna son: el tamaño tumoral, el número de ganglios afectados y el estadio clínico.*

*Las recidivas clínicas en mamaria interna son raras, incluso cuando no se aplica tratamiento radioterápico sobre dichas cadenas. Una de las razones por lo que se hace difícil demostrar, que la irradiación específica de estas cadenas mejora el control*

*local, es que al situarse entre los primeros tres cartílagos intercostales, muy frecuentemente la irradiación de los mismos queda incluida en los campos tangenciales, por lo que se hace difícil demostrar su beneficio.*

*Las pruebas evidentes que existen en cuanto a la indicación de irradiación de las cadenas mamaria interna, no permiten al panel de expertos realizar recomendaciones de en que casos estaría indicada su utilización. Aun así, debido a la toxicidad cardíaca y pulmonar que resulta de la aplicación de estos tratamientos, en el momento actual no se considera su aplicación de uso obligado.*

## 8.5 Tratamiento sistémico

*El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, existiendo actualmente múltiples tratamientos quimioterápicos y hormonoterápicos, que son administrados en función de las características de las pacientes, características histológicas del tumor, y la respuesta de las enfermas al tratamiento. Actualmente, continúan surgiendo nuevos conceptos y estrategias de tratamiento sistémico, algunos ya aplicables a la práctica clínica diaria, mientras otros continúan en investigación.*

*Se han estudiado varios factores que pueden afectar al pronóstico de las pacientes, que no habían recibido ningún tratamiento adyuvante sistémico. En el Consenso de St Gallen<sup>163</sup>, se determinó que las pacientes con una tasa de mortalidad menor de un 10% a 10 años, no serían candidatas a recibir un tratamiento sistémico, mientras que el resto de las pacientes podrían beneficiarse del mismo. Por tanto, el evaluar los distintos subgrupos de pacientes, en función de sus factores pronósticos, es fundamental para valorar un tratamiento adyuvante posterior a la cirugía.*

### 8.5.1 Axila negativa

*El papel del tratamiento con quimioterapia adyuvante en las pacientes con axila negativa, continúa siendo un tema de debate en el tratamiento del cáncer de mama.*

*La presencia o ausencia de diseminación microscópica tumoral en los ganglios axilares, constituye el factor pronóstico más*

importante en la evolución del cáncer de mama<sup>164</sup>. Según la teoría clásica de la biología tumoral, la diseminación tumoral a los ganglios vecinos constituye en sí una enfermedad diseminada, y la presencia de esta diseminación regional se correlaciona positivamente con el desarrollo de metástasis a distancia<sup>165</sup>. A pesar de ello, aproximadamente un 30% de las pacientes con axila negativa van a fallecer por diseminación de su enfermedad<sup>166</sup>.

*¿Cuál es el mecanismo por el que una paciente con axila negativa puede llegar a desarrollar enfermedad a distancia?. Existen múltiples teorías, que se pueden resumir en las siguientes apartados:*

1. - *Las células tumorales pueden realizar un “bypass” selectivo de los ganglios linfáticos<sup>167</sup> que pueden ser debidos, bien a consideraciones anatómicas de las propias pacientes (Koscielny 1989), o a la existencia de unos receptores de membrana específicos que modulen el organotropismo de las células tumorales<sup>168-169</sup>.*
2. - *Los ganglios positivos no fueron extirpados durante la intervención<sup>170</sup>.*
3. - *El estudio anatomopatológico realizado de forma rutinaria, no fue capaz de detectar las micrometástasis ocultas en los ganglios linfáticos.*
4. - *Para definir una axila como negativa o positiva, se precisa que el vaciamiento haya sido correcto, habiéndose extirpado al menos 10 ganglios que puedan ser analizados para su estudio histológico<sup>171</sup>.*

*En los trabajos más antiguos de la literatura, a esta última teoría, no se le daba un valor importante. Así, el trabajo de*

Huvos<sup>172</sup>, publicaba unos resultados de supervivencia del 94% a 8 años en las pacientes que presentaban micrometástasis (definida como una afectación del ganglio menor de 2mm de diámetro) frente a un 82% en aquellas pacientes que presentaban ganglios negativos y un 62% para aquellas pacientes que presentaban una afectación macroscópica en el vaciamiento axilar. De igual forma, en la serie de Fisher<sup>173</sup>, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia en aquellas pacientes con ganglios negativos o afectación microscópica de dichos ganglios. Por otra parte, estudios más recientes (International Ludwig Breast Cancer Study Group)<sup>174</sup>, han demostrado que la afectación microscópica de los ganglios axilares, conlleva un peor pronóstico con una menor supervivencia libre de enfermedad y una menor supervivencia global ( $p=0.003$  y  $p=0.002$  respectivamente) con 5 años de seguimiento.

Por tanto, el concepto de “ganglios negativos”, debe considerarse un concepto con valor relativo, mas que un concepto absoluto. Algunas enfermas con ganglios positivos, tienen un comportamiento evolutivo igual que las enfermas con ganglios negativos, en la misma proporción, que algunas enfermas con ganglios negativos se comportan como las típicas enfermas con ganglios positivos. Esto apoyaría la teoría de que, las fases muy tempranas de la diseminación tumoral metastásica, no son tan determinantes en la evolución final de la misma como se cree actualmente, lo cual sería un punto muy relevante para entender la acción de la quimioterapia adyuvante

### **Ensayos clínicos.**

En los trabajos iniciales acerca de la indicación de quimioterapia, para los estadios I de cáncer de mama, se obtienen resultados discordantes<sup>175-176</sup>, pero la interpretación de estos

resultados se ve alterada, bien porque en dichos trabajos sólo se utilizó un único agente quimioterápico, bien porque se administraron dosis subóptimas o durante un periodo de tiempo corto, o por la suma de todos los factores. Uno de los primeros trabajos donde se demostró un incremento importante de la supervivencia libre de enfermedad, con el tratamiento adyuvante, fueron los trabajos de Bonadonna<sup>177-178</sup>. En dichos trabajos, la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglios negativos tratadas con quimioterapia, era de un 88% frente a un 46% de las pacientes que no recibieron tratamiento. De todas formas, debido a la pobre supervivencia libre de enfermedad en el grupo control, hay que ser cauto a la hora de generalizar los resultados del estudio.

Recientemente, se han publicado varios estudios prospectivos randomizados, en los que las pacientes con ganglios negativos son tratadas con quimioterapia y cuyos resultados son muy concordantes entre sí. En 1989 se publicaron cuatro grandes trabajos (Fisher<sup>179</sup>, Mansour<sup>180</sup>, Ludwig Breast Cancer Study Group<sup>181</sup>, Morrison<sup>182</sup>) de los cuales en tres, se demostraba una supervivencia libre de enfermedad mayor en el grupo de pacientes tratadas con quimioterapia (con la significación mas pequeña de  $p=0.004$ ), pero no de la supervivencia global (Fisher, Mansour, Ludwig Breast Cancer Study Group). Estos resultados eran particularmente llamativos, puesto que los protocolos y los criterios de inclusión en estos estudios, eran bastante diferentes entre sí. El estudio de Morrison, (en el que el seguimiento de las enfermas era de 7 años), no consiguió un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, probablemente porque las pacientes incluidas tengan unos peores factores pronósticos.

Por lo descrito previamente, parece que el beneficio absoluto de la administración de quimioterapia en enfermas con

ganglios negativos es bastante pequeño<sup>183</sup>, y en ocasiones, es difícil que sea posible evaluarlo en estudios con grupos de población pequeños. Realizando una extrapolación de varios estudios randomizados, parece que se confirma que existe un pequeño beneficio (pero con significación estadística) en la administración de quimioterapia a estas pacientes.

Según el consenso del NHI de 1990, las enfermas con ganglios negativos y tumores menores de 1 cm tienen un excelente pronóstico con un índice muy bajo de recidivas tumorales y no requieren un tratamiento sistémico adyuvante, salvo que estos sean administrados dentro de ensayos clínicos.

Aún así, en los últimos años, una gran cantidad de pacientes con axila negativa, han sido candidatas a recibir tratamiento sistémico. El pronóstico de dichas pacientes, puede variar sustancialmente en función de diversas características histológicas del tumor primario. Según el consenso de St Gallen, las pacientes se dividen en distintos grupo de riesgo, dependiendo de si las enfermas tenían afectación axilar o no.

La clasificación por grupos de riesgo en pacientes con axila negativa es la siguiente

	<i>Bajo riesgo</i>	<i>Riesgo medio</i>	<i>Alto riesgo</i>
<b>Tamaño tumor</b>	< 1 cm	1-2 cm	>2 cm
<b>r. estrogénico</b>	positivo	positivo	negativo
<b>Grado</b>	I	I-II	II-III
<b>Edad</b>	> 35 años		

*Se considera que el factor pronóstico más importante para definir el riesgo de recurrencia es el tamaño tumoral.*

*En el grupo de pacientes con ganglios negativos y alto riesgo de recidiva tumoral, y que no reciben tratamiento sistémico, se considera el pronóstico igual al de las pacientes con ganglios positivos. Para este grupo de pacientes, con situación hormonal premenopaúsica, se considera indicado el tratamiento con quimioterapia según esquema CMF (ciclofosfamida, metrotexate, fluorouracilo). Hasta el momento, el uso de antraciclinas no tiene demostrada su indicación. En las pacientes postmenopaúsicas con receptores positivos estaría indicado tan solo el tratamiento con Tamoxifeno.*

*Para el grupo de pacientes con bajo riesgo de recidiva tumoral, la indicación de tratamiento hormonoterápico con tamoxifeno depende del resultado de los estudios de coste-beneficio, debido a que supuestamente el tamoxifeno produciría una reducción de la incidencia del cáncer de la mama contralateral.*

*Para el grupo de pacientes con riesgo intermedio, la indicación es la administración de un tratamiento hormonoterápico con tamoxifeno.*

*Actualmente están en estudio, la realización de otro tipo de manipulaciones hormonales como la castración o tratamiento con quimioterapia, para el grupo de las pacientes premenopaúsicas.*

### 8.5.3 Axila positiva

Poco ha cambiado en los últimos años, la indicación de tratamiento en el grupo de pacientes con ganglios positivos. Las indicaciones, según el consenso de St Gallen serian las siguientes:

#### **Pacientes premenopáusicas:**

##### Recep. estrogénico positivo:

quimioterapia +/- tamoxifeno

castración ovárica +/- tamoxifeno

quimioterapia +/- análogos inhibidores de las gonadotropinas.

##### Recep. estrogénico negativo:

quimioterapia

#### **Pacientes postmenopáusicas:**

##### Recep. estrogénico positivo:

Tamoxifeno +/- quimioterapia.

##### Recep. estrogénico negativo

Quimioterapia +/- tamoxifeno

Una vez valorados los distintos tipos de abordajes terapéuticos, conviene analizar por separado las distintas opciones, sus ventajas y sus inconvenientes.

### **Castración ovárica**

*Existen revisiones de la literatura acerca de la castración ovárica, tanto inducida quirúrgicamente, como con tratamientos de radioterapia, con largos seguimientos de las pacientes (15 años), en los que se demuestra el beneficio en cuanto a la supervivencia global y libre de enfermedad. También existen ya datos en la literatura, de que dicho tratamiento sólo beneficiaría a las pacientes con receptores estrogénicos positivos<sup>184</sup>.*

*Las principales razones para que dicho tratamiento no haya sido aceptado ampliamente, son el pequeño número de pacientes con ooforectomía incluidos en los estudios, el deseo de la paciente de evitar la castración, con los problemas psicológicos que ello pueda conllevar, y el miedo a las secuelas a largo plazo.*

### **Tamoxifeno**

*La utilidad del tamoxifeno en las enfermas con cáncer de mama y su beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad, es un hecho ya ampliamente demostrado. La duración del tratamiento con intención adyuvante ha de ser de 3 a 5 años, aunque se están realizando estudios para definir la duración óptima de dicho tratamiento.*

*Con la toma de tamoxifeno, existe el riesgo de un aumento de incidencia del cáncer de endometrio, variando su frecuencia según los distintos países. En las mujeres postmenopáusicas el riesgo se incrementa por 3 veces, debiendo realizarse controles ginecológicos para detectar su aparición lo mas precozmente posible.*

### **Tratamientos quimioterápicos.**

*El tratamiento de elección para las pacientes con ganglios negativos, que precisan tratamiento con quimioterapia es el CMF (Ciclofosfamida, metrotexate y fluorouracilo), administrado los días 1 y 8 cada 28 días (la ciclofosfamida se puede administrar IV los mismos días que el metrotexate y el fluorouracilo, o por vía oral los días 1 al 14). Se deben administrar al menos un total de 6 ciclos.*

*Para las pacientes con ganglios positivos, el tratamiento quimioterápico indicado son los esquemas tipo CMF, o los regímenes con antraciclinas como el CAF (Ciclofosfamida Adriamicina y fluorouracilo) o CEF (Ciclofosfamida, 4epi-adriamicina, y fluorouracilo).*

*La disminución de las dosis de los fármacos en cada ciclo, supone una disminución de los resultados en términos de supervivencia global. Existen estudios randomizados, donde se demuestra que se obtienen mejores resultados cuando se administran las dosis del esquema CAF al 100%, frente a cuando se administran al 50%, siendo las diferencias estadísticamente significativas<sup>185</sup>. Por el contrario, cuando se multiplican por dos las dosis de los agentes alquilantes en el esquema CAF, no se alcanza un mayor número de respuestas.*

*Actualmente, se están administrando tratamientos combinados de quimioterapia y hormonoterapia, obteniéndose mejores resultados que con el tamoxifeno solo. El problema, es que no se conoce la secuencia para administrar del mejor modo ambos tratamientos, pues en estudios de laboratorio, se ha demostrado*

*que el tamoxifeno puede inhibir el efecto citotóxico de la quimioterapia<sup>186</sup>.*

## **2.- OBJETIVOS**

## II OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. *Evaluación de los resultados de nuestra serie en el tratamiento conservador en estadios precoces del cáncer de mama.*
2. *Análisis de la supervivencia libre de enfermedad.*
3. *Análisis de la supervivencia global de enfermedad.*
4. *Análisis de los fracasos locales.*
5. *Evaluación de los factores pronósticos en el fracaso local.*
6. *Valorar la influencia de cada uno de los factores pronóstico en el fracaso local.*
7. *Análisis de los fracasos a distancia.*
8. *Evaluación de los factores pronósticos en el fracaso a distancia.*
9. *Valorar la influencia de cada uno de los factores pronóstico en el fracaso a distancia.*
10. *Evaluación de los distintos tipos de fracaso local y sus implicaciones pronósticas.*

### **3.- MATERIAL Y METODOS**

### **III MATERIAL Y METODOS**

#### **1.-Características generales de la muestra.**

##### **1.1 Pacientes estudiados**

*Han sido analizadas 605 mujeres, diagnosticadas de cáncer de mama, estadios I, II, y III, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, entre enero de 1978 y diciembre de 1995.*

*De este grupo, todas las pacientes finalizaron el tratamiento radioterápico excepto 2 enfermas, que tuvieron que suspender el tratamiento antes de su finalización, una por toxicidad y otra por rechazo de la paciente, por lo cual los resultados globales del estudio se realizan sobre 603 pacientes.*

*Las enfermas incluidas en el estudio cumplen las siguientes características:*

*1. - El tratamiento quirúrgico consistió en tumorectomía o cuadrantectomía más vaciamiento axilar, excepto en 14 pacientes, con axila clínicamente negativa, pero que no se realizó vaciamiento axilar por causas médicas.*

*2. - El tratamiento radioterápico se administró en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario "12 de Octubre" de Madrid.*

*3. - El seguimiento de todas las pacientes se ha realizado en dicho Servicio.*

## 1.2 -Seguimiento de las pacientes

*El seguimiento medio de las pacientes ha sido de 63 +/- 37 meses (más de 6 años), con un rango de 5 - 242 meses. Durante la evolución, se ha perdido el seguimiento a un total de 18 pacientes, que en la última visita se encontraban libres de enfermedad tumoral, y a 4 pacientes que en el momento de realizarse la última visita presentaban actividad tumoral.*

*El seguimiento se realizó cada 3 meses durante los 3 primeros años, cada 6 meses hasta el 5º año y posteriormente la revisión es anual. En cada visita, se realizó un completo examen físico, que incluye la exploración minuciosa de ambas mamas y de las áreas ganglionares de drenaje, analítica y marcadores.*

*Anualmente, se solicita una mamografía de control y una Rx de tórax. La solicitud de otras pruebas diagnósticas, queda en función de la clínica que presente cada paciente.*

## 1.3 - Recogida de datos

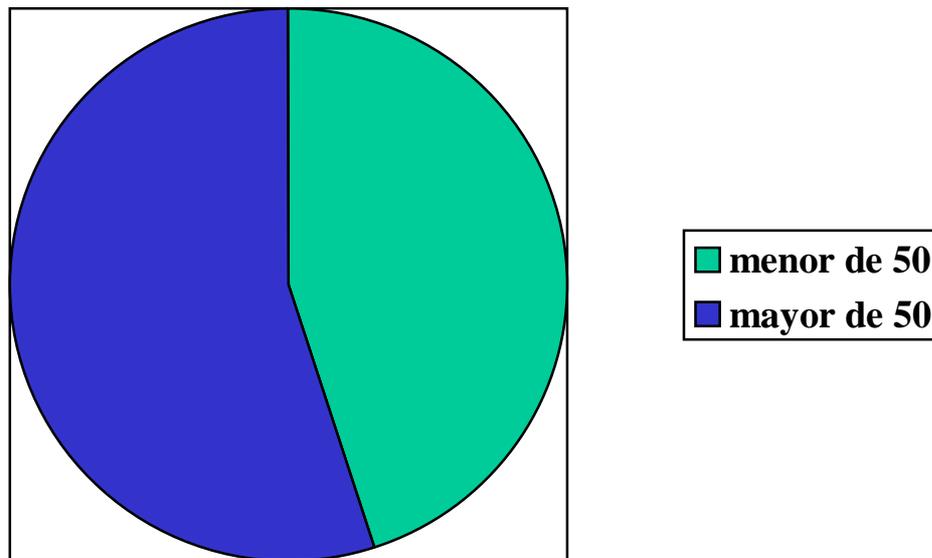
*La recogida de datos para este estudio, se efectuó de la historia clínica de cada paciente, dentro de la cual constaba el informe completo de anatomía patológica y las fichas de tratamiento, correspondientes tanto al tratamiento radioterápico como al quimioterápico, cuando éste es administrado.*

*Los datos fueron introducidos en la base de datos del Servicio de Oncología Radioterápica. El análisis estadístico se*

realizó mediante un análisis de supervivencia por el método de Kaplan–Mayer y análisis de regresión logística múltiple multitómica.

#### 1.4 Edad.

La edad media del grupo en el momento del diagnóstico fue de 51 años con un rango comprendido entre 21 y 85 años. El 45.11 % de las enfermas (272 pacientes) tiene menos de 50 años y el 54.89 % restante (331 pacientes), tiene una edad mayor de 50 años.



## **2. Características generales de las pacientes**

### **2.1- Intervalo de tiempo transcurrido entre la clínica y el diagnóstico. Screening**

*El 18.08 % (109 pacientes) fueron diagnosticadas de cáncer de mama en algún programa de screening que incluía mamografía de control, y/o exploración clínica. En este grupo de pacientes, el tiempo transcurrido entre la sospecha clínica y el diagnóstico, fue de 9 semanas (rango de 0-14).*

*En el grupo de pacientes que no fue diagnosticado mediante screening (494 pacientes), el tiempo transcurrido entre la sospecha clínica y el diagnóstico, fue de 12.5 semanas +/- 16.5.2 (rango de 0- 65 semanas).*

### **2.2 Localización y situación del tumor.**

*La situación del tumor dentro de la mama fue la siguiente:*

<b>LOCALIZACION</b>	<b>Nº CASOS</b>	<b>% CASOS</b>
CSE	369	61.2 %
CSI	92	15.3 %
CIE	63	10.4%
CII	43	7.1%
Cola de mama	18	3 %
Retroareolar	18	3 %

### 2.3 Forma de presentación

Como *cáncer de mama primario* debutaron 561 pacientes, (92.7%). El *cáncer de mama* fue un *segundo tumor primario* en 5 pacientes (0.8%). En 15 pacientes la *presentación de la enfermedad* fue de *forma bilateral y sincrónica*. En el 3.6% de las pacientes (22 enfermas) se desarrolló un *segundo tumor* en la otra *mama* de *forma asincrónica*. Una de las enfermas, tenía el *antecedente de carcinoma intraductal* diagnosticado 2 años antes y tratado solo con *biopsia excisional*, pero en otro cuadrante de la *mama*.

	N	%
<i>Ca primario</i>	561	92.7%
<i>2º tumor primario</i>	5	0.8%
<i>Bilat sincrónico</i>	15	2.9%
<i>Bilat asincrónico</i>	22	3.6%

### 2.4- Estudio anatomopatológico.

Los *distintos tipos histológicos* encontrados en la serie fueron los siguientes:

- *Carcinoma infiltrante, sin otra especificación* 2 pacientes (0.3 %).
- *Carcinoma ductal infiltrante* 510 casos (84.6 %).
- *Carcinoma medular*, 6 pacientes (1 %).
- *Carcinoma mucinoso- coloide*, 12 pacientes (2 %).
- *Carcinoma tubular*, en otras 12 pacientes (2 %).

- *Carcinoma medular atípico, 14 pacientes (2.3%).*
- *Carcinoma ductal y lobulillar infiltrantes 26 pacientes (4.3 %).*
- *Carcinoma lobulillar infiltrante, 12 pacientes (2 %).*
- *Comedocarcinoma infiltrante, 9 pacientes (2 %).*

### 2.5- Tamaño del tumor.

*El tamaño medio del tumor resecado fue de 20 mm (desviación standard +/- 10.46), con un rango entre 2 y 80 mm. En 20 pacientes de la serie no pudo ser determinado el tamaño tumoral.*

*La distribución por grupos de tamaño tumoral fue la siguiente: 5 pacientes (0.8%) eran pT1 sin especificar subtipo. 405 pacientes del total eran estadios pT1 que se distribuyen en los diferentes subgrupos de la siguiente manera: 25 enfermas (4.1%) son pT1a, 115 pacientes (19.1%) son pT1b, 265 pacientes (43.9%) son pT1c.*

	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
PT1	5	0.9 %
PT1a	25	4.1 %
PT1b	115	19.1 %
PT1c	265	43.9 %
PT2	184	30.5 %
PT3	8	1.3 %

*En cuanto a los estadios pT2 y pT3, se distribuyen de la siguiente forma: 184 enfermas (30.5%) fueron pT2, 8 enfermas*

(1.3%) estadios pT3, y en 1 paciente de la serie (0.2%), no se pudo determinar el estadio.

Según el estado axilar, el tamaño medio del tumor para las enfermas N0 fue de 16 mm +/- 2 (rango de 2-70). Para las enfermas N1 el tamaño medio del tumor fue de 20 mm +/- 10.7 (rango 5-52 mm).

	<b>Tamaño medio</b>	<b>Rango</b>
<b>N0</b>	16 mm +/- 2 mm	2-70 mm
<b>N1</b>	20 mm +/- 10.7 mm	2-80 mm

## 2.6 Grado histológico

El grado histológico, fue valorado en las pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante. De las pacientes incluidas en el estudio, no se pudo determinar el grado en 173 pacientes (28.7%), siendo la distribución en el resto del grupo de la siguiente forma:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Grado I</b>	106	17.6 %
<b>Grado II- III</b>	324	53.73%
<b>Grado no determinado</b>	173	28.7 %

2.7- Márgenes de resección quirúrgica.

*En 490 enfermas (el 82.90 % del total), se determinó que los márgenes de resección se encontraban libres de enfermedad tumoral. La distribución de las pacientes, según la distancia de la tumoración al margen de resección, fue la siguiente:*

- En 49 pacientes, se informó del estado de los márgenes de resección como libres, sin poder cuantificar la distancia entre la tumoración y el borde de resección (8.1% del total de la muestra).*
- En 107 pacientes (17.7%), los márgenes se encontraban entre 1 y 5mm.*
- En 334 pacientes (55.4%), los bordes se encontraban a mas de 5mm.*

	<b>N</b>	<b>%</b>
<u>Borde libre</u> (no especificado)	49	8.1%
<u>Borde libre</u> 1-5mm	107	17.7%
<u>Borde libre</u> >5mm	334	55.5%
<u>Borde afecto microsp</u>	49	8.1%
<u>Borde afecto macrosp</u>	4	0.7%
<u>No determinados</u>	60	10%

*En el 8.8 % del total de la muestra, los bordes quirúrgicos se encontraban afectados (micro o macroscópicamente). La proporción fue la siguiente:*

- *Los bordes se encontraban microscópicamente infiltrados por tumor en 49 pacientes (8.1%)*
- *En 4 pacientes (0.7% del total de la muestra), la infiltración del borde quirúrgico de resección era macroscópica.*

*En 60 pacientes (10 %), no se pudo determinar el estado de los bordes de resección.*

#### 2.8- Presencia de componente “in situ”.

*La presencia de componente in situ fue objetivada en 237 pacientes. Dentro de ese grupo, 80 pacientes (33%) de la muestra presentaba componente in situ extenso.*

*En 366 pacientes no fue descrita la presencia de Ca in situ en los informes anatomo - patológicos.*

#### 2.9- Multifocalidad

*En 45 pacientes (7.5 %) se observaron focos tumorales multifocales distintos al tumor de referencia. En el resto de los pacientes no fue descrita dicha multifocalidad*

## 2.10- Determinación de receptores hormonales

Los receptores hormonales fueron determinados en 402 pacientes (el 67.7% de la población a estudio), siendo el receptor estrogénico y progestágeno negativo en 85 pacientes (14.1%), receptor estrogénico y progestágeno positivo en 230 pacientes (38.1%), receptor estrogénico positivo y progestágeno negativo en 57 pacientes (9.5%). En 30 pacientes (5%) los receptores estrogénicos fueron positivos mientras los progestágenos fueron negativos.

No fue determinado el estado de los receptores en 201 pacientes (33.3%)

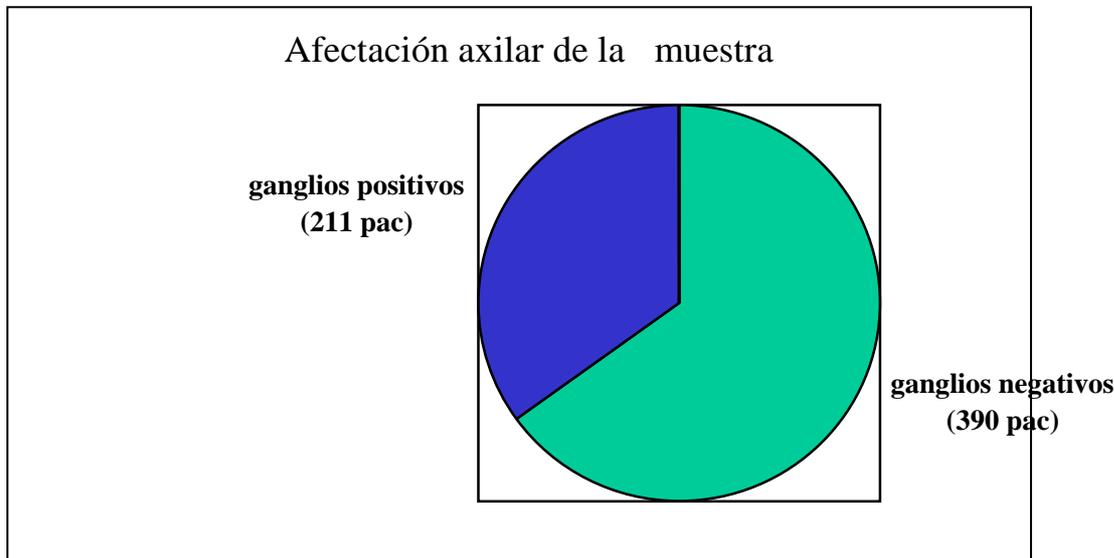
	<b>NUMERO DE CASOS</b>	<b>%</b>
RE(-) RP (-)	85	14.1 %
RE(+) RP (+)	230	38.1 %
RE(+) RP (-)	57	9.5 %
RE (-) RP (+)	30	5 %
Desconocidos	201	33 %

## 2.11- Afectación axilar

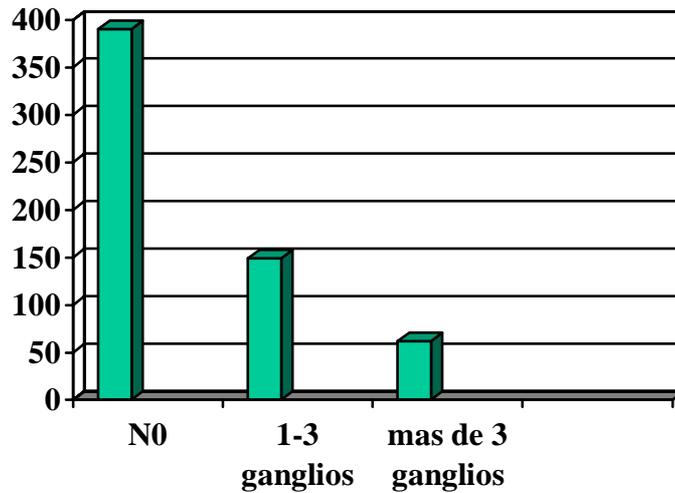
El número medio de ganglios axilares aislados en el acto operatorio fue de 13 con un rango de 1 a 37 ganglios. En 2 enfermas no se pudo determinar el número total de ganglios aislados y en otras 14 pacientes no se realizó vaciamiento axilar (2.5%). Estas 14 pacientes fueron clasificadas como N0 clínico.

En 390 pacientes no se encontró afectación de los ganglios axilares, siendo el número medio de ganglios aislados en este grupo de 12 +/- 5.5 (rango de 1-35). En 1 paciente no se pudo determinar el número total de ganglios aislados.

En 211 pacientes se demostró afectación axilar siendo la media de los ganglios afectos de 3.2 con un rango de 1 a 31 ganglios. El número medio de ganglios aislados en este grupo fue de 14 +/- 6.3 (rango de 2-37).



El número de enfermas con afectación de 1 a 3 ganglios fue del 71.9% (149 enfermas en total) y de más de 3 ganglios del 28.1% (62 enfermas en total).



Según el estadio ganglionar las pacientes se clasifican en los siguientes grupos: N0 390 pacientes (64.8 %). El total de pacientes N1 es de 211 enfermas que se subclasifican de la siguiente manera: N1a 29 enfermas (3.7%), N1b 180 enfermas (29.9%). En estadio patológico N2 se encontraron 2 enfermas (0.3%).

	<i>N</i>	%
<b>N0</b>	390	64.8%
<b>N1a</b>	29	3.7%
<b>N1b</b>	180	29.9%
<b>N2</b>	2	0.3%

## 2.12- Estadios patológicos.

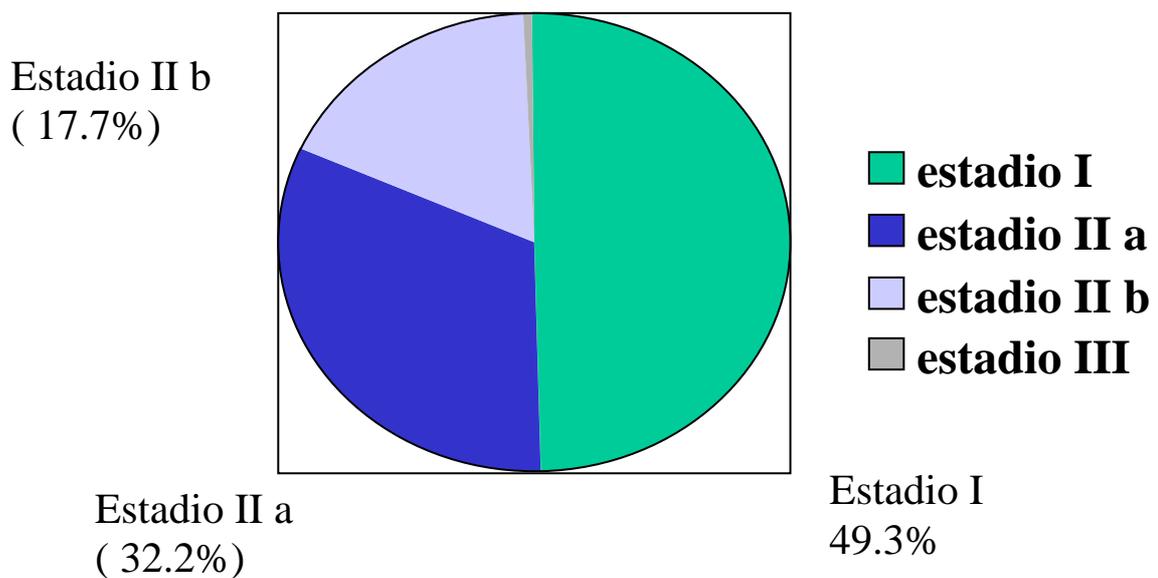
Según los datos recogidos, las pacientes fueron estadiadas en función de los criterios de la clasificación TNM de la UICC.

Los grupos se distribuyen de la siguiente forma:

1. -estadio I: 297 enfermas (49.3 %).
2. -estadio II a: 194 pacientes (32.2 %).
3. -estadio II b: 107 enfermas (17.7 %).
4. -estadio III a: 4 pacientes (0.7 %).

En una paciente no se pudo determinar el estadio.

### Estadios patológicos



### **3. Aspectos terapéuticos del tratamiento conservador**

*El tratamiento consistió en todas las enfermas, en la cirugía conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía), seguida de un tratamiento con irradiación externa en todas las pacientes.*

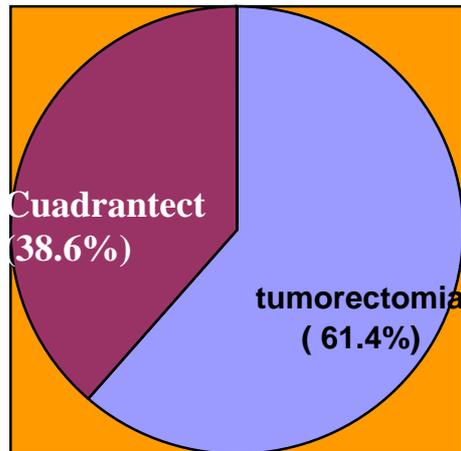
*El intervalo medio de tiempo transcurrido entre el tratamiento quirúrgico y el inicio de tratamiento con radioterapia fue de 10 semanas +/- 7.7 (rango de 1-45).*

*En el grupo que realizó tratamiento con quimioterapia, de forma global, el retraso en el inicio del tratamiento radioterápico fue de 15 semanas +/- 10.7 (rango de 2-45) semanas.*

*En el grupo de enfermas que no recibieron tratamiento con quimioterapia de forma adyuvante, el tiempo medio desde el diagnóstico al inicio del tratamiento fue de 7 semanas +/- 3.42 (rango de 1-23 semanas)*

#### **3.1- Tratamiento quirúrgico.**

*El tipo de cirugía conservadora realizada fue tumorectomía en 370 pacientes (61.4%) y cuadrantectomía en 233 enfermas (38.6 %).*



*Se consideró tumorectomía, cuando la intervención consistió en la extirpación de la tumoración, con unos márgenes alrededor de la misma entre 1-2 cm y la piel supradyacente. Se consideró cuadrantectomía, cuando la intervención consistió en la extirpación de un cuadrante de la mama con o sin la extirpación de la fascia del pectoral mayor.*

*Se realizó vaciamiento axilar homolateral en 589 pacientes (97.5%). Las enfermas que fueron diagnosticadas en los primeros años del estudio, se les realizó vaciamiento axilar de los tres niveles. Posteriormente, en la mayoría de las pacientes solo se realizó vaciamiento de los niveles I y II, limitando la resección del nivel III para cuando existía afectación de los dos niveles anteriores. No se realizó vaciamiento axilar homolateral en 14 pacientes (2.5%) en la mayoría de los casos por alto riesgo quirúrgico.*

## 3.2 Técnica de tratamiento radioterápico

### 3.2.1 Consideraciones generales

*La intención del tratamiento radioterápico después de la escisión del tumor primario, es la erradicación de la enfermedad microscópica residual, tratando la mama afecta a dosis tumoricidas, de forma homogénea, e intentando conseguir un resultado estético óptimo.*

*La decisión de irradiar a una paciente con intento curativo, implica el conocimiento del volumen de tejido que es necesario irradiar, y la dosis que se precisa para el control de las células tumorales en dicho volumen. Por otro lado, esto implica un compromiso, entre administrar una dosis suficiente en el volumen tumor y alcanzar unas dosis bajas en los tejidos sanos circundantes consiguiendo el mejor resultado estético posible.*

*Esto se consigue mediante aparatos de supervoltaje y campos coplanares tangenciales y opuestos, diseñados de forma que se administre la menor dosis posible al pulmón y al corazón<sup>187-188</sup>. En las pacientes analizadas en este estudio se planificó el tratamiento, según los criterios del protocolo del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital “12 de Octubre”.*

### 3.2.2 Selección del volumen blanco

*El volumen blanco incluye la mama completa con un margen de tejido sano normal. La necesidad de incluir este margen de tejido sano viene dada, tanto por el inconveniente de la penumbra del haz, como por los pequeños movimientos inevitables*

que se producen con la respiración, así como las mínimas variaciones diarias en la puesta en tratamiento.

Los márgenes superior e inferior se sitúan a 1-2 cm mas allá del tejido mamario. El borde superior se suele localizar a la altura de la cabeza de la clavícula y el límite inferior 1-2 cm por debajo del surco inframamario. Aun así, este límite debe ser individualizado en función de las cicatrices de la tumorectomía, la forma de la mama y el contorno de la caja torácica<sup>189 93</sup>.

En el límite anterior, situado en la parte mas alta de la mama, se deja el campo abierto en 1-2 cm para que con los movimientos respiratorios y la zona de la penumbra no quede una zona de volumen blanco sin tratamiento. Así mismo, en este límite anterior es donde se produce la divergencia de los tangenciales interno y externo.

El borde lateral del tangencial externo, se sitúa 1-2 cm mas allá del tejido mamario palpable coincidiendo, habitualmente, en la línea axilar media. En el tangencial interno, el borde está situado de forma que incluya todo el tejido mamario, situándose este límite habitualmente, si la cadena mamaria interna no se va a tratar, en la línea media esternal.

### 3.2.3 Reproducibilidad diaria de la posición durante el tratamiento

Los tratamientos diarios que se van a prolongar en el tiempo durante 4-5 semanas, deben ser fácilmente reproducibles para que sean seguros y efectivos. La posición seleccionada para

*tratamiento en todas las pacientes fue decúbito supino. Pequeñas variaciones en la posición de la paciente, pueden afectar al volumen de tratamiento y la cantidad de tejido normal irradiado innecesariamente, especialmente el pulmón<sup>190</sup>.*

*El primer paso hacia un correcto posicionamiento diario de la paciente, es el de realizar una “simulación” del planteamiento dosimétrico. La paciente se coloca en la misma posición en la que va a ser tratada diariamente en la unidad de tratamiento, durante 5 semanas consecutivas. La inmovilización se realiza mediante un sistema alfacradlle y se tatúan sobre la paciente unos puntos con tinta china, para poder reproducir diariamente la posición de tratamiento. La enferma se coloca en decúbito supino, con el brazo en abducción 90 grados y el antebrazo vertical mediante un soporte adecuado. El brazo se coloca en esta posición si existe indicación de tratar las cadenas de drenaje, pues de esta manera se evitan los pliegues que se realizan sobre la piel en la región supraclavicular y axilar. Si no existe indicación de tratamiento de cadenas de drenaje, el brazo se coloca debajo de la nuca en posición semiflexionada, pues esta posición es más fácilmente reproducible diariamente. En ambas situaciones, la cabeza debe estar girada hacia el lado opuesto, para proteger las estructuras situadas en línea media cervical y posicionarlas fuera del haz de irradiación.*

*Ocasionalmente, si la enferma presenta una mama muy grande o muy pendular, se precisa la ayuda de un plano inclinado que se coloca debajo de la paciente, en un intento de conseguir, un volumen blanco más homogéneo y evitar en lo posible la irradiación innecesaria de tejidos sanos.*

Hasta 1995, la determinación del volumen blanco y de los órganos críticos como el pulmón, se realizaba en el simulador convencional y con la ayuda de tomografías pulmonares en cada paciente.

Desde 1995, en nuestro departamento, el volumen blanco es delimitado mediante imágenes de scanner que permiten una mejor definición del volumen a tratar, preservando de esta forma la mayor parte posible de tejido sano, pulmón y corazón. Los campos tangenciales en su zona posterior se hacen coincidir, para evitar que la divergencia del haz irradie de forma innecesaria tejido sano. En el scanner de simulación, se realizaban tres planos de corte. Un plano de corte se realiza a nivel del pezón, otro corte 5 cm por arriba y otro corte 5 cm por debajo. Sobre las imágenes del scanner, se delimita el volumen blanco. Desde 1998 se dispone en nuestro Servicio de un CT-simulador y de un planificador tridimensional, que es donde actualmente se realizan los planteamientos dosimétricos de estas pacientes.

#### 3.2.4 Planificación dosimétrica

Seguidamente el Departamento de radiofísica realiza el planteamiento dosimétrico en función del volumen blanco determinado y las dosis que se requieran administrar.

El volumen blanco, para el caso de la irradiación de la mama, incluye la totalidad de la misma, debiendo estar incluido todo ese volumen en la isodosis del 90%, para que la dosimetría sea correcta. Dentro de este volumen no deben existir inhomogeneidades superiores a +/- 5.

*Así mismo, debe comprobarse que las dosis que reciben los órganos críticos, no sobrepasen su dosis mínima de tolerancia. La dosis mínima de tolerancia se define como TD5/5 y representa la dosis de irradiación que podría causar no más de un 5% de complicaciones severas, durante los 5 primeros años después del tratamiento. En el caso de la mama, los órganos críticos son los siguientes:*

- 1. - Pulmón: No sobrepasar, a 2 cm de la superficie pleural la dosis de 20 Gy. TD5/5 de 20 Gy.*
  
- 2. - Corazón: Evidentemente, es mayor el volumen de corazón irradiado cuando se trata la mama izquierda. Como todo órgano crítico, debe recibir la menor dosis posible para evitar secuelas posteriores, sobre todo en pacientes que reciben además tratamientos quimioterápicos que incluyen antraciclinas. TD5/5 de 20 Gy.*
  
- 3. - Cabeza humeral: Es incluida en el campo de tratamiento de aquellas enfermas que precisan tratamiento de la cadena axilar. Se debe proteger 2/3 de la misma, junto con la diáfisis humeral, para evitar la aparición de necrosis avascular. TD5/5 de 45 Gy.*

*El parámetro definido como la distancia central al pulmón, es un método que nos permite estimar por la radiografía de simulación, la cantidad de parénquima pulmonar incluido en los campos tangenciales de tratamiento<sup>191</sup>.*

*Se define la distancia central al pulmón, como la distancia que existe, en dirección perpendicular, entre el límite profundo del campo y la parte posterior de la pared torácica anterior. Mediante un análisis de regresión lineal se puede determinar un coeficiente, que permite relacionar la distancia central del pulmón y el porcentaje de volumen que es incluido en el campo de tratamiento. Así, una distancia central al pulmón de 1.5 cm, presupone una cantidad de volumen de pulmón ipsilateral incluido en el campo tangencial de aproximadamente el 6 %, una distancia de 2.5 cm corresponde a un 16% y una distancia de 3.5 cm correspondería a un volumen del 26%. No está claro cual es la cantidad tolerable de volumen que se puede incluir en el campo tangencial, pero en la mayoría de los centros se considera como regla, el permitir una distancia central al pulmón de un valor máximo de 3 cm<sup>192</sup>. En pacientes que están recibiendo tratamiento quimioterápico adyuvante, dicho valor se reduce a 2.5 cm. En un estudio realizado sobre 1600 pacientes tratadas en el Joint Center, no se encontró un aumento de incidencia de neumonitis por radiación en las pacientes en las cuales, la distancia central al pulmón se encontraba en un limite alto, pero si se encontró un aumento de incidencia en las pacientes que recibían quimioterapia, por tanto se justifica que el limite de volumen pulmonar incluido en el campo de tratamiento sea menor<sup>193</sup>.*

*Actualmente, la valoración del volumen pulmonar que se incluye en el campo de tratamiento, viene dada por el histograma dosis volumen, en el cual mediante curvas se interpreta la dosis que recibe un determinado porcentaje de volumen pulmonar. La dosimetría se admite como correcta, cuando la dosis de 20 Gy alcanza menos del 10% del volumen pulmonar*

*Una vez que se considera correcta la dosimetría, la enferma pasa de nuevo a simulación para la comprobación de la entrada y la salida de los campos tangenciales, y los giros de los colimadores. Posteriormente, se tatúan los puntos de entrada, y los centrajes de los campos tangenciales en piel de la paciente, estando de esta forma ya todo dispuesto para iniciar el tratamiento radioterápico en sí. Todos estos datos son registrados de forma fidedigna en la ficha de tratamiento.*

*Seguidamente, se realizará sobre la enferma, una confirmación por escopia de la entrada y salida de los campos tangenciales de tratamiento y se comprueba la cantidad de tejido pulmonar que necesariamente se ha de incluir en el campo. Se tatúa, con tinta china roja, en la piel de la paciente, los puntos estrictamente necesarios, en un intento de que posteriormente, una vez finalizado el tratamiento, dichos tatuajes pasen lo más desapercibidos posibles. En nuestro centro se tatúa el centraje del campo tangencial interno y externo, y los límites superiores e inferiores de los mismos. Estos tatuajes sirven tanto, como registro de los volúmenes tratados a la paciente, como de referencia por si en el futuro se considerase un tratamiento adicional.*

*Durante el tratamiento diario, se ha de reproducir fielmente todos los datos registrados en la ficha de tratamiento, para conseguir una óptima calidad del tratamiento radioterápico administrado.*

*Actualmente en nuestro servicio, se realiza la planificación dosimétrica mediante su cálculo en tres dimensiones. Para ello, en el scanner de simulación se definen los volúmenes de tratamiento, mediante el denominado "planning target volume" (ptv)*

y se delimitan los órganos críticos, en este caso el pulmón homolateral y el corazón. Sobre esos volúmenes se planifica la dosimetría en tres dimensiones, siguiendo las recomendaciones del ICRU. La valoración de la dosis que se administra, tanto al volumen blanco como, la dosis admisible a los órganos críticos viene dada por el histograma o también llamada curva de dosis-volumen.

### 3.2.5 Homogeneidad de dosis en el volumen blanco. Dosis administrada.

La homogeneidad en la dosis de irradiación es otro de los objetivos importantes del tratamiento. Se considera que un volumen está homogéneamente tratado, cuando la variación de dosis en el volumen blanco es menor del 10%. Con ello se consigue disminuir el número de complicaciones, así como obtener el máximo control local de la enfermedad y el resultado estético más aceptable posible. La irradiación de la mama en el caso de la cirugía conservadora, debe ser capaz de administrar una dosis adecuada a la porción más superficial de la mama, respetando el máximo posible la piel.

En nuestro centro, la dosis diaria administrada es de 180 - 200 cGy en 23 o 25 fracciones (es decir un fraccionamiento de 5 x 200 cGy o 5 x 180 cGy) para administrar una dosis total de 45-50 Gy a toda la mama en un tiempo de aproximadamente 4.5 ó 5 semanas.

### 3.2.6 Indicación de irradiación de cadenas.

Durante los primeros años del estudio se irradiaban sistemáticamente todas las cadenas ganglionares de drenaje. Posteriormente, se siguieron, según protocolo del servicio los siguientes criterios para la irradiación de las mismas

#### **1. -Radioterapia en cadena axilar:**

- no disección axilar.
- vaciamiento incompleto (menos de 7 ganglios).
- afectación axilar importante (más de tres ganglios afectados).
- infiltración de la cápsula o grasa axilar.
- N2.

#### **2. -Radioterapia en cadena supraclavicular**

- afectación axilar
- afectación de mamaria interna
- tumor de cuadrantes internos mayor de 2 cm independientemente de su afectación axilar

#### **3.- Radioterapia en mamaria interna**

- Tumor de cuadrantes internos, intercuadrantes superiores o inferiores o retroareolar mayor de 2 cm con independencia de su afectación axilar.
- Tumor de cualquier cuadrante con axila positiva.

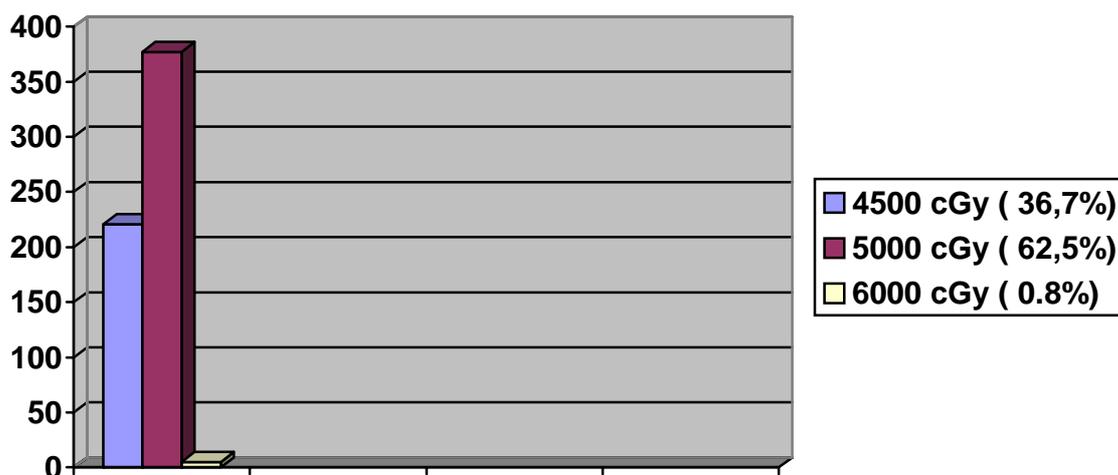
### 3.2.7 Resultados del tratamiento radioterápico en la serie

Se administró tratamiento radioterápico sobre el volumen mamario a las 603 pacientes. Además se realizó sobreimpresión del lecho tumoral en 320 pacientes (53.1%). En 80 enfermas (21.5%) la sobreimpresión se realizó con electrones procedentes de un acelerador lineal, en 11 pacientes (3.6%) con campos tangenciales de cobalto 60, y en 230 pacientes (74.9 %) se realizó la sobreimpresión con braquiterapia intersticial con iridio 192.

#### 3.2.7.1 - Irradiación del volumen mamario

De las 605 pacientes de la serie, 2 enfermas suspendieron el tratamiento. Una paciente suspendió tratamiento por toxicidad y otra paciente por rechazo de la enferma a continuar el tratamiento. El resto de las pacientes recibieron tratamiento radioterápico sobre volumen mamario con una dosis media de 4822 +/- 265 cGy con un rango entre 4500 y 5000 cGy. La distribución por grupos fue la siguiente:

221 enfermas (36.7 %) ----- 4500 cGy.  
377 enfermas (62.5 %) ----- 5000 cGy.  
5 enfermas (0.8 %) -----6000 cGy.



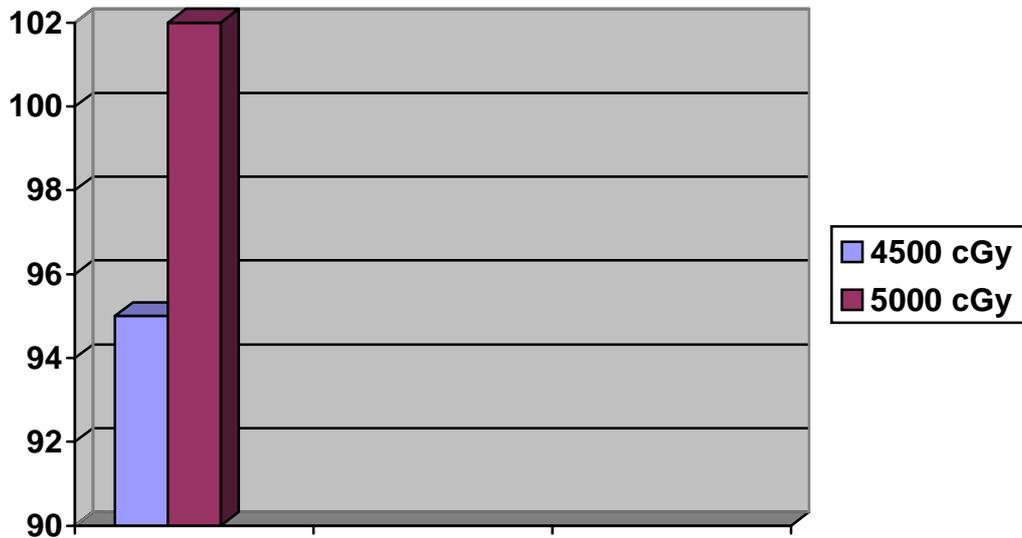
Los campos de tratamiento más utilizados fueron los campos tangenciales de cobalto (2 campos, interno y externo, paralelos y opuestos) con técnica isocéntrica. En la mayoría de las enfermas, los campos tangenciales fueron compensados con cuñas para homogeneizar la dosis. En 585 pacientes (97.7%) las dosis se administraron con campos tangenciales de cobalto 60 y en 10 pacientes (1.3%) se administró con fotones de 6 mv. En 8 (1.4%) enfermas el tratamiento se realizó con electrones procedentes de un acelerador lineal (2 pacientes con electrones de 7 MeV, otras 3 pacientes con electrones de 10 MeV y otras 3 pacientes con electrones de 13 MeV). El fraccionamiento utilizado en todas las enfermas fue de 5x200 cGy.

### 3.2.7.2- Irradiación sobre cadenas ganglionares de drenaje

Se administró tratamiento sobre cadena mamaria interna en 197 pacientes, habiendo sido la dosis media administrada de 4751 +/- 255 cGy (4000-5000 cGy). La distribución de la población en cuanto a la dosis administrada en mamaria interna fue la siguiente:

95 pacientes----- 4500 cGy

102 pacientes----- 5000 cGy



*La energía utilizada para el tratamiento, fue determinada en función del espesor de la paciente, cuando no se disponía de scanner de simulación y con control de scanner cuando se pudo disponer del mismo. La cadena mamaria interna, fue incluida en el mismo campo que los tangenciales de la mama en 4 pacientes. En 25 pacientes se trató la mamaria interna con cobalto 60.*

*En el resto de las pacientes, la cadena mamaria interna fue tratada con campos oblicuos de electrones de diversa energía según el espesor de la paciente. Así, 17 enfermas fueron tratadas con electrones de 7 Mev, 86 pacientes con electrones de 10 Mev, 51 pacientes con electrones de 13 Mev y 5 pacientes con electrones de 17Mev. Una paciente fue tratada con electrones de 6 Mev, otra paciente con electrones de 9 Mev, 3 pacientes con electrones de 12 Mev y una paciente con electrones de 15 Mev.*

*Se administró tratamiento sobre cadenas de drenaje supraclavicular y axilar en 216 enfermas, siendo la dosis media administrada de 4808 cGy +/- 264 con un rango entre 4500 cGy y 6000 cGy. La distribución por grupos de la población fue la siguiente:*

*94 pacientes -----4500 cGy*

*121 pacientes -----5000 cGy*

*1 paciente -----6000 cGy*

*La energía empleada para tratar dichas cadenas de drenaje fue en todas las pacientes cobalto 60, menos en 6 pacientes que se utilizaron fotones de 6 MV.*

*Las cadenas de drenaje de la fosa supraclavicular fueron tratadas exclusivamente, sin tratar la cadena axilar en 44 enfermas, siendo la dosis media administrada de 4725 cGy +/- 249 (rango de 4500-5000 cGy). La distribución por grupos fue la siguiente:*

*13 pacientes -----4500 cGy*

*23 pacientes -----5000 cGy*

*La energía empleada en tratar la cadena supraclavicular fue en 58 pacientes con fotones procedentes de una unidad de cobalto 60, menos en 4 pacientes que fueron tratada con fotones de 6 MV.*

### 3.2.7.3 Sobreimpresión del lecho tumoral

*Se realizó sobreimpresión sobre el lecho tumoral en 320 pacientes que cumplían los siguientes requisitos:*

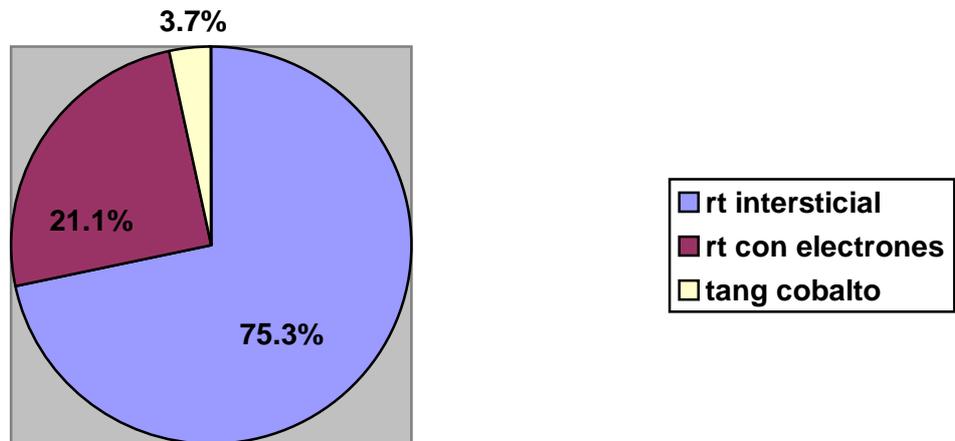
- 1. - Los márgenes de resección fueron informados por los patólogos como bordes afectados*
  
- 2. - El borde libre entre la tumoración y el margen de la pieza era menor de 1.5 cm.*

*El volumen blanco incluido en el campo de tratamiento comprendía la zona del cuadrante afecto y los linfáticos periganglionares.*

*La distribución según el estado de los bordes en las pacientes entre las que se administró el boost fue la siguiente:*

- 1. - borde libre sin especificar en 26 pacientes (8.6%)*
- 2. - borde libre <5 mm: 91 pacientes (30%)*
- 3. - borde libre >5 mm: 98 pacientes (32.3%)*
- 4. - bordes infiltrados*

*La sobreimpresión se realizó con radioterapia intersticial en 230 pacientes (75.3%), con radioterapia externa con electrones en 80 pacientes (21.1%) y con campos tangenciales de cobalto en 11 pacientes (3.7%). En el caso de la radioterapia intersticial el radioisótopo utilizado fue el iridio 192.*



#### 3.2.7.3.1 Radioterapia intersticial. Técnica

*De las 230 pacientes tratadas con braquiterapia, en 27 pacientes, los implantes fueron colocados durante el mismo acto quirúrgico en que se realizó la tumorectomía o cuadrantectomía, por tanto el tratamiento con braquiterapia intersticial se realizó antes del tratamiento con radioterapia externa. En el resto de las pacientes, el implante se realizó una vez finalizado el tratamiento con radioterapia externa.*

*La dosis media administrada con el implante intersticial fue de 1500 cGy +/- 2.91 con un rango de 800 - 2700 cGy. El número medio de fuentes que fueron colocadas fue de 9 +/- 1.63 (rango de 4 - 13), siendo la dosis total media administrada en la zona de sobreimpresión de 6500 cGy +/- 292 con un rango de 5800-7700 cGy.*

*El tiempo medio en administrar dicha dosis fue de 1 día +/- 0.6 (rango de 0-5 días).*

### Técnica de la radioterapia intersticial

*En nuestro centro, la colocación del implante intersticial se realiza bajo anestesia general. La paciente se coloca en decúbito supino con el brazo colocado en abducción, con la mano colocada debajo de la nuca. Para determinar el volumen blanco a tratar, hay que localizar donde se encontraba el tumor primario inicialmente mediante la mamografía previa a la intervención.*

*Una vez determinado el volumen blanco, se insertan en la mayoría de los casos 2 planos de agujas en disposición triangular. Cuando la mama es de pequeño volumen, no es técnicamente posible la disposición triangular, por lo que el implante queda reducido a una disposición en monoplano. Tanto la disposición triangular o monoplano, se consigue mediante la ayuda de unas placas de soporte de material plástico. Las agujas se encuentran separadas entre 18 mm o 20 mm, según las placas que se elijan para la aplicación. Así mismo, dependiendo del volumen blanco que se debe incluir en el campo de tratamiento, se colocan habitualmente entre 7 y 9 agujas.*

*Inicialmente, se procede a la inserción de las agujas en el volumen blanco, para posteriormente ser sustituidos por los vectores plásticos, mediante un sistema de sustitución por empuje y con la ayuda de unos fiadores. Finalmente, esos vectores plásticos alojaran los hilos de iridio 192.*

*Los tubos de plástico son obturados fuertemente por uno de sus extremos con un plomo. Con la ayuda de un fiador, se introducirá un pequeño “tope” de plástico hasta el extremo obturado. Este pequeño “tope” evitará que el hilo de iridio activo llegue hasta*

la epidermis (con la consiguiente mejora del resultado estético, pues al irradiar menos la piel el resultado estético es mejor), y facilitará la desinserción del implante. Posteriormente se realiza la simulación de los hilos de iridio, para finalmente realizar las placas de simulación. Para que el Servicio de Radiofísica, pueda calcular la dosimetría es preciso realizar al menos 2 radiografías ortogonales. Una vez que se comprueba que el implante es correcto y que incluye el volumen blanco que queremos irradiar, se procede a la inserción del hilo de iridio radioactivo. El implante queda insertado en la mama. El Servicio de Radiofísica, indicará el número de horas que debe permanecer colocado el implante, en función de la dosis prescrita previamente.

#### 3.2.7.3.2- Sobreimpresión con radioterapia externa.

Se realizó radioterapia externa con electrones en 80 pacientes (13.3%) y con campos tangenciales de cobalto en 11 pacientes (1.8%).

La dosis media administrada cuando la sobreimpresión se realizó con radioterapia externa fue con cobalto de 16 Gy +/- 3.7 (rango de 10-20 Gy) y cuando la sobreimpresión se realizó con electrones, la dosis media fue de 16 Gy +/- 2.8 (rango 10-22 Gy).

La sobreimpresión con radioterapia externa se realizó en pacientes en las que se rechazó la radioterapia intersticial, bien porque técnicamente no era posible (importante defecto de sustancia en la zona de sobredosificación, mamas muy pequeñas.....), bien porque la enferma no se encontraba en condiciones clínicas para permanecer sola en una habitación

(enfermedades intercurrentes, avanzada edad...), o por rechazo de la paciente.

*Técnicamente, la sobreimpresion con radioterapia externa se realiza, determinando la profundidad del volumen blanco a tratar mediante el scanner de simulación, e incluyendo en dicho volumen el cuadrante donde se encontraba el tumor inicial, el drenaje linfático periareolares y por supuesto la cicatriz quirúrgica.*

#### 3.2.7.4 Interrupciones al tratamiento radioterápico

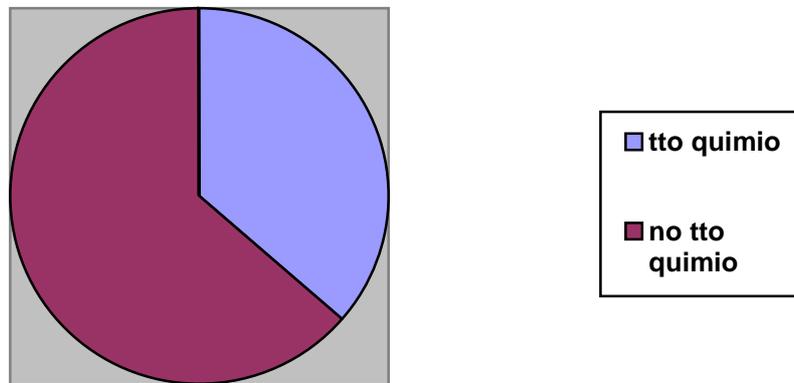
*Un total de 437 pacientes recibieron el tratamiento radioterápico de forma continua. El resto de las pacientes precisaron interrupción del mismo en algún momento de su administración, con una media de 9 días +/- 5.55 (rango de 2-30 días).*

*El motivo de la interrupción del tratamiento fue en 54 pacientes por toxicidad del mismo, siendo la dermatitis la más frecuente. Por enfermedad intercurrente tuvieron que suspender temporalmente el tratamiento radioterápico 10 enfermas (5.8%). En 71 pacientes (41.3%) el motivo de la interrupción fue por revisión y/o avería de las unidades. En 13 pacientes (7.6%) el motivo fue tanto por toxicidad como por revisión y/o avería de las unidades. En 18 pacientes la causa de la interrupción fue un cambio de la técnica de tratamiento, que precisó unos días para la planificación y puesta en marcha del mismo.*

### 3.3 Tratamiento sistémico

#### 3.3.1- tratamiento quimioterápico.

*Un total de 219 pacientes recibieron tratamiento quimioterápico (36.3%) frente a un 63.7% que no lo recibieron (384 pacientes).*



*La quimioterapia se administró de forma concomitante en 133 pacientes (64.6%,) frente a 72 pacientes en las que el tratamiento se administró de forma secuencial. Ocho pacientes (3.9%) suspendieron tratamiento quimioterápico, de las cuales 7 pacientes suspendieron dicho tratamiento por toxicidad y 1 paciente por mala tolerancia psicológica.*

*Los esquemas de quimioterápicos más usados fueron CMF (ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>, metrotexate 40mg/m<sup>2</sup>, y 5 fluorouracilo 600mg/m<sup>2</sup>), 1º y 8º día cada 28 días, y FEC (5-flurouracilo 600 mg/m<sup>2</sup>, 4 epi-adriamicina 70mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>), 1 día cada 21 días.*

### 3.3.2- Tratamiento hormonoterápico

Un total de 274 pacientes recibieron tratamiento hormonal, siendo el fármaco más frecuentemente administrado el tamoxifeno a dosis de 20 mg/día, durante 5 años. Las pacientes que recibieron tratamiento hormonal presentaban la siguiente distribución en cuanto a la determinación de receptores hormonales:

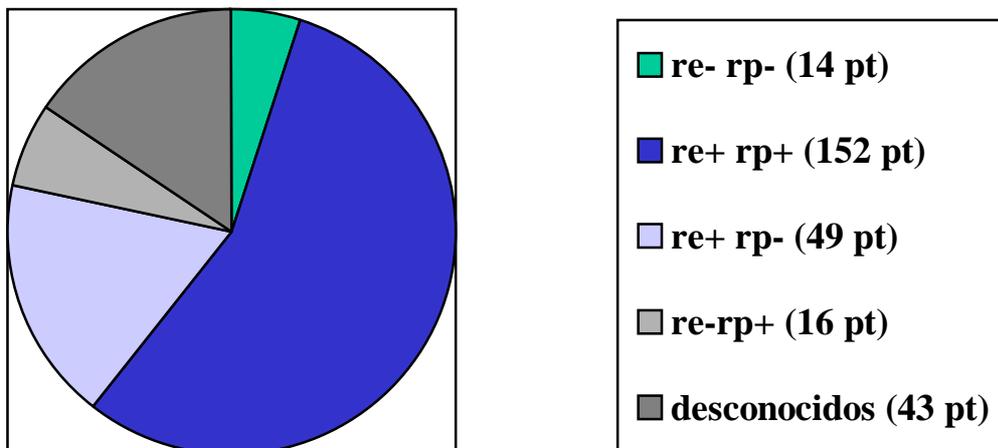
-receptores estrogénicos y progestágenos negativos: 14 pacientes (5.7%)

-receptores estrogénicos y progestágenos positivos: 152 pacientes (58.8%)

-receptores estrogénicos positivos y progestágenos negativos: 49 pacientes (15.5%)

-receptores estrogénicos negativos y progestágenos positivos: 16 pacientes (4.9%)

-receptores no determinados: 43 pacientes (15.1 %)



#### **4. Resultado estético**

*El resultado estético del tratamiento conservador fue evaluado desde tres puntos de vista diferentes:*

- 1. Resultado estético valorado exclusivamente desde el punto de vista subjetivo de la paciente.*
- 2. Resultado estético valorado después del tratamiento quirúrgico.*
- 3. Resultado estético posterior a los efectos secundarios inducidos por el tratamiento con radioterapia.*

*La escala de graduación fue del 0 al 10, siendo el 0 un resultado estético pésimo y el 10 un resultado estético excelente. La evaluación del resultado estético quirúrgico y radioterápico, fue realizada por al menos 2 facultativos distintos del Servicio de Oncología Radioterápica y una vez que los efectos agudos del tratamiento habían desaparecido.*

*El resultado estético después de un tratamiento conservador, es fundamentalmente determinado por alteraciones visibles en la piel o cambios en el volumen de la forma de la mama. Los cambios en la piel pueden consistir en alteraciones de la cicatriz, y/o pigmentación o telangiectasias postirradiación; los cambios en el volumen o forma de la mama pueden ser debidos a la perdida del volumen y deformación de la misma tras el tratamiento quirúrgico, o retracción fibrótica de la mama tras el tratamiento radioterápico.*

Los criterios seguidos para la evaluación cosmética fueron los siguientes:

1. Resultado cosmético excelente (gradación 9-10); no secuelas visibles, ambas mamas con igual apariencia.
2. Resultado cosmético bueno (gradación 6-8); mínimos cambios de pigmentación, cicatriz visible, telangiectasia localizada.
3. Resultado cosmético regular (gradación de 3-5); marcadas secuelas con clara deformación del contorno de la mama, desplazamiento del pezón o cambios en la piel, pero aún aceptables.
4. Resultado cosmético malo (gradación de 0-2); severa retracción o fibrosis, telangiectasias severas

El resultado estético, solo pudo ser evaluado en 467 pacientes, pues en el resto de las pacientes el dato no estaba recogido en la historia clínica. La puntuación media del resultado estético desde el punto de vista de la paciente fue de 9 +/- 2.48 (rango 0-10). El resultado estético del tratamiento quirúrgico fue de 8 +/- 2.29 (rango de 2-10) y desde el punto de vista del tratamiento radioterápico administrado fue de 9 +/- 1.77 (rango de 0-10).

## **5. Resultado final del tratamiento conservador**

*El seguimiento de las 605 pacientes analizadas se ha realizado es el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario "12 Octubre". Como ya hemos mencionado anteriormente, todas las enfermas completaron el tratamiento radioterápico menos 2 pacientes. Las causas de dicha interrupción fueron en 1 enferma por rechazo al tratamiento, y otra paciente por toxicidad aguda al mismo. Esta última paciente estaba intervenida de una prótesis mitral y durante el tratamiento desarrolló una pericarditis aguda que obligó a suspender el tratamiento radioterápico y proceder a la realización de una mastectomía.*

*Durante el estudio han sido perdidas en su evolución un total de 22 pacientes (3.7%). 4 enfermas fueron perdidas con tumor y las otras 18 pacientes fueron perdidas sin tumor. Así mismo, fallecieron sin tumor durante el estudio 12 pacientes.*

*Un total de 470 enfermas (77.9% del total) se encuentran en el momento de cerrar el estudio con control de su enfermedad sin fracaso a nivel local ni a distancia. 41 enfermas (6.8%) desarrollaron un fracaso local exclusivamente, 1 enferma (0.2%) desarrolló fracaso locorregional, y otra paciente debutó como fracaso loco-regional y a distancia. 5 pacientes (0.8%) debutaron como primera manifestación de fracaso como recidiva local y metastásica. Sin fracaso local pero con recidiva a otros niveles la distribución fue la siguiente: 3 pacientes (0.5%) como regional y metastásica, 4 pacientes (0.7%) como fracaso regional exclusivamente y 78 pacientes (12.9%) como metástasis exclusivamente sin fracaso a otros niveles.*

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Local</b>	41	6.8%
<b>Locoregional</b>	1	0.2%
<b>Locoregional y Mts</b>	1	0.2%
<b>Local y Mts</b>	5	0.8%
<b>Regional y Mts</b>	3	0.5%
<b>Regional</b>	4	0.7%
<b>Metástasis</b>	78	12.9%
<b>Sin fracaso</b>	470	77.9%
<b>TOTAL</b>	603	100%

### 5.1 Análisis de la supervivencia

*La supervivencia libre de enfermedad se ha definido como, el periodo de tiempo comprendido desde el tratamiento quirúrgico, hasta el primer fracaso de la enfermedad en cualquier localización, o en su defecto hasta la última revisión, o hasta el éxitus del paciente por otro motivo que no fuera su enfermedad tumoral.*

*La supervivencia libre de enfermedad local o intervalo libre de enfermedad local se ha considerado, el periodo de tiempo comprendido entre el tratamiento quirúrgico hasta el primer fracaso ocurrido en la mama, hasta la fecha de la última revisión, o hasta el éxitus por una causa distinta del fracaso local.*

*La supervivencia global se ha definido como, el periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de la última revisión o hasta el éxitus de la paciente debido al cáncer de mama.*

## **4.- RESULTADOS**

#### **IV RESULTADOS**

*En este estudio se analiza la experiencia del Hospital Universitario "12 de Octubre" en el tratamiento conservador del cáncer de mama. La muestra analizada incluye 603 pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia entre los años 1983 y 1995.*

*Tanto el número de pacientes analizadas, intervalo de seguimiento, así como los resultados obtenidos son comparables, e incluso en ocasiones superiores, al de diversas series publicadas en la literatura.*

*Todas las pacientes incluidas en el estudio, fueron candidatas a un tratamiento quirúrgico conservador y proceden de diversos servicios y/o centros hospitalarios. El tratamiento radioterápico fue realizado en el mismo centro hospitalario, por lo que las técnicas de tratamiento fueron aplicadas de forma uniforme y utilizando los mismos criterios terapéuticos en todos los casos. Las enfermas, fueron sometidas a irradiación de cadenas ganglionares y tratamiento sistémico, cuando existían criterios clínicos para su aplicación.*

*En junio de 1990 la conferencia de Consenso del NHF<sup>6</sup> en sus conclusiones "el tratamiento conservador del cáncer de mama, es un método apropiado como tratamiento primario para la mayoría de las pacientes con cáncer de mama, y es preferible, pues proporciona índices de supervivencia equivalentes, a las pacientes tratadas con mastectomía radical más disección axilar". Una gran cantidad de trabajos prospectivos y randomizados publicados en la literatura, han demostrado que la supervivencia libre de enfermedad, tanto local como a distancia y la supervivencia global de las pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia,*

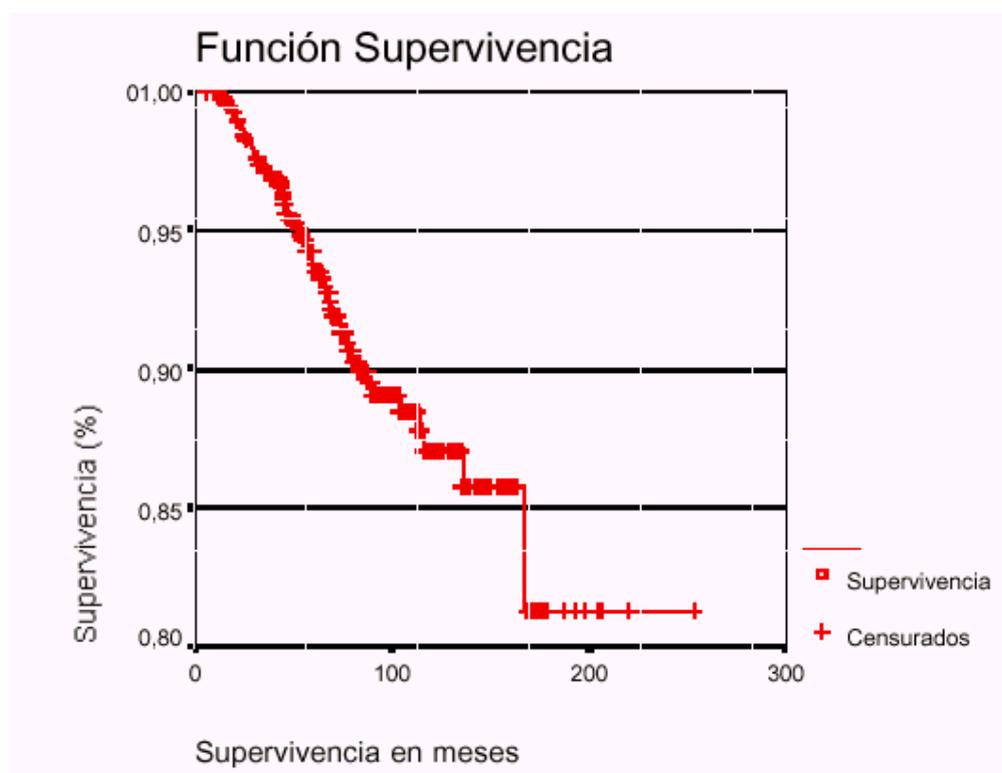
es igual o ligeramente superior a la obtenida en las pacientes tratadas con cirugía radical<sup>194-195</sup>.

### 1. Supervivencia global de la serie.

El 79% de las pacientes, no ha progresado la enfermedad y por tanto, se mantienen libres de enfermedad. De los 603 pacientes de la serie, se mantienen vivos sin tumor un total de 475 pacientes. En el momento de cerrarse el estudio permanecían vivas con tumor un total de 40 pacientes (6.6%).

**Tabla 1 Estado de las pacientes**

	N	%
Viva sin tumor	475	78,8
Viva con tumor	40	6,6
Pérdida sin tumor	18	3,0
Pérdida con tumor	4	0,7
Fallecida sin tumor	12	2,0
Fallecida con tumor	54	9,0
<b>Total</b>	<b>603</b>	<b>100,0</b>



**Figura 1 Supervivencia en meses de la población de fallecimiento con tumor**

Un total de 54 pacientes han fallecido ha consecuencia de la progresión de su enfermedad tumoral. Doce pacientes de la serie, han fallecido por otros motivos diferentes a su enfermedad tumoral. Los fallecimientos por progresión tumoral suponen un 9% del total y un 2% de la serie fallece por otros motivos.

La supervivencia media de toda la serie es de 223.4 meses, (con un rango de +/- 5.2 meses). Hay que destacar, que cuando analizamos la curva de supervivencia, se van perdiendo pacientes a lo largo del seguimiento como consecuencia de progresión en la enfermedad tumoral.

### 1.1 Supervivencia global en función del estadio

Una gran proporción de pacientes de la serie (99,4%) corresponde a estadios I y II de mama. Se comprueba estadísticamente que la frecuencia de fallecimientos se relaciona con el estadio patológico.

Tabla 5 Distribución de los fallecimientos por estadio patológico

	# Obs.	# Eventos	# Censurados	% Censurados
pX	1	0	1	100,0
pI	297	13	284	95,6
pII	301	40	261	86,7
pIII	4	1	3	75,0
Total	603	54	549	91,0

El tiempo medio que transcurre desde el diagnóstico al fallecimiento por tumor para el estadio I es de 241 meses (+/- 3.3), para el estadio II es de 174.6 meses (+/- 5.7 meses). En el estadio

*III el dato no es valorable debido al pequeño número de pacientes (4) incluido en este grupo.*

**Tabla 6 Supervivencia media por estadio patológico**

	Survival Time Mean	Standard Error	95% Confidence Interval	Survival Time Median
pI	241,3 <sup>a</sup>	3,365	(234,706; 247,895)	No se estima
pII	174,6 <sup>b</sup>	5,782	(163,258; 185,925)	No se estima
PIII	124,9 <sup>c</sup>	24,672	(76,522; 173,236)	89,99

a(Limited to 253,37 )

b(Limited to 206,39 )

c(Limited to 159,77 )

Las diferencias son significativas entre los grupos:

*El test de Logrank (Mantel - Cox) resulta estadísticamente significativo con un valor de la  $p < 0,0019$ , al analizar la supervivencia por estadios. Además, la mayor significación de la prueba de logrank especifica, demuestra que la supervivencia tiene una distribución proporcional, es decir que la supervivencia global es proporcional respecto a los grupos de riesgo.*

**Tabla 7 Familia de Logrank de supervivencia global por estadios patológicos**

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	12,5	2	0,0019
Breslow-Gehan-Wilcoxon	8,8	2	0,0124
Tarone-Ware	10,1	2	0,0063

*Para el estadio I la supervivencia a 5 años es de un 95%, manteniéndose esas cifras a los 10 y 15 años de seguimiento. El tiempo medio de supervivencia de este grupo de pacientes es de 241,3 meses (+/- 3, 36 meses).*

*Para el estadio II, la supervivencia a 5, 10 y 15 años es respectivamente de un 90%, 82% y 69%. El tiempo medio de*

supervivencia de este grupo de pacientes es de 174,6 meses (+/- 5.78 meses).

Los resultados obtenidos para las pacientes con estadio III, no son valorables debido al pequeño grupo de pacientes incluidos en la serie.

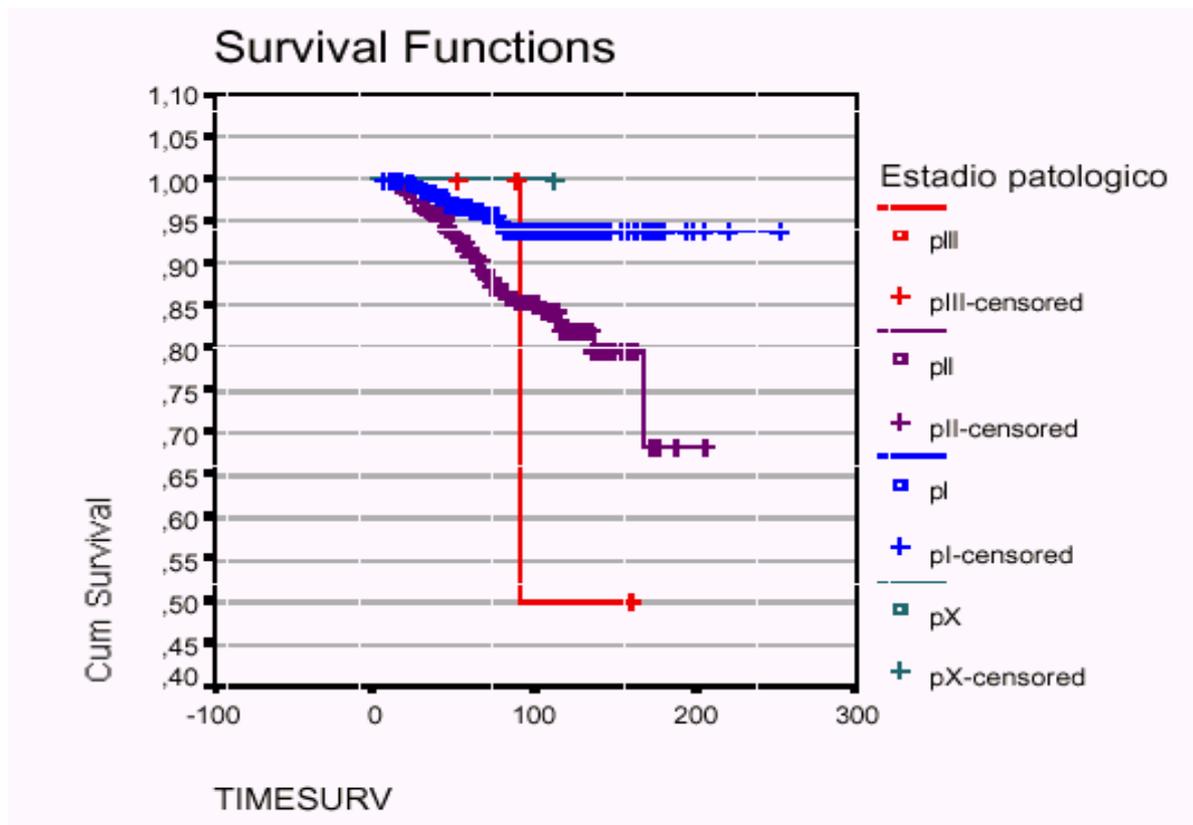


Figura 4 Supervivencia por estadio patológico (colapsado a categorías principales)

## 1.2 Supervivencia global en función de la afectación ganglionar

En la muestra estudiada, los pacientes con axila negativa constituyen el 62.9% de la muestra, frente al 34.7% de los pacientes con axila positiva. Solo en 15 pacientes (un 2.5 % del total de la muestra), se desconoce la situación de la afectación axilar, pues debido a causas médicas, no se realizó vaciamiento axilar.

Tabla 8 Nódulos

	Count	Percent
Negativo	379	62,9
Positivo	209	34,7
Missing	15	2,5
<b>Total</b>	<b>602</b>	<b>100,0</b>

Los pacientes que tienen dato ausente podrían tener también nodularidad negativa ya que su supervivencia es muy semejante a la del grupo negativo.

	# Obs.	# Eventos	# Censored	% Censored
Negativo	379	23	356	93,9
Positivo	209	30	179	85,6
Missing	15	1	14	93,3
<b>Total</b>	<b>603</b>	<b>54</b>	<b>549</b>	<b>91,0</b>

En el grupo de pacientes con axila negativa, la supervivencia a 5 años es de un 97%, a 10 años de un 92% y a 15 años de un 84%. En nuestra serie el tiempo medio de supervivencia en este grupo de pacientes, es de 203 meses (+/- 4.5 meses).

En el grupo de pacientes con axila positiva, la supervivencia a 5 años es de un 92%, a 10 y 15 años de un 78 %. El tiempo medio de supervivencia en este grupo de pacientes es de 174 meses (22+/- 5).

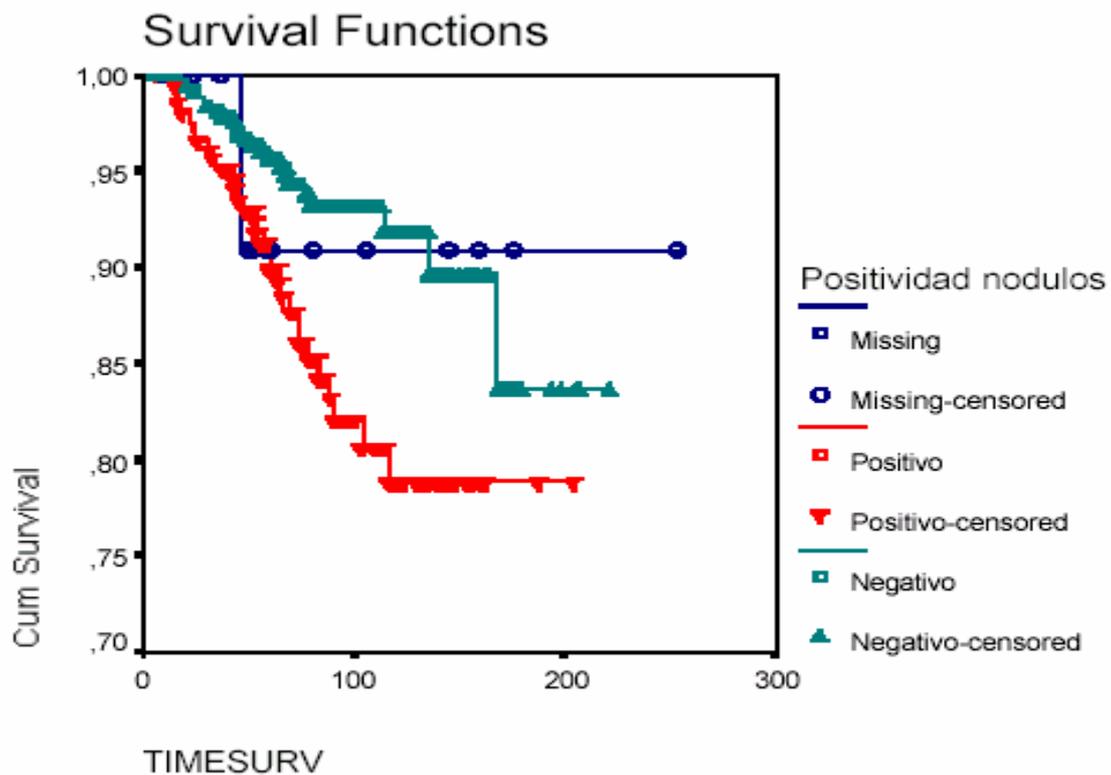


Figura 5 Supervivencia global según la nodularidad

La diferencia entre ambos grupos es significativa, obteniéndose tras la aplicación del test de logrank un valor de  $p=0,001$ .

	Survival Time Mean	Standard Error	95% Confidence Interval	Survival Time Median
Nódulos negativos	203,034 <sup>a</sup>	4,560	(194,096; 211,972)	No se estima
Nódulos positivos	174,222 <sup>b</sup>	5,025	(164,873; 184,571)	No se estima
Dato ausente	234,519 <sup>c</sup>	17,975	(199,288; 269,750)	No se estima

a(Limited to 221,14)

b(Limited to 204,48)

c(Limited to 253,37)

La comparación entre nódulos positivos y negativos es muy significativa (Logrank,  $P=0,001$ )

### 1.3 Supervivencia global en función del número de ganglios afectos

*Cuando se analiza el estadio ganglionar en función del número de ganglios afectos, se objetiva, que la población del estudio tiene nódulos negativos o no superiores a 3 en el 90% de la muestra, lo que podría explicar la alta supervivencia de las pacientes del estudio*

*En total, las pacientes con ganglios negativos son 379, siendo las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos 150. El número de pacientes con afectación entre 4 y 10 ganglios es de 47. Con afectación ganglionar mayor de 10 ganglios sólo hay un grupo de 12 pacientes*

	# Obs.	# Eventos	# Censored	% Censored
Negativo	379	23	356	93,9
1-3	150	15	135	90,0
4-10	47	12	35	74,5
>10	12	3	9	75,0
<b>Total</b>	<b>588</b>	<b>53</b>	<b>535</b>	<b>91,0</b>

*Para el grupo de pacientes con afectación ganglionar entre 1 y 3 ganglios, la supervivencia a 5 años de un 97%, y a 10 y 15 años de un 85%. En nuestra serie el tiempo medio de supervivencia, en este grupo de pacientes, es de 169 meses (+/- 4.5 meses).*

Para el grupo de pacientes con afectación ganglionar entre 3 y 10 ganglios, la supervivencia a 5 años es de un 92%, a 10 años de un 68% y a 15 años de un 62%. La supervivencia media es 153 meses (+/-12.1 meses).

En el grupo de pacientes con afectación axilar mayor de 10 ganglios, la supervivencia a los 12 meses del diagnóstico es de un 92% y a los 48 meses de un 75%. Debido al pequeño número de pacientes incluidas en este grupo, no se pueden extrapolar estos datos.

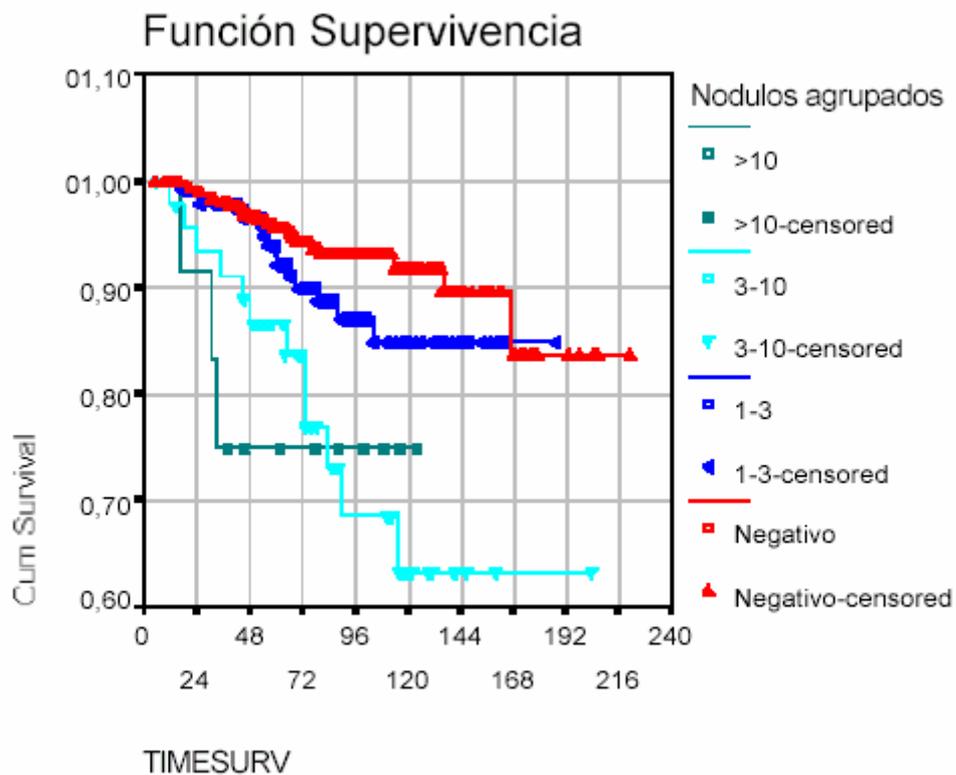


Figura 6 Supervivencia global por rango de nodularidad

Las diferencias entre estos grupos, son muy significativas con un valor de la  $p < 0,0001$  en el test de logrank.

	Survival Time Mean	Standard Error	95% Confidence Interval	Survival Time Median
Nódulos negativos	203,034 <sup>a</sup>	4,560	(194,096; 211,972)	No se estima
Nódulos 1-3	169,199 <sup>b</sup>	4,558	(160,264; 178,134)	No se estima
Nódulos 3-10	153,710 <sup>c</sup>	12,189	(129,820; 204,48)	No se estima
Nódulos >10	99,863 <sup>d</sup>	12,222	(75,908; 123,819)	No se estima

a(Limited to 221,14)

b(Limited to 187,76)

c(Limited to 204,48)

d(Limited to 124,22)

Las diferencias son muy significativas (Logrank, P<0,0001)

#### 1.4 Supervivencia global en función de los grupos de edad

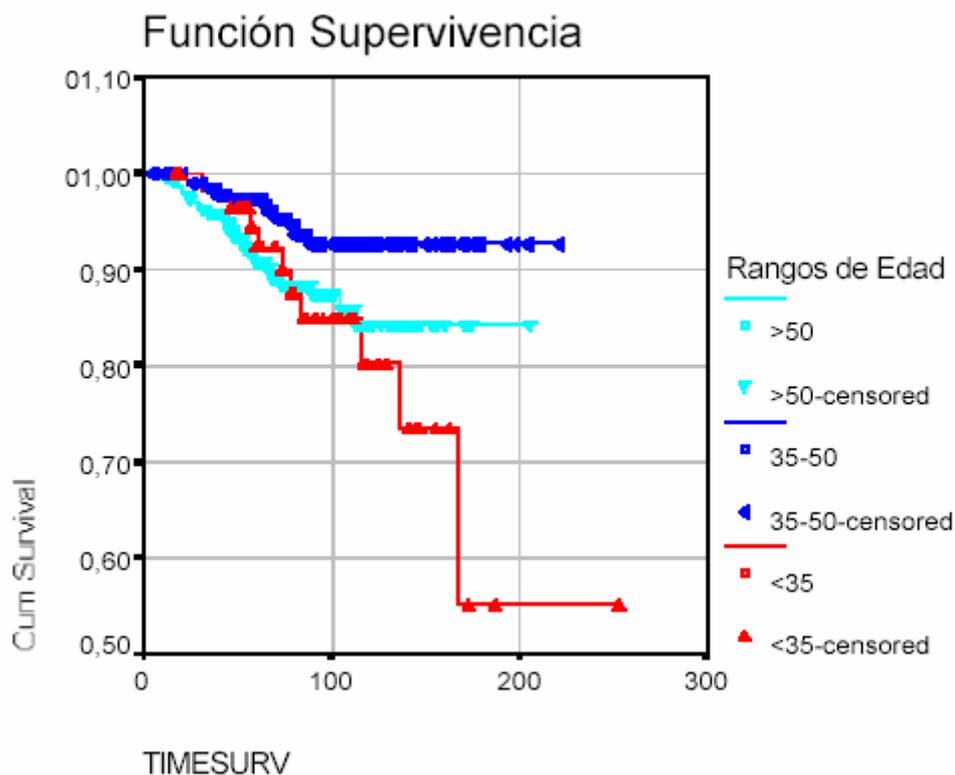
Los grupos de edad, en nuestra muestra, se han dividido, en función de los factores de riesgo descritos en otras publicaciones. Así, el número de enfermas menores de 35 años son 57. Las pacientes entre 35 y 50 años son 240. El número de pacientes mayores de 50 años es de 306.

	# Obs.	# Events	# Censored	% Censored
<35	57	10	47	82,5
35-50	240	12	228	95,0
>50	306	32	274	89,5
<b>Total</b>	<b>603</b>	<b>54</b>	<b>549</b>	<b>91,0</b>

La supervivencia a 5 años del grupo de las menores de 35 años, entre 35-50 y años y las mayores de 50 años son respectivamente del 95%, 91 % y 98 %.

La supervivencia a 10 años, en el grupo de las menores de 35 años, entre 35-50 años y las mayores de 50 años son respectivamente de 84%, 84% y 92 %.

La supervivencia a 15 años, en los mismos grupos de edad, es respectivamente de 55%, 84% y 92 %.



La supervivencia media en las pacientes menores de 35 años es de 194,4 meses (+/- 17,8), para las pacientes entre 35 y 50 años es de 209,4 meses (+/- 3.3) y para las pacientes mayores de 50 años es de 183,4 meses (+/- 4 meses).

	Survival Time Mean	Standard Error	95% Confidence Interval	Survival Time Median
<35 años	194,433 <sup>a</sup>	17,876	(159,396;229,470)	No se estima
35 a 50 años	209,420 <sup>b</sup>	3,326	(202,902;215,939)	No se estima
>50	183,452 <sup>c</sup>	4,019	(175,575;191,330)	No se estima

a(Limited to 253,37)

b(Limited to 209,42)

c(Limited to 183,45)

Las diferencias son significativas (Logrank, P=0,0101), probablemente entre >50 y ≤50 años.

*Cuando los grupos de edad, se dividen entre mayores de 50 años y menores de 50 años, las diferencias son estadísticamente significativas siendo el valor de la  $p=0,0101$  en el test de logrank.*

## 2. Supervivencia libre de enfermedad

En nuestra serie se evidencia progresión de la enfermedad en un total de 133 pacientes, lo que supone el 22% de la muestra. La

	N	%
Progresión	133	22,1
No progresión	470	77,9
Total	603	100,0

media del intervalo libre de enfermedad es de 167,7 meses.

El intervalo libre de enfermedad a 5 años es de un 82%, a 10 años de un 68% y a 15 años de un 62%. El descenso en la curva de supervivencia libre de enfermedad, es progresivo desde el diagnóstico hasta que transcurren 10 años, posteriormente la curva se mantiene más estable a lo largo del tiempo.



Figura 8 TLE toda la serie

## 2.1 Supervivencia libre de enfermedad por estadios

La mayoría de los pacientes de la serie son estadio I y II al diagnóstico. La supervivencia libre de enfermedad se relaciona con el estadio patológico. De las 297 pacientes clasificadas como estadio I, fracasan 49 pacientes. De los 301 pacientes estadio II fracasan 81.

Tabla 17 Distribución de los fallecimientos por estadio patológico

	# Obs.	# Eventos	# Censurados	% Censurados
PX	1	1	0	0,0
pI	297	49	248	83,5
pII	301	81	220	73,1
pIII	4	2	2	50,0
Total	603	133	470	77,9

El tiempo medio que transcurre, desde el diagnóstico hasta el fracaso de la enfermedad, para el Estadio I es de 180,2 meses, siendo el intervalo de confianza 95% entre 169,23 – 191,2 meses.

Tabla 18 Supervivencia media por estadio patológico

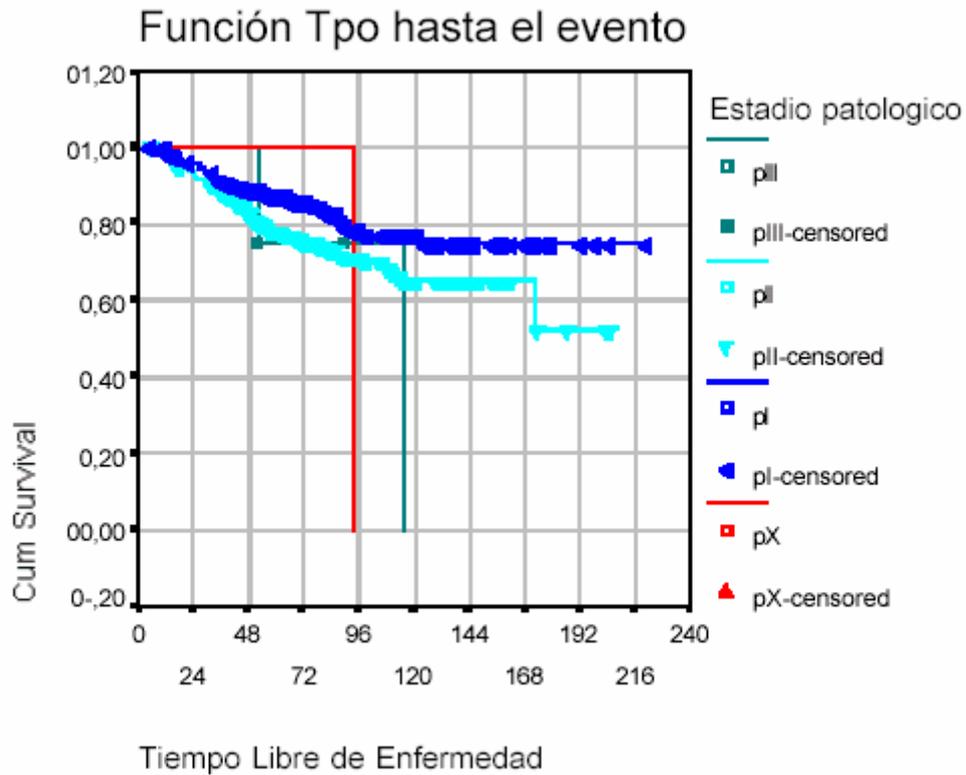
	Survival Time Mean	Standard Error	95% Confidence Interval	Survival Time Median
pI	180,2 <sup>a</sup>	5,616	(169,233; 191,247)	No se estima
pII	149,4 <sup>b</sup>	6,170	(137,268;161,456)	No se estima
PIII	99,5	19,385	(61,497;137,485)	115,3

a(Limited to 221,14)

b(Limited to 206,39 )

El tiempo medio que transcurre desde el diagnóstico hasta el fracaso de la enfermedad, para el estadio II es de 149,4 meses, siendo el intervalo de confianza 95% entre 137,2 – 161,4 meses.

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de un 88 % para el estadio I y del 80% para el estadio II. A 10 años la supervivencia libre de enfermedad es de un 78% para el estadio I y del 65% para el estadio II. A 15 años es de un 76% para el estadio I y de un 50% para el estadio II.



La diferencia entre ambos grupos es significativa, siendo el valor de la  $p=0,02$  para el test de logrank.

2.2 Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar.

La distribución de enfermas en la serie es de 379 pacientes (62,9%) con ganglios negativos y de 209 pacientes (34,7%) con ganglios positivos. Como ya se ha presentado, existen 15 pacientes en los que no se puede definir su situación ganglionar, al no realizarse vaciamiento axilar debido a causas médicas.

	Count	Percent
Negativo	379	62,9
Positivo	209	34,7
Missing	15	2,5
<b>Total</b>	<b>602</b>	<b>100,0</b>

Entre las 379 pacientes con ganglios negativos, 70 pacientes (18.5%) presentaron recidiva de la enfermedad. Entre las pacientes con ganglios positivos 59 (28.2%) presentaron recidiva de la enfermedad.

	# Obs.	# Eventos	# Censored	% Censored
Negativo	379	70	309	81,5
Positivo	209	59	150	71,8
Missing	15	4	11	73,3
<b>Total</b>	<b>603</b>	<b>133</b>	<b>470</b>	<b>77,9</b>

El tiempo medio libre enfermedad entre el grupo de pacientes con ganglios negativos fue de 173,4 meses (+/- 5.8

meses). Entre el grupo de pacientes con ganglios positivos, el tiempo medio hasta el fracaso, fue de 149 meses (+/- 6 meses).

	Survival Time Mean	Standard Error	95% Confidence Interval	Survival Time Median
Nódulos negativos	173,437 <sup>a</sup>	5,811	(162,047;184,827)	No se estima
Nódulos positivos	149,101 <sup>b</sup>	6,099	(137,147;161,054)	No se estima
Dato ausente	125,155 <sup>c</sup>	19,761	(86,422;163,887)	No se estima

a(Limited to 221,14)

b(Limited to 204,48)

c(Limited to 175,51)

La comparación entre nódulos positivos y negativos es muy significativa (Logrank, P=0,019)

En esta serie a los 5 años, el porcentaje de pacientes con ganglios negativos que se mantienen libres de enfermedad es de un 89%, frente a un 78% de las pacientes con ganglios positivos. A 10 años, esa diferencia del porcentaje de enfermas que se mantienen libre de enfermedad, en el grupo de pacientes con ganglios negativos es de un 72%, frente a un 65% de enfermas que se mantienen libres de enfermedad en el grupo de pacientes con ganglios positivos.



*La diferencia entre pacientes con ganglios negativos y pacientes con ganglios positivos, es muy significativa con un valor de  $p=0,001$  según el test de logrank.*

### 2.3 Supervivencia libre de enfermedad en función del número de ganglios positivos.

*La población del estudio presenta ganglios negativos, o positivos con un número no superior a 3, en el 90% de los casos del total del grupo. Este dato puede explicar la alta supervivencia de las pacientes de nuestro estudio.*

	# Obs.	# Eventos	# Censored	% Censored
Negativo	379	70	309	81,5
1-3	150	39	111	74,0
4-10	47	15	32	68,1
>10	12	5	7	58,3
Total	588	129	459	78,1

*El número de pacientes con 1 a 3 ganglios positivos es de 150 frente a 47 pacientes con ganglios positivos de 4 a 10. Con más de 10 ganglios afectados, son 12 el número de enfermas.*

*El tiempo medio hasta el fracaso de la enfermedad, en enfermas con ganglios negativos es de 173.43 (+/- 5.8 meses). En el grupo de enfermas de 1 a 3 ganglios positivos es de 141 meses (+/- 6.3 meses). Cuando el número de ganglios afectados es de más de 3 ganglios el tiempo medio hasta el fracaso es de 145.8 meses (+/- 12.3). Cuando la afectación ganglionar es mayor de 10, el*

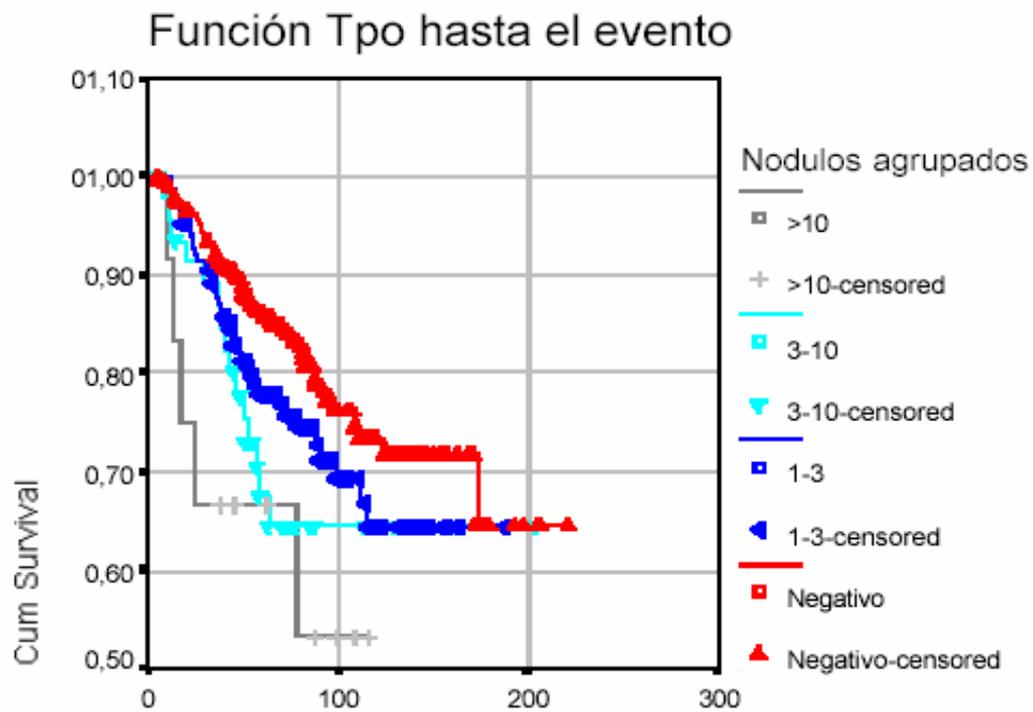
tiempo hasta que ocurre el fracaso, es mucho más corto, siendo de 77.93 (+/- 13.4 meses).

	Survival Time Mean	Standard Error	95% Confidence Interval	Survival Time Median
Nódulos negativos	173,437 <sup>a</sup>	5,811	(162,047;184,827)	No se estima
Nódulos 1-3	141,294 <sup>b</sup>	6,372	(128,804;153,784)	No se estima
Nódulos 3-10	145,823 <sup>c</sup>	12,364	(121,590;170,057)	No se estima
Nódulos >10	77,937 <sup>d</sup>	13,420	(51,634;104,241)	No se estima

Las diferencias entre los distintos grupos, son estadísticamente significativas siendo el valor de la  $p=0.013$  en el test de logrank. Esta diferencia, tiene una potencia estadística mas fuerte, cuando el grupo de enfermas se divide entre ganglios negativos, positivos entre 1 y 10, y ganglios positivos mayor de 10.

A 5 años, el porcentaje de enfermas con ganglios negativos, que se mantiene libre de enfermedad es de un 88 %, frente a un 80%, 72% y 68% para las enfermas con ganglios positivos de 1 a 3 ganglios, de 3 a 10 ganglios, o mayor de 10 ganglios respectivamente.

A los 10 años, el porcentaje de enfermas con ganglios negativos que se mantienen libres de enfermedad es de un 74%, frente a un 65% para las enfermas con ganglios positivos de 1 a 3 y de 3 a 10, y del 52% para las enfermas con una afectación ganglionar de mas de 10 ganglios.



2.4 Supervivencia libre de enfermedad en función de los grupos de edad

*El número de pacientes menores de 35 años es de 57. Entre 35 y 50 años constituyen un total de 240 pacientes. Las pacientes mayores de 50 años son 306.*

	# Obs.	# Events	# Censored	% Censored
<35	57	24	33	57,9
r35-50	240	53	187	77,9
>50	306	56	250	81,7
<b>Total</b>	<b>603</b>	<b>133</b>	<b>470</b>	<b>77,9</b>

*El tiempo medio libre de enfermedad, en las pacientes menores de 35 años, es de 121 meses (+/- 10 meses). Para las pacientes entre 35 y 50 años el tiempo medio hasta el fracaso es de 166 meses (+/- 6.9). Para las enfermas mayores de 50 años el tiempo medio hasta el fracaso es de 167 meses (+/- 4.7 meses).*

	Survival Time Mean	Standard Error	95% Confidence Interval	Survival Time Median
<35 años	121,120 <sup>a</sup>	10,009	(101,503;140,736	114,9
35 a 50 años	166,747 <sup>b</sup>	6,929	(153,166;180,327)	No se estima
>50	167,903 <sup>c</sup>	4,783	(158,528;177,279	No se estima

a(Limited to 187,76)

b(Limited to 221,14)

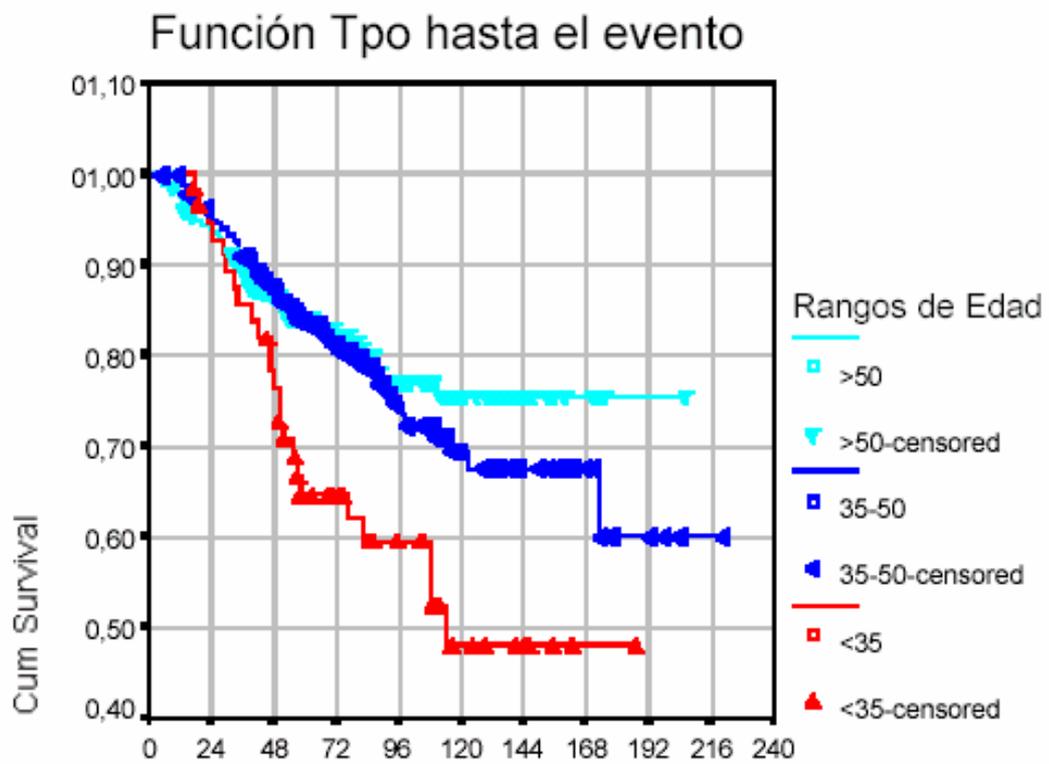
c(Limited to 206,39)

Las diferencias son significativas (Logrank, P=0,004), probablemente entre  $\geq 35$  y  $< 35$

*A 5 años, el porcentaje de enfermas libres de enfermedad en el grupo de pacientes entre 35 y 50 años, y el de mayores de 50 años es similar siendo de un 82%. Para las enfermas menores de 35 años, el porcentaje disminuye hasta un 65%.*

*A 10 años, el porcentaje de enfermas libres de enfermedad en el grupo de pacientes entre 35 y 50 años es de un 70%. El de mayores de 50 años es de un 75%. Para las enfermas menores de 35 años el porcentaje disminuye hasta un 48%.*

*A 15 años, el porcentaje de fracaso de enfermas libres de enfermedad se mantiene constante en el grupo de enfermas mayores de 50 años y en el de menores de 35 años. En el grupo entre 35 y 50 años, el porcentaje de enfermas libre de enfermedad desciende un poco, obteniéndose un valor del 60%.*



*Por tanto, la supervivencia libre de enfermedad aumenta según aumenta la edad.*

### 3. Regresión logística múltiple multitómica

Se trata de analizar la influencia de distintas variables independientes, para valorar su pronóstico sobre la variable dependiente, que en nuestro caso es ternaria pues estamos valorando 3 posibles situaciones: el fracaso local, regional y metástasis a distancia, y el no fracaso.

Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Local: constant	-24,68	5646,69	-4,37E-3	1,91E-5	0,9965	0,00	1,91E-11	0,00	•
GradoHist: Regular Dif	0,48	1,14	0,43	0,18	0,6695	0,00	1,62	0,18	15,06
GradoHist: Gx	-0,17	1,25	-0,14	0,02	0,8897	0,00	0,84	0,07	9,75
QxCd: Qx	-0,73	0,86	-0,85	0,73	0,3927	0,00	0,48	0,09	2,58
MargenAfecto: Borde Afecto	1,04	0,71	1,46	2,14	0,1435	0,01	2,84	0,70	11,49
MargenAfecto: UNK	0,40	1,18	0,34	0,12	0,7326	0,00	1,49	0,15	14,99
GangliosSurg: Ganglios positivos	1,01	0,76	1,33	1,76	0,1846	0,00	2,74	0,62	12,13
CalnSitu: Presencia	0,21	0,74	0,28	0,08	0,7818	0,00	1,23	0,29	5,26
TpoCirugRT	0,02	0,04	0,42	0,17	0,6772	0,00	1,02	0,94	1,10
BoostCd: Boost	0,09	0,63	0,15	0,02	0,8833	0,00	1,10	0,32	3,77
DosisTot: r5000	0,06	0,81	0,08	0,01	0,9399	0,00	1,06	0,22	5,21
TpatCat: r10-20	0,99	2,12	0,46	0,22	0,6420	0,00	2,68	0,04	172,24
TpatCat: >20	2,94	2,14	1,37	1,89	0,1696	0,00	18,91	0,28	1255,45
ScreenCd: No Screening	20,22	5646,69	3,58E-3	1,28E-5	0,9971	0,00	606614199,36	0,00	•
TtoHormonal: Tto Horm	-1,08	0,79	-1,36	1,85	0,1738	0,00	0,34	0,07	1,61
RangoEdad1: r35-50	-1,40	0,75	-1,86	3,47	0,0625	-0,04	0,25	0,06	1,08
RangoEdad1: n50	-1,40	0,79	-1,78	3,16	0,0754	-0,04	0,25	0,05	1,15
Rechorm: Positivo	-0,40	0,97	-0,41	0,17	0,6799	0,00	0,67	0,10	4,47
Rechorm: Unk	-0,21	0,98	-0,21	0,04	0,8324	0,00	0,81	0,12	5,56
RecidNTumor: Recidiva	44,75	17236,03	2,60E-3	6,74E-6	0,9979	0,00	2,71E19	0,00	•
RecidNTumor: Nuevo tumor	27,04	12924,74	2,09E-3	4,38E-6	0,9983	0,00	554950286783,06	0,00	•
Regional - Mtx: constant	-3,36	0,95	-3,53	12,43	0,0004	-0,11	0,03	0,01	0,23
GradoHist: Regular Dif	1,22	0,50	2,45	6,02	0,0141	0,07	3,40	1,28	9,05
GradoHist: Gx	0,83	0,55	1,50	2,24	0,1342	0,02	2,28	0,77	6,73
QxCd: Qx	0,18	0,33	0,53	0,28	0,5980	0,00	1,19	0,62	2,30
MargenAfecto: Borde Afecto	0,56	0,41	1,36	1,86	0,1728	0,00	1,75	0,78	3,90
MargenAfecto: UNK	0,82	0,42	1,95	3,81	0,0511	0,05	2,27	1,00	5,16
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,74	0,30	2,48	6,15	0,0131	0,07	2,10	1,17	3,76
CalnSitu: Presencia	-0,17	0,33	-0,51	0,26	0,6068	0,00	0,84	0,44	1,61
TpoCirugRT	-0,03	0,02	-1,44	2,08	0,1490	-0,01	0,97	0,94	1,01
BoostCd: Boost	0,31	0,26	1,20	1,44	0,2303	0,00	1,36	0,82	2,27
DosisTot: r5000	-0,02	0,34	-0,07	0,01	0,9428	0,00	0,98	0,51	1,89
TpatCat: r10-20	0,79	0,57	1,39	1,94	0,1640	0,00	2,20	0,72	6,71
TpatCat: >20	1,21	0,59	2,05	4,20	0,0405	0,05	3,36	1,05	10,72
ScreenCd: No Screening	0,23	0,39	0,59	0,35	0,5521	0,00	1,26	0,59	2,71
TtoHormonal: Tto Horm	-0,03	0,31	-0,11	0,01	0,9100	0,00	0,97	0,53	1,76
RangoEdad1: r35-50	-0,42	0,43	-0,98	0,96	0,3273	0,00	0,66	0,29	1,52
RangoEdad1: n50	-0,27	0,43	-0,62	0,38	0,5377	0,00	0,77	0,33	1,78
Rechorm: Positivo	-0,33	0,38	-0,87	0,76	0,3822	0,00	0,72	0,34	1,51
Rechorm: Unk	-0,71	0,42	-1,70	2,90	0,0884	-0,03	0,49	0,22	1,11
RecidNTumor: Recidiva	2,40	23185,38	1,03E-4	1,07E-8	>0,9999	0,00	11,00	0,00	•
RecidNTumor: Nuevo tumor	22,36	12924,74	1,73E-3	2,99E-6	0,9986	0,00	5113877120,94	0,00	•

### 3.1 Variables significativas para el fracaso local

Lo primero que salta a la vista de la tabla anterior, es que ciertas variables son pronósticas para el fracaso local, pero no para el regional-metastásico y viceversa. En el modelo local no es significativo ( $P=0,99$ ) por lo que las variables están todas por encima de 0,05 y las únicas que se aproximan a la significación son los rangos de edades. En cambio, el modelo regional-metastásico es significativo ( $P=0.0004$ ) y tiene varias variables que predicen el modelo (grado histológico, ganglios positivos y tamaño patológico >20mm). Se han ido retirando variables, que no son significativas hasta llegar al modelo logístico final

Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Local: constant	-2,38	1,26	-1,88	3,54	0,0597	-0,04	0,09	0,01	1,10
GradoHist: Regular Dif	0,68	0,60	1,13	1,28	0,2577	0,00	1,98	0,61	6,43
GradoHist: Gx	0,37	0,65	0,58	0,33	0,5643	0,00	1,45	0,41	5,19
QxCd: Qx	-0,95	0,50	-1,88	3,54	0,0598	-0,04	0,39	0,15	1,04
MargenAfecto: Borde Afecto	1,16	0,49	2,39	5,70	0,0169	0,07	3,19	1,23	8,26
MargenAfecto: UNK	-0,10	0,70	-0,15	0,02	0,8827	0,00	0,90	0,23	3,54
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,03	0,48	0,07	4,79E-3	0,9448	0,00	1,03	0,40	2,67
CalnSitu: Presencia	0,55	0,44	1,24	1,54	0,2140	0,00	1,74	0,73	4,16
TpoCirugRT	-2,84E-4	0,01	-0,03	6,96E-4	0,9789	0,00	1,00	0,98	1,02
BoostCd: Boost	-0,42	0,37	-1,14	1,29	0,2554	0,00	0,65	0,31	1,36
DosisTot: r5000	0,21	0,51	0,41	0,17	0,6814	0,00	1,23	0,45	3,38
TpatCat: r10-20	0,13	0,72	0,17	0,03	0,8628	0,00	1,13	0,27	4,69
TpatCat: >20	0,99	0,75	1,32	1,73	0,1881	0,00	2,69	0,62	11,71
ScreenCd: No Screening	1,16	0,78	1,49	2,21	0,1371	0,02	3,19	0,69	14,69
TtoHormonal: Tto Horm	-1,37	0,48	-2,87	8,23	0,0041	-0,09	0,25	0,10	0,65
RangoEdad1: r35-50	-1,38	0,47	-2,96	8,76	0,0031	-0,09	0,25	0,10	0,63
RangoEdad1: u50	-1,91	0,51	-3,76	14,17	0,0002	-0,12	0,15	0,06	0,40
Rechorm: Positivo	0,08	0,53	0,14	0,02	0,8864	0,00	1,08	0,38	3,07
Rechorm: Unk	-0,56	0,56	-0,99	0,97	0,3235	0,00	0,57	0,19	1,73
Regional - Mtx: constant	-3,34	0,95	-3,52	12,36	0,0004	-0,11	0,04	0,01	0,23
GradoHist: Regular Dif	1,26	0,50	2,53	6,39	0,0115	0,07	3,52	1,33	9,34
GradoHist: Gx	0,90	0,55	1,64	2,68	0,1018	0,03	2,45	0,84	7,18
QxCd: Qx	0,19	0,33	0,58	0,33	0,5651	0,00	1,21	0,63	2,32
MargenAfecto: Borde Afecto	0,59	0,41	1,45	2,10	0,1473	0,01	1,80	0,81	4,01
MargenAfecto: UNK	0,77	0,41	1,85	3,43	0,0641	0,04	2,15	0,96	4,84
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,71	0,30	2,40	5,75	0,0165	0,07	2,04	1,14	3,65
CalnSitu: Presencia	-0,14	0,33	-0,43	0,19	0,6667	0,00	0,87	0,45	1,66
TpoCirugRT	-0,03	0,02	-1,61	2,58	0,1082	-0,03	0,97	0,94	1,01
BoostCd: Boost	0,31	0,26	1,20	1,44	0,2294	0,00	1,36	0,82	2,25
DosisTot: r5000	-0,05	0,34	-0,14	0,02	0,8909	0,00	0,95	0,49	1,85
TpatCat: r10-20	0,74	0,56	1,32	1,75	0,1858	0,00	2,10	0,70	6,33
TpatCat: >20	1,13	0,58	1,93	3,71	0,0540	0,05	3,08	0,98	9,69
ScreenCd: No Screening	0,28	0,39	0,71	0,50	0,4787	0,00	1,32	0,61	2,82
TtoHormonal: Tto Horm	-0,05	0,30	-0,17	0,03	0,8689	0,00	0,95	0,52	1,73
RangoEdad1: r35-50	-0,42	0,42	-0,99	0,98	0,3219	0,00	0,66	0,29	1,50
RangoEdad1: u50	-0,26	0,43	-0,60	0,36	0,5462	0,00	0,77	0,34	1,78
Rechorm: Positivo	-0,29	0,37	-0,78	0,61	0,4358	0,00	0,75	0,36	1,55
Rechorm: Unk	-0,72	0,41	-1,74	3,03	0,0818	-0,04	0,49	0,22	1,09

*Ambos modelos mejoran en significación. La dosis total de radioterapia, parece que es perjudicial en el fracaso local y protectora en el regional. En ambos casos, no es significativa y se retira.*

Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Local: constant	-2,51	1,17	-2,15	4,64	0,0312	-0,06	0,08	0,01	0,80
GradoHist: Regular Dif	0,71	0,59	1,20	1,44	0,2304	0,00	2,03	0,64	6,49
GradoHist: Gx	0,30	0,63	0,47	0,22	0,6373	0,00	1,35	0,39	4,64
QxCd: Qx	-0,87	0,48	-1,80	3,25	0,0712	-0,04	0,42	0,16	1,08
MargenAfecto: Borde Afecto	1,14	0,48	2,36	5,57	0,0183	0,07	3,14	1,21	8,10
MargenAfecto: UNK	-0,20	0,68	-0,30	0,09	0,7667	0,00	0,82	0,21	3,11
GangliosSurg: Ganglios positivos	-0,02	0,47	-0,04	1,47E-3	0,9694	0,00	0,98	0,39	2,48
CalnSitu: Presencia	0,70	0,36	1,94	3,75	0,0527	0,05	2,01	0,99	4,07
TpoCirugRT	7,34E-4	0,01	0,07	4,84E-3	0,9445	0,00	1,00	0,98	1,02
BoostCd: Boost	-0,39	0,37	-1,05	1,09	0,2960	0,00	0,68	0,33	1,40
TpatCat: r10-20	0,11	0,71	0,16	0,02	0,8759	0,00	1,12	0,28	4,48
TpatCat: >20	0,94	0,74	1,27	1,62	0,2024	0,00	2,56	0,60	10,82
ScreenCd: No Screening	1,16	0,78	1,49	2,22	0,1359	0,02	3,19	0,69	14,70
TtoHormonal: Tto Horm	-1,17	0,42	-2,76	7,61	0,0058	-0,08	0,31	0,14	0,71
RangoEdad1: r35-50	-1,37	0,46	-2,96	8,75	0,0031	-0,09	0,26	0,10	0,63
RangoEdad1: n50	-1,91	0,49	-3,86	14,93	0,0001	-0,13	0,15	0,06	0,39
Regional - Mtx: constant	-3,81	0,89	-4,30	18,47	<0,0001	-0,14	0,02	3,90E-3	0,13
GradoHist: Regular Dif	1,29	0,49	2,61	6,82	0,0090	0,08	3,63	1,38	9,53
GradoHist: Gx	0,76	0,53	1,43	2,04	0,1529	0,01	2,15	0,75	6,11
QxCd: Qx	0,27	0,33	0,83	0,69	0,4053	0,00	1,31	0,69	2,50
MargenAfecto: Borde Afecto	0,57	0,40	1,42	2,02	0,1550	0,01	1,78	0,80	3,91
MargenAfecto: UNK	0,63	0,40	1,57	2,47	0,1159	0,02	1,88	0,86	4,13
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,61	0,29	2,11	4,47	0,0345	0,06	1,84	1,05	3,25
CalnSitu: Presencia	-0,15	0,26	-0,55	0,31	0,5790	0,00	0,86	0,51	1,45
TpoCirugRT	-0,02	0,02	-1,41	2,00	0,1575	0,00	0,98	0,94	1,01
BoostCd: Boost	0,30	0,25	1,19	1,41	0,2351	0,00	1,35	0,82	2,22
TpatCat: r10-20	0,76	0,56	1,36	1,85	0,1732	0,00	2,14	0,72	6,41
TpatCat: >20	1,15	0,58	1,97	3,89	0,0486	0,05	3,15	1,01	9,83
ScreenCd: No Screening	0,25	0,38	0,66	0,44	0,5084	0,00	1,29	0,61	2,74
TtoHormonal: Tto Horm	-0,01	0,27	-0,03	8,95E-4	0,9761	0,00	0,99	0,58	1,69
RangoEdad1: r35-50	-0,37	0,42	-0,89	0,80	0,3720	0,00	0,69	0,30	1,56
RangoEdad1: n50	-0,18	0,42	-0,42	0,18	0,6714	0,00	0,84	0,37	1,90

*El modelo mejora, pero poco. El rango de edad es significativo en el fracaso local pero no en el regional, por lo que se utiliza el rango de >/< 50 años. El modelo mejora notablemente.*

## RESULTADOS

**Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt**

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Local: constant	-3,75	1,09	-3,45	11,92	0,0006	-0,11	0,02	2,81E-3	0,20
GradoHist: Regular Dif	0,86	0,58	1,47	2,17	0,1407	0,01	2,36	0,75	7,40
GradoHist: Gx	0,43	0,63	0,69	0,48	0,4903	0,00	1,54	0,45	5,25
QxCd: Qx	-0,80	0,48	-1,67	2,79	0,0949	-0,03	0,45	0,18	1,15
MargenAfecto: Borde Afecto	1,04	0,48	2,18	4,76	0,0291	0,06	2,82	1,11	7,17
MargenAfecto: UNK	-0,30	0,68	-0,45	0,20	0,6543	0,00	0,74	0,19	2,80
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,01	0,48	0,03	8,79E-4	0,9763	0,00	1,01	0,40	2,57
CalnSitu: Presencia	0,58	0,35	1,65	2,74	0,0980	0,03	1,78	0,90	3,54
TpoCirugRT	1,07E-3	0,01	0,11	0,01	0,9122	0,00	1,00	0,98	1,02
TpatCat: r10-20	0,01	0,69	0,01	1,88E-4	0,9891	0,00	1,01	0,26	3,91
TpatCat: >20	0,85	0,72	1,18	1,38	0,2396	0,00	2,33	0,57	9,58
ScreenCd: No Screening	1,38	0,78	1,77	3,13	0,0771	0,04	3,96	0,86	18,24
TtoHormonal: Tto Horm	-1,13	0,42	-2,70	7,27	0,0070	-0,08	0,32	0,14	0,73
BoostCd: Boost	-0,30	0,36	-0,83	0,69	0,4071	0,00	0,74	0,37	1,50
RangoEdad2: n50	-0,91	0,38	-2,38	5,68	0,0171	-0,07	0,40	0,19	0,85
Regional - Mtx: constant	-4,14	0,80	-5,18	26,88	<0,0001	-0,18	0,02	3,31E-3	0,08
GradoHist: Regular Dif	1,32	0,49	2,68	7,16	0,0074	0,08	3,73	1,42	9,77
GradoHist: Gx	0,79	0,53	1,47	2,17	0,1409	0,01	2,19	0,77	6,24
QxCd: Qx	0,29	0,33	0,89	0,79	0,3729	0,00	1,34	0,71	2,54
MargenAfecto: Borde Afecto	0,58	0,40	1,44	2,08	0,1494	0,01	1,79	0,81	3,93
MargenAfecto: UNK	0,63	0,40	1,57	2,46	0,1164	0,02	1,87	0,86	4,10
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,62	0,29	2,15	4,64	0,0312	0,06	1,86	1,06	3,28
CalnSitu: Presencia	-0,17	0,26	-0,66	0,44	0,5090	0,00	0,84	0,50	1,41
TpoCirugRT	-0,03	0,02	-1,46	2,14	0,1437	-0,01	0,98	0,94	1,01
TpatCat: r10-20	0,76	0,56	1,37	1,87	0,1716	0,00	2,15	0,72	6,43
TpatCat: >20	1,14	0,58	1,96	3,85	0,0497	0,05	3,13	1,00	9,77
ScreenCd: No Screening	0,27	0,38	0,71	0,51	0,4762	0,00	1,31	0,62	2,78
TtoHormonal: Tto Horm	-0,01	0,27	-0,04	1,56E-3	0,9685	0,00	0,99	0,58	1,68
BoostCd: Boost	0,31	0,25	1,25	1,56	0,2120	0,00	1,37	0,84	2,25
RangoEdad2: n50	0,12	0,27	0,43	0,19	0,6647	0,00	1,12	0,66	1,91

*A continuación se retira el Boost y el tiempo desde la cirugía a la radioterapia. El modelo sigue mejorando:*

## RESULTADOS

**Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt**

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Local: constant	-3,85	1,05	-3,66	13,40	0,0003	-0,12	0,02	2,72E-3	0,17
GradoHist: Regular Dif	0,86	0,58	1,47	2,17	0,1406	0,01	2,36	0,75	7,40
GradoHist: Gx	0,39	0,62	0,63	0,39	0,5297	0,00	1,48	0,44	5,03
QxCd: Qx	-0,78	0,47	-1,67	2,78	0,0956	-0,03	0,46	0,18	1,15
MargenAfecto: Borde Afecto	0,93	0,45	2,06	4,24	0,0395	0,05	2,55	1,05	6,20
MargenAfecto: UNK	-0,36	0,68	-0,54	0,29	0,5919	0,00	0,70	0,19	2,61
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,05	0,47	0,10	0,01	0,9182	0,00	1,05	0,42	2,64
CalnSitu: Presencia	0,58	0,35	1,65	2,73	0,0987	0,03	1,78	0,90	3,53
TpatCat: r10-20	-1,69E-3	0,68	-2,47E-3	6,09E-6	0,9980	0,00	1,00	0,26	3,82
TpatCat: >20	0,84	0,71	1,18	1,38	0,2393	0,00	2,31	0,57	9,34
ScreenCd: No Screening	1,35	0,76	1,78	3,17	0,0749	0,04	3,87	0,87	17,13
TtoHormonal: Tto Horm	-1,13	0,42	-2,68	7,18	0,0074	-0,08	0,32	0,14	0,74
RangoEdad2: ≥50	-0,90	0,38	-2,34	5,46	0,0195	-0,07	0,41	0,19	0,87
Regional - Mtx: constant	-4,13	0,77	-5,35	28,62	<0,0001	-0,18	0,02	3,54E-3	0,07
GradoHist: Regular Dif	1,35	0,49	2,76	7,62	0,0058	0,08	3,87	1,48	10,12
GradoHist: Gx	0,87	0,53	1,64	2,71	0,1000	0,03	2,39	0,85	6,77
QxCd: Qx	0,09	0,30	0,30	0,09	0,7627	0,00	1,10	0,60	1,99
MargenAfecto: Borde Afecto	0,70	0,39	1,82	3,30	0,0694	0,04	2,02	0,95	4,32
MargenAfecto: UNK	0,73	0,40	1,85	3,41	0,0646	0,04	2,08	0,96	4,50
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,62	0,29	2,15	4,62	0,0316	0,06	1,86	1,06	3,28
CalnSitu: Presencia	-0,22	0,26	-0,86	0,74	0,3883	0,00	0,80	0,48	1,33
TpatCat: r10-20	0,76	0,56	1,36	1,85	0,1739	0,00	2,13	0,72	6,34
TpatCat: >20	1,10	0,58	1,91	3,64	0,0565	0,05	3,01	0,97	9,33
ScreenCd: No Screening	0,26	0,38	0,69	0,48	0,4899	0,00	1,30	0,62	2,72
TtoHormonal: Tto Horm	-0,08	0,26	-0,29	0,08	0,7729	0,00	0,93	0,55	1,56
RangoEdad2: ≥50	0,10	0,27	0,36	0,13	0,7161	0,00	1,10	0,65	1,86

*Así, vamos retirando variables, hasta que no se pueden retirar más: Carcinoma in situ, quimioterapia y screening, quedando el siguiente modelo:*

**Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt**

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Local: constant	-2,67	0,79	-3,38	11,43	0,0007	-0,11	0,07	0,01	0,33
MargenAfecto: Borde Afecto	1,00	0,45	2,25	5,06	0,0244	0,06	2,72	1,14	6,52
MargenAfecto: UNK	-0,33	0,66	-0,50	0,25	0,6168	0,00	0,72	0,20	2,63
GangliosSurg: Ganglios positivos	-0,38	0,38	-0,99	0,99	0,3201	0,00	0,68	0,32	1,45
TtoHormonal: Tto Horm	-1,07	0,41	-2,60	6,76	0,0093	-0,08	0,34	0,15	0,77
RangoEdad2: ≥50	-0,80	0,37	-2,20	4,86	0,0275	-0,06	0,45	0,22	0,91
TpatCat: r10-20	0,03	0,66	0,05	2,34E-3	0,9614	0,00	1,03	0,29	3,73
TpatCat: >20	0,88	0,67	1,31	1,71	0,1906	0,00	2,42	0,64	9,08
GradoHist: Regular Dif	0,87	0,57	1,52	2,30	0,1296	0,02	2,38	0,78	7,32
GradoHist: Gx	0,51	0,62	0,82	0,68	0,4112	0,00	1,66	0,49	5,58
Regional - Mtx: constant	-4,06	0,71	-5,68	32,30	<0,0001	-0,19	0,02	4,24E-3	0,07
MargenAfecto: Borde Afecto	0,73	0,39	1,89	3,56	0,0591	0,04	2,08	0,97	4,43
MargenAfecto: UNK	0,79	0,39	2,02	4,07	0,0435	0,05	2,19	1,02	4,70
GangliosSurg: Ganglios positivos	0,66	0,25	2,69	7,22	0,0072	0,08	1,94	1,20	3,13
TtoHormonal: Tto Horm	-0,10	0,26	-0,39	0,15	0,6964	0,00	0,90	0,54	1,51
RangoEdad2: ≥50	0,08	0,25	0,33	0,11	0,7429	0,00	1,09	0,66	1,78
TpatCat: r10-20	0,81	0,55	1,47	2,17	0,1403	0,01	2,26	0,77	6,65
TpatCat: >20	1,21	0,57	2,11	4,47	0,0345	0,06	3,34	1,09	10,20
GradoHist: Regular Dif	1,40	0,49	2,87	8,22	0,0041	0,09	4,05	1,56	10,54
GradoHist: Gx	0,91	0,53	1,73	2,98	0,0841	0,04	2,49	0,88	7,02

Estos datos significan que para **el fracaso local** son significativas las siguientes variables

1. Borde afecto ( $p= 0.002$ ), como factor que favorece el fracaso local (coef =1).

2. La administración de un tratamiento hormonal ( $p=0.009$ ), aparece como factor protector en el fracaso local (coef = - 1.07).

3. Edad mayor de 50 años ( $p= 0.02$ ) siendo un factor protector (coef.- 0.80).

4. El grado histológico es un factor perjudicial para el fracaso local (coef. 0.87), pero no llega a tener un grado de significación. Lo mismo ocurre con el tamaño tumoral mayor de 20 mm (coef = 0.88).

El resto de las variables analizadas no son significativas para el fracaso local.

### 3.2 Variables significativas para el fracaso metastásico

Para **el fracaso metastásico**, según el modelo logístico previo, son significativas las siguientes variables

1. Borde afecto ( $p=0.05$ ), como factor que favorece la diseminación a distancia (coef = 0.73).

2. Ganglios afectados (0.0072), como índice pronóstico para el fracaso a distancia (coef= 0.66).

3. Tamaño patológico > 20 mm, como factor que favorece el fracaso a distancia (coef =1.21) siendo el riesgo de fracaso local de hasta 3.34 veces superior.

4. Grado histológico indiferenciado, como factor de mal pronóstico para la recidiva a distancia (coef = 1.40), siendo el riesgo hasta 4.05 veces mayor, que en los tumores cuyo grado histológico es bien diferenciado.

5. El tratamiento hormonal no es significativo en nuestra serie para el fracaso metastásico, pero es un factor protector (coef. - 0.10).

El modelo resultante es complejo, por lo que recurriremos al estudio de cada situación por separado para construir una ecuación.

## 4. Regresión logística múltiple dicotómica

### 4.1- Resultado del algoritmo para el fracaso local

Se introducen todas las variables y obtenemos un modelo muy semejante al anterior. La variable de recidiva o nuevo tumor no son nada significativas (probablemente porque son muy pocos pacientes).

Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt

Inclusion criteria: Fracaso Local from MAMAMAR01.stat

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Local: constant	-43,01	9242,06	-4,65E-3	2,17E-5	0,9963	0,00	2,10E-19	0,00	•
GradoHist: Regular Dif	0,50	1,18	0,43	0,18	0,6699	0,00	1,66	0,16	16,86
GradoHist: Gx	-0,36	1,31	-0,28	0,08	0,7814	0,00	0,69	0,05	9,11
QxCd: Qx	-0,86	0,90	-0,96	0,92	0,3362	0,00	0,42	0,07	2,45
MargenAfecto: Borde Afecto	1,25	0,78	1,60	2,56	0,1097	0,04	3,50	0,75	16,20
MargenAfecto: UNK	1,07	1,26	0,84	0,71	0,3987	0,00	2,90	0,24	34,58
GangliosSurg: Ganglios positivos	1,08	0,81	1,33	1,78	0,1827	0,00	2,94	0,60	14,38
CalnSitu: Presencia	0,24	0,78	0,31	0,10	0,7544	0,00	1,28	0,28	5,92
TpoCirugRT	0,02	0,04	0,46	0,21	0,6474	0,00	1,02	0,94	1,10
BoostCd: Boost	-0,19	0,71	-0,26	0,07	0,7933	0,00	0,83	0,21	3,35
DosisTot: r5000	0,43	0,88	0,49	0,24	0,6211	0,00	1,54	0,28	8,65
TpatCat: r10-20	17,26	9414,19	1,83E-3	3,36E-6	0,9985	0,00	31360708,88	0,00	•
TpatCat: >20	19,79	9414,19	2,10E-3	4,42E-6	0,9983	0,00	394495693,05	0,00	•
ScreenCd: No Screening	21,58	•	•	•	•	0,00	2354541413,28	•	•
TtoHormonal: Tto Horm	-1,52	0,88	-1,72	2,95	0,0858	-0,06	0,22	0,04	1,24
RangoEdad1: r35-50	-1,44	0,87	-1,65	2,72	0,0988	-0,05	0,24	0,04	1,31
RangoEdad1: n50	-1,29	0,90	-1,43	2,05	0,1525	-0,01	0,28	0,05	1,61
Rechorm: Positivo	-0,01	1,06	-0,01	8,74E-5	0,9925	0,00	0,99	0,12	7,95
Rechorm: Unk	-0,20	1,02	-0,19	0,04	0,8469	0,00	0,82	0,11	6,04
RecidNTumor: Recidiva	45,85	14768,88	3,10E-3	9,64E-6	0,9975	0,00	8,18E19	0,00	•
RecidNTumor: Nuevo tumor	42,55	25432,43	1,67E-3	2,80E-6	0,9987	0,00	3,03E18	0,00	•

Se van retirando variables, con valores de “p” no significativos, y que no definen el modelo y finalmente queda la siguiente

Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt

Inclusion criteria: Fracaso Local from MAMAMAR01.stat

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95%Lower	95%Upper
Local: constant	-2,453	0,854	-2,871	8,244	0,0041	-0,147	0,086	0,016	0,459
MargenAfecto: Borde Afecto	1,015	0,452	2,246	5,045	0,0247	0,102	2,759	1,138	6,689
MargenAfecto: UNK	-0,512	0,647	-0,791	0,625	0,4292	0,000	0,599	0,168	2,132
CalnSitu: Presencia	0,687	0,351	1,956	3,828	0,0504	0,079	1,987	0,999	3,953
TtoHormonal: Tto Horm	-1,065	0,409	-2,606	6,789	0,0092	-0,128	0,345	0,155	0,768
RangoEdad1: r35-50	-1,259	0,448	-2,812	7,905	0,0049	-0,143	0,284	0,118	0,683
RangoEdad1: 50	-1,655	0,463	-3,577	12,798	0,0003	-0,193	0,191	0,077	0,473
ScreenCd: No Screening	1,387	0,753	1,842	3,393	0,0655	0,069	4,004	0,915	17,528

El screening y la presencia de CIS no son significativos pero se dejan en el modelo al ser el valor de la “p” menor que 0,10. El panorama ha variado desde el análisis realizado anteriormente, p.ej., el tamaño patológico era significativo; en este modelo, con muchos más pacientes (512), ya no es significativo. La ecuación quedaría como sigue:

$$Z = -2,453 + 1,015 (\text{Borde afecto}) - 0,512 (\text{Afectación del borde desconocida}) + 0,687 (\text{Presencia de CIS}) - 1,065 (\text{tratamiento hormonal}) - 1,259 (\text{Edad } 35\text{--}50) - 1,655 (\text{Edad } >50) + 1,387 (\text{No Screening}).$$

Para calcular la z se pone un 1 si la paciente tiene una de las características mencionadas y un cero en el caso contrario.

Por ejemplo, una paciente que no tenga bordes afectados (no es borde afecto ni afectación desconocida), no tenga CIS, no reciba tratamiento antiestrogénico, tenga menos de 35 años (es 0 para los dos rangos de edades) y no haya sido diagnosticada por screening, da un resultado de  $-2,453$ , es decir, todos los factores son 0. Este es el valor estándar. Para hallar el riesgo de progresión ( $Y = \text{progresión}$ ) se realiza la siguiente fórmula:

$$Y(= \text{progresión}) = \frac{1}{1 + e^{-z}} = 0.079$$

Es el número e elevado a  $-z$ . El valor estándar es un 7,9% de progresión (todos los elementos de la fórmula 0). El valor máximo es borde afecto con presencia de CIS, sin tratamiento antiestrogénico, edad  $<35$  años y no screening (65,4% de probabilidad de progresión) y el mínimo sin afectación de borde, ausencia de CIS, tratamiento hormonal, Edad  $>50$  y realización de screening que da una probabilidad del 0,6% de progresión. Con los coeficientes se puede construir una tabla de posibles frecuencias de progresiones.

## 4.2- Resultado del algoritmo para el fracaso regional o metastásico

Realizando el mismo análisis con todos los pacientes de fracaso regional o metastásico se obtiene la siguiente tabla:

Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt

Inclusion criteria: Fracaso Regional/Metastasis from MAMAMAR01.stat

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Regional - Mtx: constant	-3,283	0,948	-3,463	11,992	0,0005	-0,142	0,038	0,006	0,241
GradoHist: Regular Dif	1,204	0,498	2,416	5,836	0,0157	0,088	3,334	1,255	8,857
GradoHist: Gx	0,838	0,552	1,518	2,305	0,1290	0,025	2,311	0,784	6,818
QxCd: Qx	0,190	0,336	0,566	0,320	0,5715	0,000	1,210	0,626	2,338
MargenAfecto: Borde Afecto	0,520	0,413	1,261	1,590	0,2074	0,000	1,682	0,749	3,776
MargenAfecto: UNK	0,788	0,417	1,889	3,567	0,0589	0,056	2,199	0,971	4,984
GangliosSurg: Ganglios positivo	0,736	0,298	2,468	6,092	0,0136	0,091	2,088	1,164	3,747
CalnSitu: Presencia	-0,180	0,333	-0,542	0,293	0,5880	0,000	0,835	0,435	1,603
TpoCirugRT	-0,026	0,018	-1,474	2,173	0,1404	-0,019	0,974	0,941	1,009
BoostCd: Boost	0,327	0,261	1,253	1,569	0,2104	0,000	1,386	0,832	2,311
DosisTot: r5000	-0,044	0,335	-0,130	0,017	0,8967	0,000	0,957	0,496	1,847
TpatCat: r10-20	0,767	0,563	1,362	1,854	0,1733	0,000	2,154	0,714	6,497
TpatCat: >20	1,132	0,588	1,924	3,704	0,0543	0,059	3,103	0,979	9,831
ScreenCd: No Screening	0,244	0,390	0,626	0,392	0,5312	0,000	1,277	0,594	2,742
TtoHormonal: Tto Horm	0,010	0,313	0,033	0,001	0,9736	0,000	1,010	0,547	1,867
RangoEdad1: r35-50	-0,404	0,427	-0,947	0,897	0,3436	0,000	0,668	0,289	1,541
RangoEdad1: n50	-0,287	0,430	-0,666	0,444	0,5053	0,000	0,751	0,323	1,745
RechHorm: Positivo	-0,372	0,380	-0,978	0,957	0,3279	0,000	0,690	0,328	1,452
RechHorm: Unk	-0,733	0,418	-1,756	3,083	0,0791	-0,047	0,480	0,212	1,089
RecidNTumor: Nuevo tumor	16,081	1213,723	0,013	1,755E-4	0,9894	0,000	9635862,409	0,000	•

El modelo es significativo, aunque hay variables que parecen no definir una influencia sobre el modelo ( $P > 0,10$ ). Vamos retirando una a una las variables con  $P$  más alta y queda el siguiente modelo:

Logistic Model Coefficients Table for FracasoRcTt

Inclusion criteria: Fracaso Regional/Metastasis from MAMAMAR01.stat

	Coef	Std. Error	Coef/SE	Chi-Square	P-Value	R	Exp(Coef)	95% Lower	95% Upper
Regional - Mtx: constant	-4,052	0,690	-5,873	34,496	<0,0001	-0,256	0,017	0,004	0,067
GradoHist: Regular Dif	1,382	0,487	2,835	8,038	0,0046	0,110	3,983	1,532	10,357
GradoHist: Gx	0,869	0,530	1,640	2,688	0,1011	0,037	2,384	0,844	6,737
MargenAfecto: Borde Afecto	0,665	0,387	1,721	2,963	0,0852	0,044	1,945	0,912	4,150
MargenAfecto: UNK	0,823	0,389	2,117	4,482	0,0343	0,071	2,278	1,063	4,882
GangliosSurg: Ganglios positivo	0,556	0,241	2,311	7,393	0,0065	0,104	1,928	1,201	3,094
TpatCat: r10-20	0,820	0,552	1,485	2,204	0,1376	0,020	2,271	0,769	6,707
TpatCat: >20	1,238	0,573	2,161	4,671	0,0307	0,073	3,448	1,122	10,593

Se retiran 10 variables y quedan 4 en el modelo

*Los factores pronósticos significativos son los siguientes*

*1. El grado histológico moderadamente diferenciado o indiferenciado tiene un valor pronóstico importante (casi 4 veces más riesgo de progresión regional o metastásica que un grado histológico bien diferenciado).*

*2. Los ganglios afectados son significativos para el fracaso a distancia.*

*3. El tamaño patológico mayor de 20 mm también es un factor pronóstico negativo para el fracaso a distancia*

*4. Por el contrario, el borde afecto es cuasi significativo, pero la afectación desconocida del borde es significativa (2 veces mayor riesgo que el borde libre). La ecuación final queda como sigue*

$$Z = -4,052 + 1,382 (\text{Grado Regular Diferenciado}) + 0,869 (\text{Grado desconocido}) + 0,665 (\text{Borde afecto}) + 0,823 (\text{Afectación del borde desconocida}) + 0,656 (\text{Ganglios quirúrgicos positivos}) + 0,820 (\text{tamaño patológico entre 10 y 20}) + 1,238 (\text{tamaño patológico superior a 20mm}).$$

*Lo primero que resalta es que no hay ningún factor “protector”, sino que todos son factores de mal pronóstico (no cambia el signo en ningún operador). Cuando todos los factores de riesgo son 0 la probabilidad de progresión es 1,7%. Si todos los*

*factores de riesgo están presentes (grado regularmente diferenciado, borde desconocido, ganglios positivos y tamaño superior a 20 mm.) la probabilidad de progresión es del 51,2%*

## 5. Análisis de los fracasos locales

Solo existen 4 fracasos locales inflamatorios:

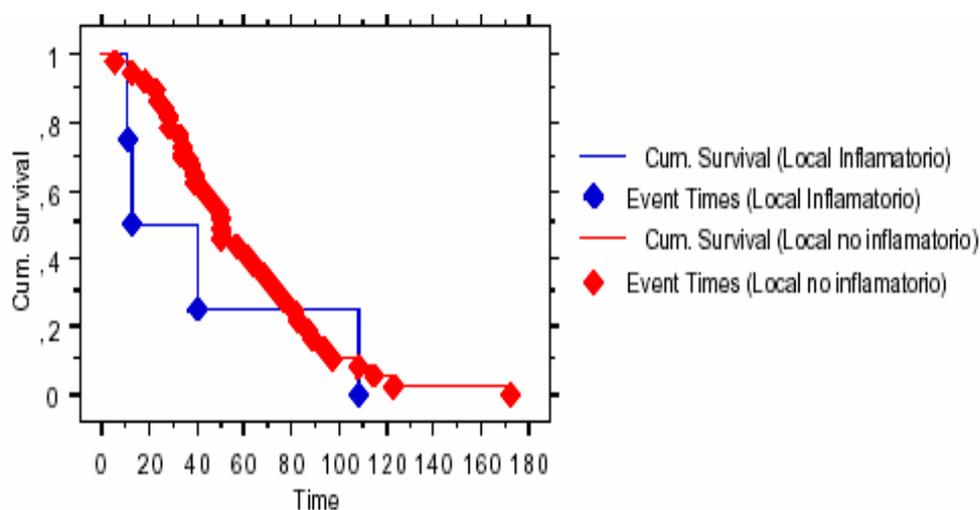
Frequency Distribution for ProgresionLocal

	Count
Local Inflamatorio	4
Local no inflamatorio	38
No progresion	470
Total	512

Por tanto, la valoración del fracaso como inflamatorio o no, hay que tomarla con extrema precaución.

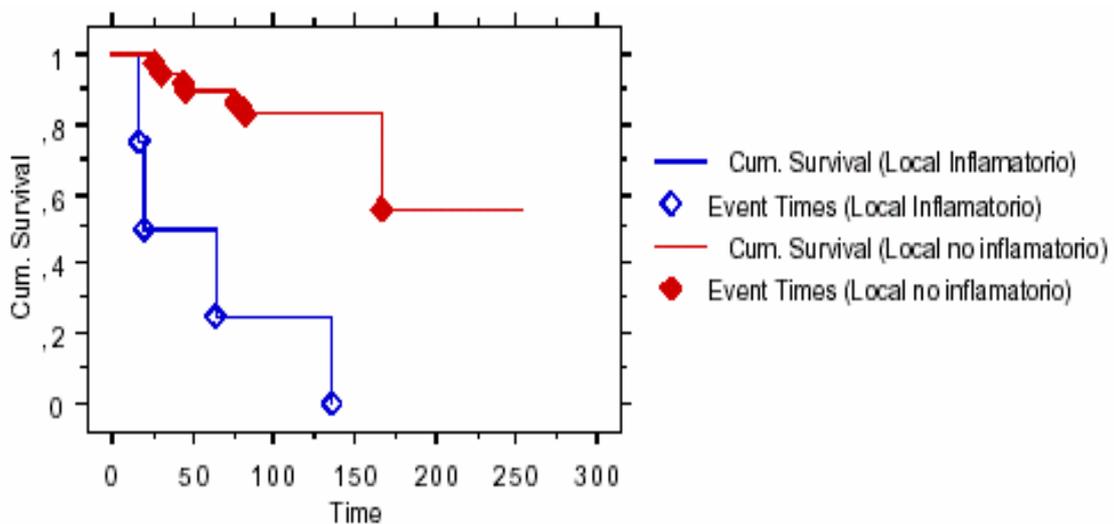
### 5.1- Tiempo hasta el fracaso local como ca inflamatorio

La mediana de tiempo libre de enfermedad es de 13 meses en el grupo de fracaso local inflamatorio y de 50 meses en el grupo de fracaso local no inflamatorio, aunque no existen diferencias significativas probablemente por el pequeño número de pacientes (falta de potencia, Logrank test,  $P=0,50$ ).



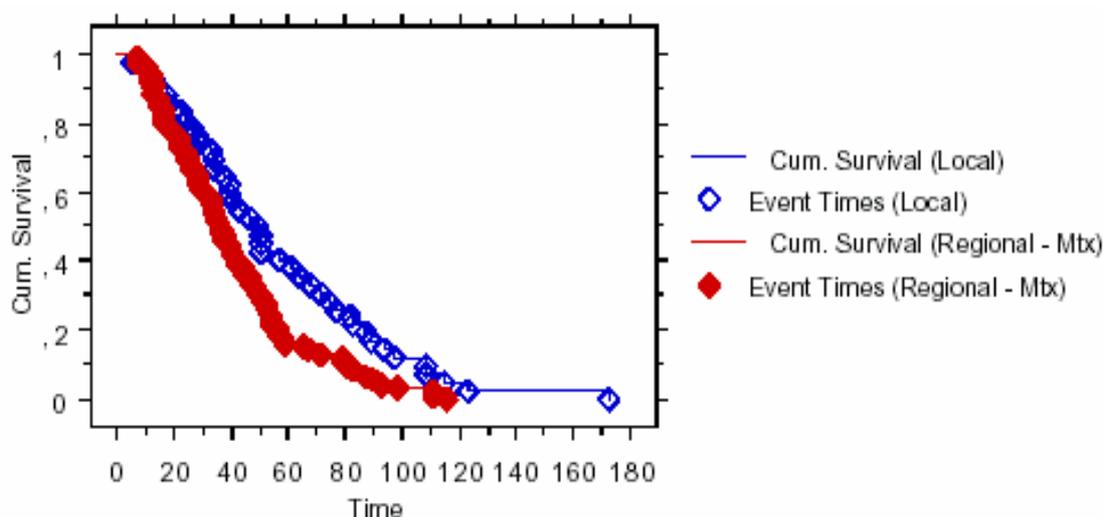
## 5.2 Supervivencia general de la muestra tras el fracaso local

Las 4 pacientes del grupo de fracaso local inflamatorio fallecen, mientras que solo 7 (18%) de 38 fallecen en el grupo de fracaso local no inflamatorio. La mediana de supervivencia es de 20 meses en el grupo inflamatorio y no se puede estimar en el grupo no inflamatorio. Las medias de supervivencia son 59 meses en el grupo inflamatorio y de 148 meses en el grupo no inflamatorio (diferencias muy significativas, Logrank test,  $P < 0,0001$ ).



### 5.3 Valoración del intervalo libre de enfermedad y supervivencia en relación al fracaso local versus metastásico

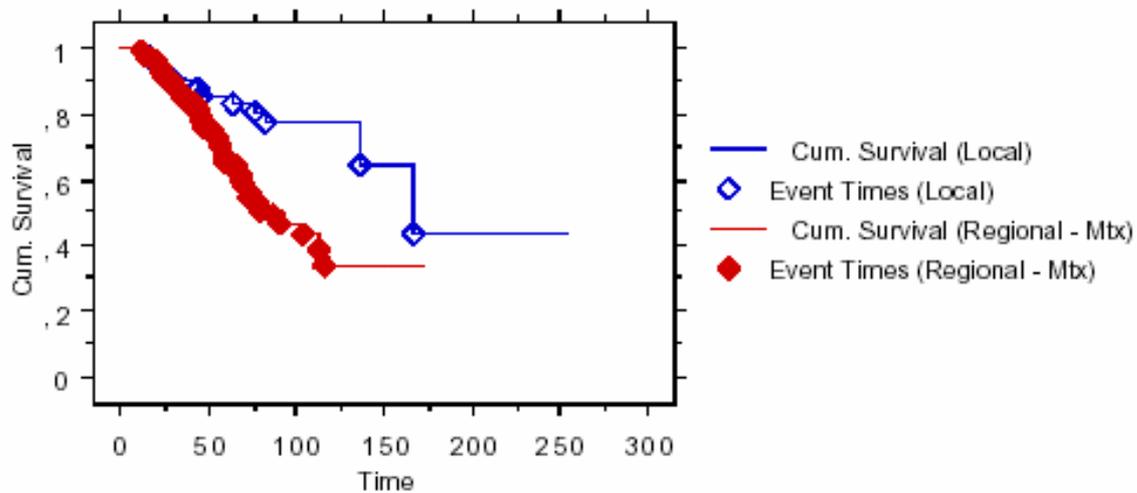
*El fracaso metastásico ocurre significativamente antes que el fracaso local (mediana de metástasis 36,5 meses frente a fracaso local 50 meses, Logrank test  $P=0,0092$ ).*



### **Tiempo hasta el fracaso**

### 5.4 Comparación de supervivencia global entre el fracaso local y metastásico

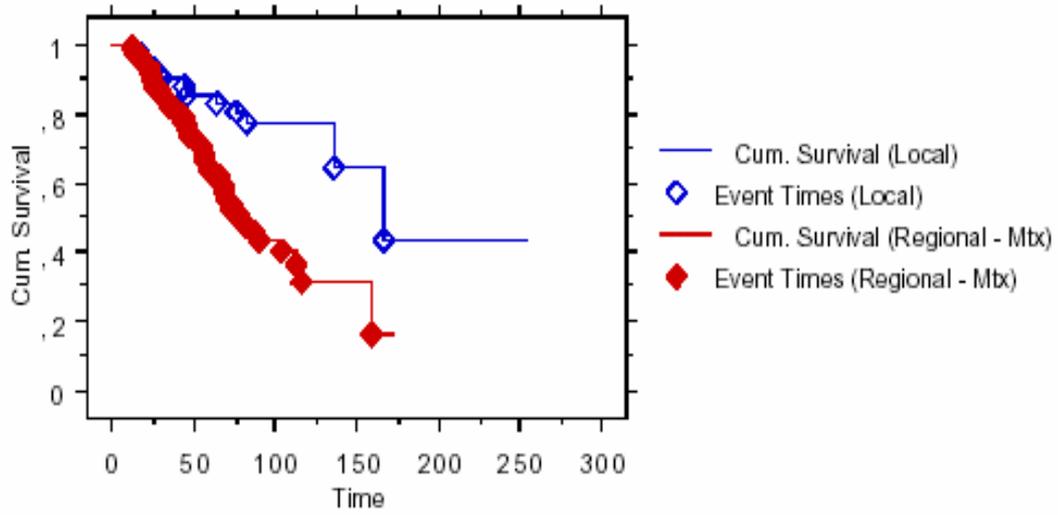
*La supervivencia es claramente diferente entre ambos grupos de fracaso (local y a distancia). La mediana de supervivencia es de 88 meses en fracasos a distancia (limitada a un periodo de observación de 173 meses) y de 166,6 meses en fracasos locales (limitada a un periodo de observación de 253 meses) (diferencias significativas, Logrank test,  $P=0,0021$ ). Sin embargo, la distribución de pacientes no es muy equilibrada (42 locales frente a 91 metastásicos). En el grupo de fracaso local fallece el 26% (11 pacientes) y en el grupo de metástasis el 47% (43 pacientes).*



***Supervivencia pura (sin incluir muertes de otros tipos, ni pérdidas de seguimiento)***

*Podemos añadir al grupo, los pacientes con todo tipo de muertes y recodificamos las perdidas con enfermedad a fallecimiento*

*Los fallecimientos recodificados se acumulan en el grupo de metástasis, mientras que el fracaso local no se modifica. La mediana de supervivencia es de 80 meses en el grupo de metástasis, mientras que se mantiene igual en el grupo de fracaso local (166,6 meses). Las diferencias son todavía más significativas (Logrank test,  $P=0,0004$ ). En el grupo de fracaso local fallece el 26% (11 pacientes) y en el grupo de metástasis el 53% (48 pacientes).*



**Supervivencia con todas las muertes por cualquier causa y las pérdidas con enfermedad.**

## **5.- DISCUSSION**

## **V DISCUSION**

*Cien años después de la publicación de Halsted sobre la mastectomía, los avances en el tratamiento del cáncer de mama han cambiado drásticamente como resultado de dos “revoluciones conceptuales” que se desarrollaron en la década de los 70. El primer cambio conceptual, es considerar el cáncer de mama como una enfermedad sistémica, que implica un espectro complejo de interrelaciones entre el huésped y el tumor. Esta teoría contradice la tesis inicial de Halsted. La segunda innovación desarrollada en Europa, es la idea de conservar la mama en pacientes con tumores pequeños. El tratamiento conservador se ha demostrado tan efectivo, como la mastectomía, en términos de supervivencia e intervalo libre, con una clara mejoría en relación con el grado de bienestar percibido por las pacientes al mantener su imagen corporal.*

*En este estudio se analiza la experiencia del Hospital Universitario “12 de Octubre” en el tratamiento conservador del cáncer de mama. La muestra analizada incluye 603 pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia entre los años 1983 y 1995.*

*Tanto el número de pacientes analizadas, el intervalo de tiempo de seguimiento, así como los resultados obtenidos son comparables, e incluso en ocasiones superiores, al de diversas series publicadas en la literatura.*

*Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron candidatas a un tratamiento quirúrgico conservador y proceden de*

diversos servicios de ginecología y/o cirugía de distintos centros hospitalarios. El tratamiento radioterápico de todas las enfermas fue administrado en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital "12 de Octubre" por lo que las técnicas de tratamiento fueron aplicadas de forma uniforme y utilizando los mismos criterios terapéuticos en todos los casos. Las enfermas, fueron sometidas a irradiación de cadenas ganglionares y tratamiento sistémico cuando existían criterios clínicos para su aplicación.

Actualmente, el tratamiento conservador del cáncer de mama es el tratamiento standard para los tumores de mama estadio I y II. Varios estudios randomizados con un importante número de pacientes incluidos en sus series, como son los estudios del NSABP (National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project) Protocol B-06<sup>196</sup>, el estudio de la EORTC (European Organization Research And Treatment Cancer) en el ensayo 10801<sup>197</sup>, como otros estudios han demostrado en resultados a largo plazo, que tanto el intervalo libre de enfermedad, como la supervivencia global, son los mismos en las pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia frente a las pacientes que se han sometido a mastectomía radical<sup>198</sup>  
<sup>199 200</sup>

Como ya se ha comentado previamente, en la conferencia consenso del NIH<sup>6</sup> (National Institute for Health) concluía acerca de la indicación del tratamiento conservador en el cáncer de mama: "el tratamiento conservador es un tratamiento apropiado para la mayoría de las pacientes con estadios I y II de cáncer de mama y es preferible a la mastectomía, pues proporciona una supervivencia global y libre de enfermedad equivalente a la

mastectomía radical más disección axilar“. Así mismo, se recomienda en todos los casos realizar una excisión de la lesión tumoral con márgenes de 1 cm y reexcisión si los márgenes son macroscópicamente positivos. En cuanto a la disección axilar, se recomienda solo un muestreo de los niveles I y II de la axila, como rutina para el estadiaje y la prevención de recurrencia a dicho nivel. En todos los casos que este indicado el tratamiento conservador, se recomienda la administración de radioterapia complementaria a toda la mama con dosis de 4500-5000 Gy y un fraccionamiento de 180-200 cGy.

## **1. Datos epidemiológicos**

### **1.1 Edad**

*El cáncer mama es extremadamente raro en mujeres menores de 20 años y es relativamente infrecuente en menores de 30 años. La mayor incidencia ocurre entre los 50 y 60 años, elevándose las tasas específicas progresivamente con la edad<sup>201</sup>. En nuestro entorno, la frecuencia aumenta desde los 30 años hasta la perimenopausia, estabilizándose entre los 50-60 años, para crecer de nuevo hasta los 85 años de forma constante<sup>202</sup>.*

*En nuestra serie la edad media es de 51 años (rango de 21 –85 años), lo cual es equiparable a otros trabajos<sup>203 204 205</sup>*

## **2. Evolución**

### **2.1 Supervivencia global**

#### **2.1.1 Supervivencia global por estadios**

*Una gran proporción de pacientes de la serie (99,4%) corresponde a estadios I y II de mama.*

*Para el estadio I la supervivencia a 5 años es de un 95%, manteniéndose esas cifras a los 10 y 15 años de seguimiento. El tiempo medio de supervivencia de este grupo de pacientes es de 241,3 meses (+/- 3,36 meses).*

*Para el estadio II, la supervivencia a 5, 10 y 15 años es respectivamente de un 90%, 82% y 69%. El tiempo medio de supervivencia de este grupo de pacientes es de 174,6 meses (+/- 5,78 meses).*

*Comparado con otros trabajos de la literatura se comprueba que, efectivamente, el estadio está directamente relacionado con la supervivencia global, aunque en nuestra serie los resultados a largo plazo en supervivencia global son mejores que algunos publicados en la literatura. Así, en la serie de Slotman<sup>206</sup>, se objetiva una supervivencia global a los 5 y 10 años de un 92.6% y de un 85.9% para el estadio I y del 81.4% y 59.5% para el estadio IIa. En la serie publicada por Fowble<sup>205</sup>, la supervivencia global a 10 años fue de un 88% para el estadio I y del 77% para el estadio II.*

*Estas mejoras en la supervivencia global, consiguen que las tasas de mortalidad global por cáncer de mama en Europa estén disminuyendo. Así, en el trabajo publicado por la Unidad de Epidemiología y Registro de tumores de Laussane, la mortalidad global por cáncer de mama estandarizada por edades disminuyó un 7% entre 1988 y 1996<sup>207</sup>.*

### 2.1.2 Supervivencia por afectación ganglionar

*El factor pronóstico más importante en el estadio temprano del cáncer de mama, continúa siendo el estado de los ganglios linfáticos axilares<sup>208</sup>, aunque no hay pruebas de que el estado de los ganglios linfáticos sea un factor determinante para ninguno de los tratamientos adyuvantes utilizados habitualmente<sup>209</sup>. Se considera un vaciamiento axilar adecuado cuando se aíslan al menos 10 ganglios. Según se incrementa el número de ganglios axilares afectados, la probabilidad de supervivencia global disminuye<sup>210</sup>. Los grupos pronósticos se dividen clásicamente en las pacientes con ganglios negativos, de 1-3 ganglios positivos de 3-10 ganglios positivos y >10 ganglios afectados que son las pacientes que presentan peor pronóstico.*

*En la muestra estudiada, los pacientes con axila negativa constituyen el 62.9% de la muestra, frente al 34.7% de los pacientes con axila positiva. Solo en 15 pacientes (un 2.5 % del total de la muestra) se desconoce la situación de la afectación axilar.*

*Para las pacientes con axila negativa, la supervivencia a 5 años es de un 97%, a 10 años de un 92% y a 15 años de un 84%. En nuestra serie, el tiempo medio de supervivencia en este grupo de pacientes, es de 203 meses (+/- 4.5 meses).*

*En el grupo de pacientes con axila positiva, la supervivencia a 5 años es de un 92%, a 10 y 15 años es de un 78%. El tiempo medio de supervivencia en este grupo de pacientes es de 174 meses (22+/- 5).*

*En la serie de Fisher<sup>196</sup> los índices publicados para la supervivencia global para las pacientes con axila negativa a 5 años, es del 91.6% y del 72.2% para las pacientes con axila positiva.*

*Cuando realizamos el análisis en función del número de ganglios afectados, los resultados para la supervivencia global son los siguientes. Para el grupo de pacientes con afectación ganglionar entre 1 y 3 ganglios, la supervivencia a 5 años es de un 97% y a 10 y 15 años de un 85%. El tiempo medio de supervivencia, en este grupo de pacientes, es de 169 meses (+/-4.5 meses).*

*Para el grupo de pacientes con afectación ganglionar entre 3 y 10 ganglios, la supervivencia a 5 años es de un 92%, a 10 años de un 68% y a 15 años de un 62%. La supervivencia media es 153 meses (+/-12.1 meses).*

*En el grupo de pacientes con afectación axilar mayor de 10 ganglios, la supervivencia a los 12 meses del diagnóstico es de un 92% y a los 48 meses de un 75%. Debido al pequeño número de pacientes incluidas en este grupo, no se pueden extrapolar estos datos.*

### *2.1.3. Supervivencia global en función de grupos de edad*

*La supervivencia a 5 años entre el grupo de las menores de 35 años, entre 35-50 y años y las mayores de 50 años es respectivamente de 95%, 91% y 98%.*

*La supervivencia a 10 años, en el grupo de las menores de 35 años, entre 35-50 y años y las mayores de 50 años es respectivamente de 84%, 84% y 92%.*

*La supervivencia a 15 años, en los mismos grupos de edad, es respectivamente de 55%, 84% y 92%.*

*Cuando los grupos de edad, se dividen entre mayores de 50 años y menores de 50 años, las diferencias son estadísticamente significativas siendo el valor de la  $p=0,0101$  en el test de logrank.*

En los resultados obtenidos en la serie publicada por Jobsen<sup>211</sup>, en la que se analizan un total de 1085 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama estadio pT1, se objetiva que las pacientes menores de 40 años tienen una supervivencia global inferior y estadísticamente significativa, que el grupo de pacientes mayores de 40 años.

Así mismo, en dos estudios prospectivos randomizados, las pacientes menores de 35 años presentan una peor supervivencia global que las pacientes con mas edad<sup>212 213</sup>. En

ambos estudios las pacientes jóvenes presentaban con más frecuencia factores pronósticos histológicos más desfavorables que las pacientes de más edad, pero la edad se mantenía como factor pronóstico desfavorable en la análisis multivariante. En 1998 en la VI conferencia internacional del tratamiento adyuvante del cáncer de mama, se reconoció por vez primera, la edad menor de 35 años como factor de mal pronóstico<sup>214</sup>

## 2.2 Supervivencia libre de enfermedad.

### 2.2.1 Supervivencia libre de enfermedad en función del estadio patológico.

La supervivencia libre de enfermedad, en nuestra serie, a 5 años es de un 88% para el estadio I y del 80% para el estadio II. A 10 años, la supervivencia libre de enfermedad es de un 78% para el estadio I y del 65% para el estadio II. A 15 años es de un 76% para el estadio I y de un 50% para el estadio II.

Estos datos coinciden con los publicados en la literatura. Así, en la serie de Slotman<sup>206</sup>, observó que la supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años era de un 94.3% y 89,7% para el estadio I, y para el estadio IIA la supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años fue del 83.8% y 66.8%. En la serie de Fowble<sup>205</sup> la supervivencia libre de enfermedad a 10 años de seguimiento fue del 82% para el estadio I y del 68% para el estadio II. Todos estos resultados apoyan que el estadio patológico es uno de los factores más significativos para el análisis del intervalo libre de enfermedad.

2.2.2 Supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación axilar

En nuestra serie a los 5 años, el porcentaje de pacientes con ganglios negativos que se mantienen libre de enfermedad es de un 89%, frente a un 78% de las pacientes con ganglios positivos. A 10 años, esa diferencia del porcentaje de enfermas que se mantienen libre de enfermedad en el grupo de pacientes con ganglios negativos es de un 72%, frente a un 65% de enfermas que se mantienen libres de enfermedad en el grupo de pacientes con ganglios positivos.

	<b>Ganglios negativos</b>	<b>Ganglios positivos</b>
<b>SLE a 5 años</b>	89%	78%
<b>SLE a 10 años</b>	72%	65%

Diversas series han publicado sus resultados a 5 años, que indican que la supervivencia libre de enfermedad varía entre el 81.4% y el 86.5%<sup>215 216 217</sup> para pacientes con axila negativa, y entre el 57.5% y el 75.5% para las pacientes con axila positiva.

A 5 años, el porcentaje de enfermas con ganglios negativos, que se mantiene libre de enfermedad es de un 88%, frente a un 80%, 72% y 68% para las enfermas con ganglios positivos de 1 a 3 ganglios, de 3 a 10 ganglios o mayor de 10 ganglios respectivamente.

A los 10 años, el porcentaje de enfermas con ganglios negativos que se mantienen libres de enfermedad es de un 74%, frente a un 65% para las enfermas con ganglios positivos de 1 a 3 y de 3 a 10 ganglios, y del 52% para las enfermas con una afectación ganglionar de mas de 10 ganglios.

	<b>NO</b>	<b>N 1-3 g.</b>	<b>N 3-10 g.</b>	<b>N &gt; 10 g.</b>
<b>SLE 5 años</b>	88%	80%	72%	68%
<b>SLE 10 años</b>	74%	65%	65%	52%

### 2.2.3 Supervivencia libre de enfermedad en función de los grupos de edad

A 5 años, en nuestra serie, el porcentaje de enfermas libres de enfermedad en el grupo de pacientes entre 35 y 50 años, y el de mayores de 50 años es similar siendo de un 82%. Para las enfermas menores de 35 años, el porcentaje disminuye hasta un 65%.

A 10 años, el porcentaje de enfermas libres de enfermedad en el grupo de pacientes entre 35 y 50 años es de un 70%. El de mayores de 50 años es de un 75%. Para las enfermas menores de 35 años el porcentaje disminuye hasta un 48%.

A 15 años, los porcentajes de fracaso de enfermas libres de enfermedad, se mantienen constantes en el grupo de enfermas mayores de 50 años y en el de menores de 35 años. En el grupo entre 35 y 50 años el porcentaje de enfermas libre de enfermedad desciende un poco, obteniéndose un valor del 60%

Dichos resultados coinciden con los obtenidos en otras series publicadas en la literatura, donde la supervivencia libre de enfermedad es peor en pacientes menores de 40 años tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, variando entre el 60% y el 77%<sup>218 219</sup>.

### 2.3 Variables significativas en el fracaso local.

Ya ha sido ampliamente demostrado tanto en estudios prospectivos randomizados <sup>196</sup>, como en series retrospectivas<sup>216</sup>, que la resección local del tumor sin irradiación posterior implica un riesgo de fracaso local en la mama del 15 al 40%<sup>220 221</sup>.

Los índices de fracaso local, según diversos estudios randomizados en los que se compara el tratamiento quirúrgico conservador seguido o no de tratamiento con radioterapia varían según distintas series. Las más relevantes son: Fisher<sup>222</sup> en la primera publicación del B-06, el índice de fracaso local tras 9 años de seguimiento es del 40% en las enfermas que no se realizó un tratamiento con radioterapia adyuvante posterior, frente al 10% que si tuvo un tratamiento complementario. También Clark<sup>223</sup> en su serie obtiene unos resultados similares (26% frente a un 6%) con un seguimiento medio de 3.5 años. El grupo de Upsala, obtuvo resultados del 8% versus 3% a 3 años de seguimiento y del 18% frente al 2% a 5 años de seguimiento<sup>224</sup>.

En nuestra serie el índice de fracasos locales es de un 6.8%, con un seguimiento medio de 63 meses, lo cual es comparable, e incluso los resultados son mejores que los publicados en la literatura.

### 2.3.1 Borde afecto

*La afectación de los márgenes de resección, constituye el factor más determinante para realizar un tratamiento conservador o una mastectomía. Evidentemente, se precisa una resección*

*macroscópica completa del tumor, para conseguir un buen control local, pero la extensión del margen libre de enfermedad tumoral permanece en debate. En algunas series, se ha demostrado que una resección quirúrgica más amplia (realizar una cuadrantectomía frente a una simple extirpación macroscópica de la enfermedad tumoral), está asociada a una disminución del riesgo de fracaso local, pero las resecciones quirúrgicas más amplias conllevan un resultado estético peor<sup>225 226</sup>.*

*Cuando existe afectación de márgenes positiva, en la mayoría de los trabajos se demuestra un incremento del riesgo de fracasos locales<sup>227</sup>. En la serie del Joint Center<sup>228</sup>, con un seguimiento mínimo de 8 años, la incidencia de fracasos locales cuando las enfermas presentan márgenes ampliamente afectados es de un 27%. Dichos fracasos son los definidos como fracasos reales. Es decir, recidivas en la zona donde inicialmente se encontraba la tumoración, o donde se administró la sobrepresión. Aun así, cuando las pacientes presentan márgenes focalmente positivos (definidos como presencia de borde afecto en un máximo de 3 cortes de microscopía óptica), la incidencia desciende hasta un 14 % de fracasos locales. El índice de recidiva local cuando se analizan de forma global los márgenes afectados es de un 18%. Cuando los pacientes presentan margen libre de enfermedad tumoral, el riesgo de fracaso local disminuye hasta un 7%. Estos*

*trabajos concluyen afirmando, que el factor pronóstico más importante relacionado con el riesgo de recidiva local, es el estado patológico de los márgenes.*

*El problema se plantea con las enfermas que presentan unos márgenes quirúrgicos próximos, en los que el índice de fracaso local se sitúa en una situación intermedia entre los tumores con borde afectos y los tumores con márgenes de resección libres.*

*Como ya se ha comentado, es muy complicado comparar los resultados de las distintas series publicadas, pues las definiciones y las técnicas de laboratorio son distintas. Por tanto, y analizando minuciosamente la literatura al respecto, se puede concluir que las pacientes con bordes próximos deben ser consideradas un grupo de pacientes similares a las pacientes con márgenes libres. Las implicaciones clínicas a las que nos lleva este problema son grandes, considerando la morbilidad quirúrgica añadida y el peor resultado estético que puede conllevar en estas pacientes, no justificando un nuevo proceder quirúrgico.*

*De inicio, existen serias dificultades a la hora de valorar el estado de los márgenes libres de la pieza quirúrgica. Las superficies de excisión de la mama suelen ser muy complejas e irregulares y el área alrededor de la zona tumoral suele ser muy grande. En ocasiones la pieza le llega al patólogo fragmentada, con lo cual es imposible valorar el estado de los márgenes y la orientación de los bordes, a menos que haya sido marcado por el cirujano. Tampoco existen reglas generalizadas entre los distintos Centros, que determinen como se deben examinar los márgenes, ni cuantas muestras se deben tomar de los mismos para su*

*evaluación correcta. Se añade, así mismo, la dificultad de que cuando se tiñen los bordes de la pieza con tinta china, esta tiende a introducirse hacia el interior de la pieza, por las zonas donde existe un defecto de sustancia, lo que añade una nueva dificultad a la hora de definir los márgenes de resección.*

*Cuando las pacientes presentan los márgenes de resección cercanos, los resultados varían según las distintas series. Probablemente, estas variaciones podrían ser justificadas debidas a las distintas definiciones de "borde próximo" dadas por los distintos grupos, o bien quizás, a la política de las distintas instituciones de ir incrementando las dosis cuando los márgenes están próximos a los márgenes de resección. Existen importantes consideraciones técnicas, como ya hemos descrito, que limitan lo que es la definición de "margen libre", por no mencionar las múltiples variaciones en la literatura en cuanto a la definición de "márgenes próximos". A pesar de estas limitaciones, en el grupo de pacientes que presentan márgenes libres de enfermedad tumoral (definido estos como los que presentan una ausencia de tumor tanto en su forma invasiva, como de carcinoma in situ, en los márgenes de la pieza de resección), se han observado una disminución en el índice de fracasos locales<sup>229 230 231</sup>, que varían según las series, entre un 2% - 5% en pacientes con márgenes libres de enfermedad tumoral, frente a un 15-20% de recurrencias locales cuando los márgenes están afectados por enfermedad tumoral. Los estudios randomizados, también han demostrado un menor índice de recurrencias locales cuando los márgenes de resección están libres de enfermedad tumoral<sup>232</sup>.*

*Así mismo, las pacientes que presentan márgenes positivos, tienen una mayor frecuencia de enfermedad residual,*

cuando se realiza una ampliación de márgenes o una mastectomía. Múltiples estudios, indican que la presencia de tumor residual se identifica, más frecuentemente, con pacientes con márgenes positivos (entre un 45% a un 69%) que en pacientes con márgenes negativos (entre un 12% - 33%)<sup>233 234</sup>. El problema que presentan la mayoría de estos trabajos, es la falta de detalle al definir la afectación de márgenes (no especifican si la afectación microscópica es focal o ampliamente positiva), ni si dicha afectación microscópica es por tumor infiltrante o por CIS.

Otra consideración técnica final, es la evaluación de los márgenes en relación con la propia intervención quirúrgica en sí. Después de la excisión de la masa tumoral, un pequeño anillo de la periferia de la tumoración se puede necrosar. Esto supondría, que pequeñas áreas tumorales alrededor de la masa inicial y que quedan en la mama, pueden ser destruidas en este proceso de desvitalización. Esto explicaría porqué, en ocasiones inicialmente, los bordes de resección son positivos, y cuando se realiza una ampliación de la zona de biopsia no se identifican restos tumorales.

Otro punto a tener en cuenta, son los patrones de crecimiento de la enfermedad tumoral. Aunque habitualmente ésta tiene un crecimiento contiguo, en otras ocasiones se trata de tumores multicéntricos, por lo que la consideración de margen libre no excluye el que pueda haber enfermedad tumoral en el tejido mamario restante. Incluso en aquellos casos en que el tumor presenta un crecimiento contiguo, debido a la compleja ramificación del sistema de ductos de la mama, es difícil definir en algunos planos si existe enfermedad residual o no. La importancia del cirujano a la hora de enviar al servicio de Anatomía Patológica el material resecado es vital. Por ejemplo, si el margen afecto se

*encuentra en contacto con la fascia del pectoral, el realizar una ampliación de márgenes o incluso una mastectomía no va a mejorar el índice de control local.*

*Por contra y debido al riesgo, claramente más elevado, de recidiva local, que supone para las pacientes los márgenes afectos, las pacientes que no presenten los márgenes de resección libres de enfermedad o que la afectación del margen sea más que focal, se les debe realizar una nueva cirugía.*

*En nuestra serie, la probabilidad de presentar fracaso local debido a la afectación microscópica de márgenes, se multiplica por un factor de riesgo de 1,015, frente a las pacientes que tienen el margen libre. Ello constituye el factor pronóstico más importante de fracaso local. En nuestro servicio la afectación macroscópica, se considera una contraindicación absoluta para la realización de un tratamiento conservador.*

### 2.3.2 Administración de tratamiento sistémico

*En nuestra serie y en línea con la literatura, la administración de tratamiento sistémico hormonal es el factor protector estadísticamente más significativo para la recidiva local, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. En el análisis múltiple dicotómico, el factor de protección es de un 1,065 en las pacientes que reciben tratamiento sistémico, frente a las que no lo tienen.*

*En la última década, diversos ensayos clínicos randomizados han demostrado, que el tratamiento sistémico bien con quimioterapia y/o hormonoterapia incrementa la probabilidad de supervivencia, tanto para pacientes con ganglios positivos como para la mayoría de las pacientes con ganglios negativos<sup>235 236</sup>.*

*La mayoría de los ensayos randomizados, investigan el papel del tratamiento sistémico en el intervalo libre de enfermedad y en la supervivencia global, en los estadios precoces de cáncer de mama que reciben tratamiento conservador. El número de trabajos es menor, cuando lo que se estudia es el impacto, que produce dichos tratamientos en el control local de la enfermedad. Este punto se está haciendo cada vez más importante, a medida que se incrementa el número de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama estadio I y que son tratadas con cirugía conservadora.*

*La administración de tratamiento sistémico, se presenta cada vez mas en la literatura, no solo como un factor que disminuye la incidencia de enfermedad a distancia, sino como un factor protector para el riesgo de fracaso local. Una dificultad inherente y que puede producir sesgos en los estudios retrospectivos, es la cantidad de factores patológicos y clínicos que influyen en la decisión de administrar un tratamiento sistémico o no. En un intento de disminuir ese sesgo, el MD Anderson ha publicado los resultados de su serie, pero analizando solo el grupo de pacientes con ganglios negativos y que fueron tratadas con cirugía conservadora y radioterapia<sup>237</sup>. El control local fue mayor en las pacientes con tratamiento sistémico comparado con aquellas que no lo recibieron, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.004$ ). La incidencia de control local a 5 años fue del 97.5% versus 89.9% y a 8 años del 95,6% al 85,2% respectivamente. En este trabajo, cuyos*

resultados estadísticos se analizan con el modelo de regresión de cox, resultan como factores de riesgo independiente para la recidiva local, la edad joven de la paciente y la ausencia de tratamientos sistémicos. Sin embargo, no consiguen diferenciar si este aumento de control local es debido al tratamiento quimioterápico u hormonoterápico, aunque en otros estudios, como en el NSABP 20 que compara la eficacia del tratamiento con tamoxifeno solo, frente a la utilización de tamoxifeno mas tratamiento quimioterápico, existe una disminución del riesgo de fracaso local en el grupo de pacientes que reciben ambos tratamientos<sup>238</sup>.

En la serie de Joint Center<sup>228</sup> con un seguimiento mínimo de 8 años, las pacientes que habían recibido tratamiento sistémico, presentaban una disminución sustancial del riesgo de recidiva local, especialmente en aquellas pacientes que presentaban los márgenes de resección focalmente positivos. Otros estudios randomizados, ya han demostrado que la asociación de tratamientos sistémicos y el tratamiento con radioterapia disminuye el riesgo de fracaso local. En el estudio del NSABP 13<sup>239</sup>, el riesgo a 8 años de las pacientes con ganglios negativos, fue de un 13.4% en las pacientes que fueron randomizadas al grupo de no tratamiento quimioterápico, frente a un 2.6% de las pacientes que si lo recibieron.

El Stockholm Adjuvant Tamoxifen Trial<sup>240</sup>, realizó un estudio randomizado con pacientes postmenopausicas y con ganglios negativos a recibir tratamiento con tamoxifeno o no, más tratamiento complementario. Con un seguimiento medio de 8 años, las pacientes que recibieron tratamiento complementario con tamoxifeno presentaron un índice de recidivas locales de 3% frente a un 7% de las pacientes que no lo recibieron. Por tanto, el uso de

*tratamiento sistémico parece que potencia los efectos del tratamiento con radioterapia, en las enfermas que reciben un tratamiento quirúrgico conservador.*

*Estos beneficios en la disminución de recidiva local en pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico, se han demostrado tanto en enfermas con márgenes libres<sup>241</sup> o márgenes afectos<sup>242</sup>, como en pacientes con ganglios positivos.*

*La relación entre el tratamiento sistémico, el estado de los márgenes y el fracaso local, parecen estar influidos también por la secuencia de administración de los distintos tratamientos. En el Joint Center se realizó un estudio randomizado comparando la administración de tratamiento radioterápico previo al tratamiento quimioterápico y a la inversa<sup>243</sup>. En este trabajo las pacientes con márgenes afectos, que recibieron primero el tratamiento radioterápico tuvieron un índice de fracasos locales de un 14%, frente al 26 % de pacientes que sufrieron fracaso local cuando se administró primero el tratamiento quimioterápico. En las pacientes con márgenes próximos, el índice de fracaso local en el grupo que recibió primero un tratamiento radioterápico fue de 0%, frente al 23% del grupo de pacientes que recibió primero tratamiento quimioterápico. Los mismos resultados se obtuvieron en otros trabajos<sup>244</sup>. Por tanto, en pacientes con márgenes afectos o próximos, la secuencia en la administración de los distintos tratamientos adyuvantes puede afectar en el riesgo de recidiva local. El problema de la mayoría de las series, es el pequeño número de pacientes que no permite hacer subgrupos, por lo que se necesitan estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.*

### 2.3.3 Edad

*En nuestra serie, en los dos análisis estadísticos realizados, se objetiva que la edad menor de 35 años supone un factor de mal pronóstico, en cuanto a la recidiva local en las pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia.*

*Cuando se realiza un tratamiento quirúrgico conservador seguido de un tratamiento con radioterapia, las pacientes jóvenes, tiene mayor riesgo de fracaso local como se ha observado en otros trabajos de la literatura. En la experiencia del Joint Center, dicho aumento del riesgo está asociado a otra serie de factores patológicos de mal pronóstico, como son la mayor incidencia de invasión linfática, grado histológico indiferenciado, receptores hormonales negativos y la presencia de carcinoma in situ extenso. Aun así, cuando se realiza la corrección de dichos factores de mal pronóstico según grupos de edad, las pacientes jóvenes siguen teniendo un aumento de riesgo de fracaso local<sup>245</sup>. Similares resultados se obtienen en la larga serie publicada por el Institute Curie<sup>246 247</sup>. En otras series, como la de Marsella<sup>248</sup> y la de la EORTC<sup>249</sup>, parecen demostrar que algunas características patológicas del tumor puedan explicar el mayor riesgo en este grupo de pacientes.*

*En el trabajo de Jobsen<sup>211</sup>, la supervivencia libre de recurrencia local a 5 años, para pacientes menores de 40 años es del 89%, frente al 97.6% para las pacientes mayores de 40 años, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas<sup>211</sup>. En este trabajo, aunque se reconoce el peor pronóstico en cuanto a recurrencia local en las pacientes menores de 40 años, cuando se analizan este grupo de pacientes en*

distintos subgrupos, parece que esta influencia negativa sólo se mantiene, en las pacientes con ganglios negativos y/o con antecedentes familiares de cáncer de mama. Aun así, actualmente no existe evidencia de que las pacientes jóvenes menores de 40 años, diagnosticadas de cáncer de mama pT1, tratadas con mastectomía mejoren la supervivencia que las pacientes tratadas con cirugía conservadora seguidas de un tratamiento con radioterapia. Es decir, a pesar de que la edad menor de 50 años es un factor pronóstico negativo para el fracaso, no significa que sea una contraindicación para la realización de un tratamiento conservador.

En otros trabajos, como el del Aichi Center, se demuestra que las pacientes menores de 40 años tiene un riesgo 25 veces mayor de recidiva local frente a las pacientes mayores de 40 años. También en este trabajo, se demuestra la edad como factor pronóstico independiente frente a la presencia de Cis extenso o no<sup>250</sup>.

#### 2.3.4 Presencia de carcinoma in situ extenso

La mayoría de los tumores de mama, están asociados a la presencia de un componente CIS y la extensión de dicho componente, ha demostrado ser un factor importante para la recidiva local, sobre todo cuando los márgenes de resección no han sido evaluados convenientemente.

Los tumores que presentan carcinoma in situ extenso, están asociados a una mayor incidencia de recidivas locales

*“reales”, es decir, en la zona donde se encontraba el tumor inicial; pero no se asocia con un mayor índice de recidivas ipsilaterales en otras zonas de la mama, en la mama contralateral, o a distancia. No sólo la presencia de carcinoma in situ extenso, sino la extensión y la distribución del carcinoma intraductal asociado al componente infiltrante, es un factor clave a la hora de determinar el riesgo de recidiva local, en las pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia.*

*Los primeros trabajos que demostraron dicha asociación, fueron los del Joint Center<sup>251</sup>. La presencia de carcinoma in situ extenso fue definida ya entonces, bien para cuando el componente CIS se presenta en más de un 25% dentro del propio tumor infiltrante, o bien cuando existe componente in situ en la zona del tejido sano normal, fuera de la zona de componente infiltrante. Por otra parte, los tumores en cuyo examen histológico se aprecia en toda la pieza un componente intraductal, pero presentan un mínimo componente infiltrante ya no se consideran carcinoma in situ, sino carcinomas microinfiltrantes con CIS extenso asociado.*

*En otro trabajo publicado por el mismo grupo, las pacientes con CIS extenso presentaban un índice de recidivas locales de un 24%, frente al 6% en las pacientes que no tenían un componente in situ extenso ( $p=0.0001$ )<sup>252</sup>. Del grupo con componente in situ extenso, el 89% de las recurrencias eran centrales, (es decir su aparición era en el mismo sitio inicial de la tumoración), o marginales (inmediatamente adyacentes a la zona de sobreimpresión), siendo solo el 4% de las recidivas en otra zona de la mama. Por el contrario, en las enfermas sin componente CIS*

extenso el 55% de las recurrencias eran centrales o marginales, frente al 28% en otra localización, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas ( $p=0.004$ ). Es importante matizar que estos trabajos se realizaron con enfermas tratadas entre los años 1968 y 1982, época en las que habitualmente los márgenes de resección no eran evaluados de forma rutinaria, y habitualmente no se realizaba una mamografía postoperatoria.

Trabajos posteriores han demostrado, que el riesgo de recidiva local en las enfermas que presentan un CIS extenso puede ser disminuido con el uso de excisiones más amplias<sup>253</sup>. En un trabajo de Schnitt<sup>254</sup>, observó que la posibilidad de que existiera tumor residual en la pieza de ampliación, en las pacientes que tenían que ser sometidas a una ampliación de tumorectomía por bordes próximos o afectados, era significativamente mayor en las enfermas con CIS extenso, que en las que el componente CIS no estaba presente (88% versus 48%,  $p=0.002$ ). Además, en las pacientes con cis extenso, el tumor residual encontrado en la pieza de ampliación era de tipo CIS y habitualmente extenso (44% de las pacientes con CIS extenso frente al 2% de las pacientes sin componente CIS). Por contra, en las pacientes que no presentaban un CIS extenso inicial, sólo se encuentra tumor residual en forma de escasos focos de ca infiltrante o in situ.

Este hecho se explica también, por estudios con piezas de mastectomía en los que se demuestra, que las pacientes con CIS extenso, tienen una mayor incidencia de componente intraductal extenso en la vecindad del tumor. En un trabajo de Holland<sup>255</sup>, se estudia la presencia de CIS en piezas de

mastectomía y su correlación radiológica y anatomopatológica. En este trabajo, las pacientes que en las que se objetivó CIS extenso, presentaban un riesgo mucho mayor de tener áreas de CIS residual en el resto de la mama, que las enfermas que no presentaban dicho componente CIS (71% versus 28%;  $p=0.00001$ ). Además, en un 30% de las pacientes que presentaban CIS extenso, el componente *in situ* residual se extendía al menos 2 cm mas allá del borde del tumor primario, mientras que solo en un 2% de las pacientes que no presentaban CIS extenso se encontraban estos hallazgos ( $p<0.0001$ ). Del resultado de estos trabajos, sugieren que las pacientes con lesiones de CIS extenso están asociadas a un componente intraductal, que habitualmente es más extenso que el que se puede apreciar clínicamente en el momento de la cirugía. Por tanto, las pacientes que presentan un componente *in situ* extenso y son sometidas a una resección solo limitada a la zona evidente clínicamente, tienen un riesgo potencial muy alto de presentar una cantidad importante de carcinoma intraductal residual subclínico en la vecindad del tumor. La explicación más razonable, para el hecho de que las enfermas con CIS extenso tengan un mayor índice de recidivas locales, es que ese resto de enfermedad subclínica es tan grande, que el tratamiento con radioterapia no pueda controlar la enfermedad localmente, con unas dosis que sean cosméticamente aceptables. También es posible que esas zonas residuales con carcinoma *in situ*, contengan compartimentos con cierta hipoxia que haga a esas células relativamente radiorresistentes.

En resumen, los tumores con CIS extenso representan un subcategoría de carcinomas infiltrantes, que se presentan con más frecuencia en mujeres jóvenes, y que se caracteriza por una

*mayor incidencia de afectación subclínica intraductal en la vecindad del tumor primario, pudiéndose sospechar la presencia de CIS extenso de forma preoperatoria en base a los hallazgos de la mamografía prequirúrgica. Los tumores con CIS extenso presentan un mayor índice de recidivas locales, cuando sólo se realiza una resección limitada de la tumoración previa al tratamiento con radioterapia, mientras que los CIS negativos presentan unos índices bajos de recidiva local, permitiendo una resección más limitada. Por tanto, la determinación de la presencia de CIS extenso, es un factor importante para determinar la extensión del tratamiento quirúrgico, necesario para realizar un tratamiento conservador.*

*La capacidad para poder reconocer la presencia de carcinoma in situ fuera de la zona extirpada, se ha mejorado mucho por el uso de la mamografía<sup>256</sup>. El componente intraductal de estas lesiones frecuentemente muestra microcalcificaciones, y su presencia y extensión pueden ser claramente identificadas en las mamografías de alta resolución, y con el uso de imágenes ampliadas. El hecho de que actualmente de forma rutinaria, se evalúe el estado de los bordes de resección y se precise que los márgenes de resección se consideren libres de enfermedad tumoral, ha disminuido en parte el riesgo de fracaso local.*

*Coincidiendo con los datos publicados en la literatura y enumerados en este apartado, en nuestra serie, cuando se realiza la regresión logística múltiple, la presencia de carcinoma in situ supone un riesgo aumentado de recidiva local, estando multiplicado por un valor de 0,687.*

### 2.3.5 Screening

*La detección precoz del cáncer de mama, es una estrategia importante para la reducción de la mortalidad por la enfermedad y ha sido el objetivo de los programas de screening de cáncer de mama, desde mediados de la década de los 70. Los métodos utilizados, mas habitualmente, para la detección precoz del cáncer de mama son la mamografía y la exploración física realizada por un profesional sanitario experimentado<sup>257</sup>. Aunque debe aconsejarse la autoexploración de la mama, se ha demostrado que su valor es dudoso en la detección de tumores de mama<sup>258</sup>. La capacidad de la mamografía para permitir la identificación de tumores de mama muy pequeños (< de 1 cm), antes de que puedan detectarse por exploración física no se discute, pero no parece que asegure de forma automática la reducción de la mortalidad<sup>267</sup>. Sin embargo, globalmente parece que el screening mamográfico consigue una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de al menos un 25%<sup>259</sup> y existe un acuerdo general acerca de que en mujeres entre 50 y 69 años, el cribado mamográfico es al mismo tiempo beneficioso y con una buena relación coste-eficacia.*

*La controversia surge, cuando se han analizado los programas de screening en función de grupos de edad específicos, en particular para grupos de pacientes menores de 50 años. Aunque ya existen publicaciones recientes que indican que el screening es eficaz en el grupo de mujeres con edades comprendidas entre los 40-49 años<sup>260 261</sup>. Se han realizado 2 estudios randomizados realizados en el Reino Unido, sobre el efecto del screening en mujeres menores de 50 años para el cáncer*

de mama. En el primero de ellos, el ensayo aleatorio de Edimburgo<sup>262</sup>, se reclutaron mujeres con edades comprendidas entre 45 y 64 años durante el periodo comprendido entre 1978 y 1981 y entre 45 y 49 años desde 1982 a 1985. Después de un seguimiento de 14 años, los resultados señalaban las ventajas de introducir el screening antes de los 50 años. Sin embargo, los investigadores recomendaron la conveniencia de esperar a los resultados de otros estudios en marcha en ese momento, antes de reconsiderar cualquier política sobre screening antes de los 50 años. En el segundo estudio, el Trial of Early Detection of Breast Cancer (TEDBC)<sup>263</sup> del Reino Unido, no aleatorio, que se inició en 1979, se investigó el efecto sobre la mortalidad por cáncer de mama del screening y la educación acerca de la autoexploración de la mama. Los resultados confirmaron los del ensayo de Edimburgo y demostraron un descenso pequeño, pero significativo, de la mortalidad por cáncer de mama asociado a un programa de screening bianual para mujeres entre 45 y 49 años. Los investigadores llegaron a la conclusión, que el screening en las mujeres entre los 45 y 49 años, es por lo menos tan eficaz, como en las mujeres de más de 50 años. Sin embargo, a pesar de estos resultados prometedores, son necesarios nuevos y numerosos estudios comparativos, antes de llegar a cualquier conclusión firme, en relación con las ventajas reales del screening en mujeres más jóvenes.

Algunos países del mundo occidental industrializado, han adoptado actualmente programas nacionales de screening<sup>257</sup> (Reino Unido, Canadá Suecia, Finlandia, Países Bajos), para mujeres de determinados grupos de edad (generalmente entre los 50 y 69 años de edad). Inmediatamente después de la introducción

del programa de screening en el Reino Unido en 1988, se observó una mayor incidencia de cáncer de mama en el grupo de edad sometido al cribado pero no en otros grupos de edad<sup>264</sup>. Se observó también, un descenso importante de la mortalidad en el grupo de edad explorado, pero no en otros grupos de edad<sup>264</sup>. Se registró también, un descenso importante de la mortalidad en este grupo de edad, tres años después de comenzado el cribado, aunque es poco probable, que este hecho se deba al programa de cribado en sí. Se cree, que la opción generalizada de tratamiento sistémico adyuvante, como el tamoxifeno, ha tenido una influencia importante sobre la tasa de mortalidad en las mujeres de 55 a 69 años con cáncer de mama<sup>264</sup>.

No se pueden ignorar las ventajas de una reducción global del 25% en la mortalidad del cáncer de mama, obtenido por el screening; sin embargo estas ventajas deberán ser valoradas frente al posible riesgo de cáncer inducido por las radiaciones ionizantes<sup>265</sup>. Dos publicaciones que valoran las ventajas frente a los riesgos de la mamografía, han confirmado que el riesgo de la radiación no es una razón válida para no recomendar el screening. En efecto, nuevos estudios han demostrado que para una mujer que comienza el screening a los 50 años y lo continua hasta los 75 las ventajas superan en casi 100 veces al riesgo de irradiación<sup>266</sup><sup>267</sup>. El tratamiento quirúrgico de tumores pequeños invasivos (generalmente de menos de 1 cm de diámetro), detectados sólo por screening mamográfico, generalmente tienen éxito y en muchos casos evitan la necesidad posterior de tratamiento sistémico<sup>268</sup>.

*Por otra parte, los programas nacionales de screening tienen importante repercusión económica, tanto por el coste que esto supone, como las implicaciones económicas que supone la prevención del cáncer de mama. Por ello, son continuos los intentos por aumentar la importancia del screening, con el fin de obtener una relación satisfactoria entre coste y beneficio en términos económicos de salud. Son necesarios nuevos estudios para determinar la forma óptima de detección precoz y la frecuencia del screening en los distintos grupos de edad<sup>257</sup>.*

*Revisada la literatura, no se encuentran referencias al hecho de que las pacientes diagnosticadas mediante mamografía de screening, actúe como factor protector disminuyendo el riesgo de fracaso local. Aunque nuestra serie es un estudio retrospectivo y el número de pacientes no es tan grande como en los estudios randomizados, el dato es estadísticamente significativo, y tiene influencia a la hora de valorar el fracaso local y puede ser un dato muy significativo para continuar investigando.*

## 2.4 factores que influyen en el fracaso a distancia

### 2.4.1 Grado de diferenciación.

*El grado histológico se incluye en los informes de forma estandar de los servicios de anatomía patológica y muchos investigadores han demostrado su papel como factor predictivo importante en la evolución del cáncer de mama. Las primeras dificultades surgen por la pobre reproductibilidad de los resultados en cuanto al grado histológico en diferentes instituciones, y la falta de acuerdo entre ellos. Algunos sistemas de clasificación incluyen el grado nuclear, mientras que otros combinan el grado nuclear con las diferentes características arquitecturales del tumor. Estos estudios muestran reiteradamente un aumento de incidencia de metástasis a distancia y una pobre supervivencia global en pacientes con tumores de alto grado (pobrementemente diferenciado), independiente del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar<sup>269</sup><sup>270</sup> <sup>271</sup>. De hecho, el grado tumoral ha demostrado tener valor pronóstico incluso en tumores de 1 cm o más pequeños.*

*En nuestra serie, el grado de diferenciación es un factor pronóstico importante tanto en el análisis univariante, como en el análisis de regresión logística múltiple, siendo los tumores bien diferenciados un factor protector para el riesgo de diseminación a distancia*

*Las recomendaciones según el consenso de 1999 de los patólogos americanos son las siguientes<sup>272</sup>*

1.- *En todos los carcinomas invasivos de mama se debe evaluar el grado de diferenciación salvo en los carcinomas medulares, los cuales tienen un pronóstico a largo plazo mejor independientemente de su grado de diferenciación.*

2.- *El sistema utilizado para valorar el grado de diferenciación debe ser especificado en el informe de anatomía patológica, recomendando el sistema de Elston – Ellis con las modificaciones del sistema de Scarff - Bloom – Richardson.*

3.- *Algunos estudios han sugerido que cuando las muestras histológicas son muy pequeñas (muestras obtenidas de punciones con aguja fina) puede ocurrir que se infraclasifique el grado de diferenciación, por lo que se recomienda que el análisis del grado de diferenciación se realice en una muestra lo suficientemente grande de tejido.*

#### 2.4.2 Afectación de márgenes

*Ya ha sido descrito en la literatura que las pacientes sometidas a un tratamiento conservador y que posteriormente desarrollan un fracaso local, tienen asociado un mayor riesgo de diseminación a distancia<sup>273</sup>. La relación entre el control local y el fracaso a distancia se ha señalado en múltiples artículos<sup>274 275 276</sup>. La explicación para este hecho varía según los autores, desde que las pacientes con fracaso local presentan una mayor enfermedad de características más agresivas, a los autores que defienden como causa la propia variabilidad de la enfermedad.*

*En un trabajo publicado por Cowen, en un intento de aclarar la influencia de la afectación de los márgenes en el fracaso a nivel local y a distancia, analiza de un total de 152 pacientes a las que se realizó tratamiento quirúrgico conservador y presentaban márgenes quirúrgicos afectos. Todas las pacientes fueron tratadas con radioterapia (50 Gy al volumen mamario mas una sobreimpresión de 20 Gy al lecho tumoral), no recibieron tratamiento quimioterápico y la afectación ganglionar era negativa. Los resultados a 5 años fueron de 20% de recidivas locales y un 15% de metástasis a distancia, confirmando que la presencia de márgenes afectos conlleva una mayor incidencia de recidiva local y de metástasis a distancia que las pacientes que presentan márgenes libres de enfermedad. En el análisis multivariante el fracaso local no es un factor pronóstico para la recidiva a distancia, pero los propios autores recomiendan una interpretación de este dato, pues*

*1. - La probabilidad de metástasis a 10 años en el grupo de pacientes con márgenes afectos es del 27% frente al 16% del grupo que presentan márgenes libres<sup>(273)</sup>*

*2. - El tiempo medio de aparición de metástasis en el grupo de pacientes que no presentan recidiva local es de 28.5 meses, frente a 56,6 meses en el grupo de pacientes en que previamente han presentado recidiva local. Esto sugiere, que el potencial metastásico se desarrolla después del fracaso local. En este grupo, desde que aparece la recidiva local, transcurren 33 meses hasta la aparición de metástasis.*

3.- *Estos argumentos se refuerzan desde el momento en que el riesgo de fracaso a distancia y el tiempo medio de aparición de la metástasis, se mantiene tanto para las pacientes en que la recidiva local es temprana como tardía*

*Los resultados de nuestra serie confirman los publicados en la literatura, en cuanto a que las pacientes que presentan márgenes afectos, tienen un mayor riesgo de fracaso a distancia, frente a las pacientes que presentan márgenes libres.*

#### 2.4.3 Afectación ganglionar

*Los ganglios axilares son la zona de mayor drenaje linfático de la mama, y en ella drenan todos los cuadrantes. Los ganglios axilares reciben aproximadamente el 85% del drenaje linfático, y el 15% restante drena en la cadena mamaria interna<sup>277</sup>. El riesgo de afectación axilar está directamente relacionado con el tamaño del tumor primario, como ya ha sido demostrado por distintos trabajos<sup>278</sup>.*

*El problema de si el tamaño tumoral y la afectación ganglionar son factores pronósticos independientes en la supervivencia global, ha sido descrito en distintas publicaciones<sup>279</sup>. Los resultados demuestran que ambos factores pronósticos son independientes; cuando aumenta el tamaño tumoral y se mantiene constante la afectación axilar, la supervivencia disminuye. Así mismo, cuando el tamaño tumoral se mantiene constante y la*

*afectación ganglionar va aumentando progresivamente, la supervivencia global también disminuye. De hecho, en cada subgrupo de afectación ganglionar, la mortalidad por tumor es directamente proporcional al tamaño tumoral. La única excepción es para los tumores menores de 2 cm y con 4 o más ganglios afectados.*

*Estos resultados, también se mantienen en otros trabajos, que presentan un seguimiento mas largo. Así en la serie de Adair<sup>280</sup> la supervivencia relativa para los pacientes con ganglios negativos, es de un 61% cuando el tamaño del tumor es de 2 cm o menor y del 56% para tumores entre 2 y 5 cm, y del 50% para tumores mayores de 5 cm. En las pacientes que presentaban afectación axilar del nivel I, la supervivencia relativa a 30 años es de un 40 % cuando el tumor mide menos de 2 cm, del 31% para tumores entre 2 y 5 cm y del 14% para tumores mayores de 5 cm.*

*El estudio realizado en el Gustave Roussy<sup>281</sup> sobre 2.408 pacientes obtiene resultados similares, concluyendo que ha medida que se incrementa el tamaño tumoral, aumenta tanto el riesgo de afectación axilar como el número de ganglios positivos. Entre todos los subgrupos de pacientes, también se observó una correlación directa entre la afectación axilar y el riesgo de metástasis a distancia. Sin embargo, los tumores pequeños tienen un mayor riesgo de afectación axilar, que de presentar metástasis a distancia.*

*Por tanto, para cualquier grupo de pacientes, el pronóstico se determina mejor usando simultaneamente las*

*variables de tamaño tumoral y afectación axilar, en lugar de utilizar cualquiera de ellas de forma independiente. Todos estos datos demuestran que tanto el tamaño tumoral, como el número de ganglios axilares afectos, son útiles en el pronóstico a largo plazo en el cáncer de mama y que un porcentaje significativo de pacientes con afectación axilar, tienen supervivencias prolongadas sin evidencia de metástasis a distancia.*

*Aproximadamente un 20 – 30% de las pacientes con ganglios negativos, desarrollan metástasis en los 10 primeros años del diagnóstico. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes en la evolución de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, pues sugiere que las metástasis pueden viajar directamente desde el tumor primario en la mama, a localizaciones a distancia a través de la corriente sanguínea, sin afectar inicialmente los ganglios linfáticos. Otra explicación a este hecho, es que los ganglios negativos estén realmente afectados por metástasis, pero que estas sean indetectables.*

*En nuestra serie la afectación axilar es un factor de riesgo para la diseminación a distancia, a pesar de las dificultades que se puedan presentar a la hora de realizar un vaciamiento axilar correcto y que no en todas las pacientes se hayan realizado múltiples cortes de cada adenopatía. En nuestra serie el número medio de ganglios aislados fue de 13 (con un rango de 1 a 37 ganglios aislados) y solo el 35% de la muestra presentaba afectación axilar.*

*Es conocido que se pueden perder ganglios axilares en el espécimen de la disección axilar, a menos que se sea muy meticuloso en su búsqueda, y también es posible desestimar metástasis microscópicas en los ganglios axilares, a menos que se hagan varias secciones del ganglio. En USA, en los métodos de rutina de detección de los ganglios axilares, se incluye solo un número limitado de secciones por ganglio (típicamente una por ganglio). En 1984 Saphir<sup>282</sup> publicó los resultados en 30 pacientes diagnosticadas como ganglios negativos, en las cuales, cuando se realizaban secciones seriadas de los ganglios axilares, se descubrían metástasis en el 33% de las pacientes. Aun así, esta técnica no identifica necesariamente aquellas pacientes con ganglios negativos que van a tener una recurrencia. En un estudio histórico de Pickren<sup>283</sup> sobre 51 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con ganglios negativos con cortes convencionales, cuando se realizaron secciones seriadas, 11 pacientes (22%) fueron diagnosticadas como ganglios positivos. La supervivencia de estas pacientes a 5 años fue del 91%. Esta supervivencia fue la misma que la de las pacientes sin metástasis ocultas en las secciones seriadas. Ambas series presentan una supervivencia mejor que las pacientes con afectación axilar positiva en los cortes convencionales, que es del 53% a 5 años.*

*Un estudio más reciente, realizado sobre 1.680 pacientes diagnosticadas de cáncer mama con ganglios negativos en las secciones de rutina, tras realizar secciones seriadas de los ganglios, revelaron micrometastasis ocultas (definidas con una medida de 2 mm o menos) en 120 casos (7%) y macrometastasis en 216 casos (13%)<sup>284</sup>. Con un seguimiento medio de 7 años, las pacientes con micro o macro metástasis tienen una supervivencia*

*libre de enfermedad y una supervivencia global peor, que aquellas con ganglios axilares negativos, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando se realiza el análisis multivariable, solo la presencia de macrometastasis presenta un pronóstico peor, siendo este estadísticamente significativo. Resultados similares han sido obtenidos en el estudio del International Breast Cancer Study Group (Ludwig)<sup>285</sup>*

*Estos resultados indican:*

*A). - Cuando se realizan secciones seriadas de los ganglios, del 10 al 20% de los pacientes diagnosticados como ganglios negativos, pasan a tener afectación axilar positiva.*

*B). - Este subgrupo de pacientes tiene un relativo peor pronóstico, que las pacientes con ganglios negativos.*

*C). - Incluso en pacientes con ganglios negativos, el riesgo a 10 años de presentar recurrencia de la enfermedad es de un 10 - 20%.*

*Las recomendaciones del consenso de anatomopatólogos americanos para la valoración de la afectación ganglionar son las siguientes:*

*1.- Todos los ganglios que macroscopicamente no impresionan de infiltración tumoral deben ser remitidos para estudio*

*histológico. Los ganglios de pequeño tamaño deben ser remitidos de forma intacta, pero los ganglios de gran tamaño deberán ser seccionados para una correcta fijación y estudio histológico.*

*2. - En el informe de anatomía patológica, debe recogerse de forma clara el número de ganglios aislados, el número de ganglios afectados y la dimensión máxima del foco metastásico en el ganglio.*

*3. - Cuando se realiza un vaciamiento axilar, solo es preciso realizar una única sección microscópica (un solo corte) de cada ganglio.*

*4.- La presencia de una afectación extranodal, independientemente de su extensión, debe ser incluida en el informe de anatomía patológica, aunque se necesitan más estudios para determinar la significación clínica de la afectación microscópica de la capsula.*

*5. - Cualquier afectación ganglionar que mida menos de 2mm debe ser clasificada como micrometástasis.*

### 2.4.2 tamaño tumoral

*El tamaño tumoral es uno de los factores predictivos más importantes en el cáncer de mama<sup>286</sup>. La frecuencia de afectación de ganglios axilares en pacientes con tumores menores de 1 cm es de un 10 a un 20%, y las pacientes que presentan tumores menores de 1 cm y sin afectación ganglionar tienen, como se ha comentado previamente, una supervivencia libre de enfermedad a 10 años del 90%<sup>287</sup>. Un análisis preciso del tamaño tumoral es fundamental para el estadiaje correcto de las pacientes, y esto es particularmente importante desde el uso de las mamografías de screening, que ha dado como resultado un incremento del diagnóstico de pacientes con tumores menores de 2 cm de diámetro.*

*En nuestra serie el tamaño tumoral en si, es un factor de riesgo para la diseminación a distancia, pero además dicho riesgo se ve incrementado en función de dicho tamaño tumoral. Así el riesgo está aumentado en un factor de 0,820 para los tumores entre 1 y 2 cm, y en un factor de 1,238 para los tumores mayores de 2 cm.*

*En el subgrupo de pacientes con ganglios negativos, como ya se ha comentado previamente, el tamaño tumoral es el factor pronóstico más potente para analizar la recidiva local. Varios estudios analizan la relación entre el tamaño tumoral y la evolución final de la enfermedad<sup>288 289</sup>. El riesgo de recidiva de la enfermedad, generalmente se ve incrementado a medida que el tamaño tumoral aumenta. Aunque algunos estudios han objetivado que los tumores*

*extremadamente grandes, tienden a tener mejor evolución que los tumores de tamaño intermedio<sup>280</sup>. Los investigadores tratan de justificar este hecho, explicando que si estos tumores han alcanzado un tamaño tan grande sin producir metastásis ni afectación axilar, es por que tienen una capacidad de diseminación metastasica pequeña. Aun así, los datos recogidos por la Universidad de San Antonio, sugieren un plató en el riesgo de recurrencia para los tumores de 3 a 6 cm de diámetro, con una significativa reducción de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglios negativos y tumores mayores de 6 cm*

## **6.- CONCLUSIONES**

## VI CONCLUSIONES

1. - Los resultados obtenidos en esta serie son comparables al de otras series publicadas en la literatura con un largo seguimiento, a la vez que se encuentran dentro de los que tienen mejores resultados.

2. - La supervivencia libre de enfermedad en el tratamiento conservador del cáncer de mama, se ve influida por la edad menor de 35 años, la afectación ganglionar, y el estadio patológico.

3. - La supervivencia global en el tratamiento conservador del cáncer de mama se ve influida por el estadio patológico, la afectación ganglionar, y la edad < de 50 años.

4. - El fracaso local en el tratamiento conservador del cáncer de mama se ve influido negativamente por los bordes afectos y el grado histológico indiferenciado. Actúan como factores protectores la edad mayor de 50 años y la administración de tratamiento hormonal.

5. - El fracaso metastásico en el tratamiento conservador del cáncer de mama se ve influido negativamente por los bordes afectos, los ganglios afectos, el tamaño patológico y el grado histológico indiferenciado. Como factor protector actúa el tratamiento hormonal.

6. - La supervivencia después del fracaso local es superior y estadísticamente significativa, a la supervivencia después del fracaso a distancia.

## **7.- ABREVIATURAS**

**VII GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

AC: Adriamicina ciclofosfamida

CIE: Cuadrante infero-externo

CII: Cuadrante infero-interno

CIS: Carcinoma in situ

CMF: Ciclofosfamida .metrotexate . 5-fluorouracilo

CSE: Cuadrante supero externo

CSI: Cuadrante supero-interno

DCIS: Carcinoma ductal in situ

EORTC: Grupo Europeo de Radioterapia

IBCSG: grupo internacional de estudio del cáncer de mama

NSABP: grupo europeo de adyuvancia para el cancer de mama y colon

RTOG: grupo oncológico de radioterapia

## **8.- BIBLIOGRAFIA**

---

**BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Greenlee RT Murray T Bolden S. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50-7
- <sup>2</sup> National Center for health statistics. SEER Cancer statistics review 1973-1995. Bethesda MD: US National Cancer Institute 1998
- <sup>3</sup> Boyd N. Breast Cancer. *Manual of Clinical Oncology. Sixth Edition* 1994. Pages 348-368
- <sup>4</sup> Libro Blanco de la Oncología. 3 edición. 2002
- <sup>5</sup> Billmoria M Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *Cancer J Clinic* 1995;45:263-78.
- <sup>6</sup> NIH consensus conference; treatment of early stage of breast cancer. *JAMA*. an 16, 1991;265:3 391-397
- <sup>7</sup> Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al eds. *Cancer Incidence in five continents.*, vol. 6. IARC scientific publ no. 120. Lyon. IARC. 1992
- <sup>8</sup> Miller BA, Ries LAG Hankey BF et al eds. *SEER Cancer Statistics Review 1973-1990*: NIH publ no. 93-2789. Bethesda, USDHHS National Cancer Institute. 1993.
- <sup>9</sup> Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al; *Cancer statistics 2000*. *Ca-A Cancer journal for clinicians* 50 (1): 7-33, 2000
- <sup>10</sup> Aoki K, Kurihara M Hayakawa N et al eds. *Death rates for malignant neoplasms for selected sites by sex and five-year age group in 33 countries, 1953-57 to 1983-87*. Nagoya, University of Nagoya. 1992.
- <sup>11</sup> Boring CC, Squires TS, Tong T et al. *Cancer Statistics. 1994*. *CA Cancer J Clin* 1994; 44:7
- <sup>12</sup> De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 6<sup>th</sup> edition. Lipincott

- 
- <sup>13</sup> INE. Movimiento Natural de la Población Española: Defunciones según la causa de muerte 1990. Madrid. INE. 1993.
- <sup>14</sup> Jacobean BK, Luanda E. Level of education, use of oral contraceptives, and reproductive factors; the Tromps Study. *Int. J Epidemiol* 1990; 19: 967.
- <sup>15</sup> Brinton , LA Hoover Fraumeni JF: Reproductive factors in the etiology of breast cancer. *BR J Cancer* 1983; 47: 757-762.
- <sup>16</sup> Janerich DT, Hoff MB. Evidence for crossover in breast cancer risk factors. *Am J epidemiol* 1982 ; 116: 737
- <sup>17</sup> Fraumeni JF Jr, Lloyd JW, Smith EM et al. Cancer mortality among nuns; role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst.* 1969;42-455
- <sup>18</sup> Claus EB Risch NJ Thompson WD. Age at onset as an indicator of a familiar risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 961
- <sup>19</sup> Friedman LS Lynch DE King MC. Two independent polymorphisms at the 17 beta- hydroxysteroid dehydrogenase (EDH17B) gene (17 a 21). *Hum Mol Genet* 1993; 2: 821.
- <sup>20</sup> Novack R. Breast cancer gene offers surprises. *Science* 1994 ; 265 :1796-1799.
- <sup>21</sup> Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-on-set familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990 ;250 :1684-1689.
- <sup>23</sup> Smith SA, Easton DF, Evans DRG Ponder BAJ. Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve the wild-type chromosome. *Nat Genet* 1992 ; 2 :128-131.
- <sup>24</sup> Chen L. Heterogeneity for allelic loss in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992 ; 84 :506-509.
- <sup>25</sup> Beaudet AL, Tsui L-C. A suggested nomenclature for designating mutations. *Hum Mutat* 1993 ; 2 :245-248.

- <sup>26</sup> Marquis ST, Rajan JV, Wynshaw-Boris A et al. The developmental pattern of BRCA 1 expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. *Nat Genet* 1995 ;11 :17-26.
- <sup>27</sup> Collins FS. BRCA1-Lots of mutations, lots of dilemmas. *New Engl J Med* 1996 ;334 :186-188.
- <sup>28</sup> Simard J, Tonin P, Durocher F et al. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nat Genet* 1994 ; 8 :392-398.
- <sup>29</sup> Roberts L. Zeoring in on a breast cancer susceptibility gene. *Science* 1993 ; 259 :622-625.
- <sup>30</sup> Ford D, Easton DF, Ishop DT, Narod SA, Goldgar DA and the Breast Cancer Linkage Consortium. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994 ; 343 :692-695.
- <sup>31</sup> Arason A, Barkardottir Rb, Egilsson V. Linkage analysis of chromosome 17q markers and breast-ovarian cancer in Iceland families, and possible relationship to prostatic cancer. *Am J Hum Genet* 1993; 52:711-717.
- <sup>32</sup> Eby N, Chang-Claude J, Bishop DT. Familial risk and genetic susceptibility for breast cancer. *Cancer Causes Control* 1994 ; 5 :458-470.
- <sup>33</sup> Langton AA, Malone KE, Thompson JD, Daling JR, Ostrander EA. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *New Engl J Med* 1996 ; 334 :137-142.
- <sup>34</sup> Fitzgerald MG, MacDonald DJ, Auer M et al. Germline BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer. *New Engl J Med* 1996, 334 :143-149.
- <sup>35</sup> Porter DE, Cohen BB, Wallace MR et al. Breast cancer incidence, penetrance and survival in probable carriers of BRCA1 gene mutation in families linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Br J Surg* 1994 ; 81 :1512-1515.
- <sup>36</sup> Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 ;266 :66-71.

- <sup>37</sup> Merajver SD, Pham TM, Caduff RF et al. Somatic mutations in the BRCA1 gene in sporadic ovarian tumours. *Nat Genet* 1995 ; 9 :439-443.
- <sup>38</sup> Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. *JAMA* 1995; 273 :535-541.
- <sup>39</sup> Castilla LH, Couch FJ, Erdos MR et al. Mutations in the BRCA1 gene in families with early onset breast and ovarian cancer *Nat Genet* 1994 ; 8 :387-391.
- <sup>40</sup> Cropp CS, Nevanlinna HA, Pylhonen S et al. Evidence for involvement of BRCA1 in sporadic breast carcinomas. *Cancer Res* 1994 ; 54 :2548-2551.
- <sup>41</sup> Gayther SA, Warren W, Mazoyer S et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995 ; 11 :428-433.
- <sup>42</sup> Tonin P. BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish women. *Am J Hum Genet* 1995 ; 57 :189-195.
- <sup>43</sup> Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995 ; 11 :198-200.
- <sup>44</sup> Knudson AG. Mutations and cancer: a statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971; 68 : 820-823.
- <sup>45</sup> Theile M, Hartmann S, Scherthan H et al. Suppression of tumorigenicity of breast cancer cells by transfer of human chromosome 17 does not require transferred BRCA1 and p53 genes. *Oncogene* 1995; 10 : 439-447.
- <sup>46</sup> Jensen RA, Thompson ME, Jetton TL et al. BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin. *Nat Genet*. 1996; 12 : 303-308.
- <sup>47</sup> Chen Y, Chen Ch-F, Riley DJ et al. Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer. *Science* 1995; 270 :789-791

- <sup>48</sup> Scully R, Ganesan S, Brown M et al. Location of BRCA1 in human breast and ovarian cancer cells. *Science* 1996, 272 : 123-125.
- <sup>49</sup> Bonilla F, Provencio M, Cubedo R. BRCA 1 y BRCA2 : genes de susceptibilidad para el cancer de mama y ovario. *Oncologia* ; 1996 :19(9) :361-367.
- <sup>50</sup> Gudas JM, Nguyen H, Li T, Cowan KH. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1995 ; 55 :4561-4565.
- <sup>51</sup> T'Ang A, Varley JM, Chakraborty S, Murphree AL, Fung YKT. Structural rearrangement of the retinoblastoma gene in human breast carcinoma. *Science* 1988 ; 242 :263-266.
- <sup>52</sup> Black DM, Solomon E. The search for the familial breast/ovarian cancer gene. *Trends Genet* 1993 ; 9 :22-26.
- <sup>53</sup> Schutte M, da Costa LT, Hahn SA et al. Identificacion by representational difference analysis of a homozygous deletion in pancreatic carcinoma that lies with the BRCA2 region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5950-5954.
- <sup>54</sup> Collins N, McManus R, Wooster R et al. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the BRCA2 gene on chromosoma 13q12-13. *Oncogene* 1995; 10: 1673-1675.
- <sup>55</sup> Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2 to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
- <sup>56</sup> Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-792.
- <sup>57</sup> Tavtigian SV, Simard J, Rommens J et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 1996; 12: 333-337.
- <sup>58</sup> Gudmundsson J, Johannesdottir G, Berthorsson JT et al. Different tumor types from BRCA2 carriers show wild-type chromosome deletions on 13q12-13. *Cancer Res* 1995; 55: 4830-4832.

- <sup>59</sup> Lerman C, Lustbader E, Rimer B et al. Effects of individualized breast cancer risk counseling: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 286-292.
- <sup>60</sup> Macmahon B, Cole P Lin TM et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970; 43- 209
- <sup>61</sup> Parazzini F, La Vecchia C, Negri E. Spontaneous and induced abortions and risk of breast cancer. *Int. J Cancer* 1991; 48 : 816.
- <sup>62</sup> Yuam JM Yu MC Ross RK et al . Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai. *Cancer Res.* 1988; 48: 1949.
- <sup>63</sup> Lambe M, Hsieh C-C, Trichopoulos D et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl. J Med.* 1994; 331:5
- <sup>64</sup> Byers T Graham S, Rzepka T et al. Lactation and breast cancer: Evidence for negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 209.
- <sup>65</sup> Newcomb PA Storer BE Longnecker MP et al. Lactation and reduce risk of premenopausal breast cancer. *N Engl. J Med.* 1994; 330 :81.
- <sup>66</sup> Brinton LA, Schairer CS, Hoover RN et al. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Inves* 1988; 6: 245.
- <sup>67</sup> Cancer . Principles and Practice of Oncology, 4<sup>th</sup> Edition. De Vita, VT Hellman S. Rosemberg S.A. J.B. Lipincott Company. Philadelphia. 1993. Harris J.R; Morrow M Bonnadona G. Cancer of the breast, Cap 40, 1264-1332.
- <sup>68</sup> Henderson BE Pike MC Casagrande JT breast cancer and the oestrogen window hypothesis (letter). *Lancet* 1981; 2: 363.
- <sup>69</sup> Henderson BE Gerkins VR Rosario I et al . Elevated serum levels of estrogen and prolactin in daughters of patients with breast cancer. *N Engl. J Med.* 1975; 293: 790.
- <sup>70</sup> Trichopoulos D, MacMahon B Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1972; 48: 605

- 
- <sup>71</sup> Malone K Daling J Weiss N. Oral contraceptives and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993; 15: 80.
- <sup>72</sup> Brinton L Hoover R Seklo M et al. Oral contraceptives and breast cancer. *Int J Epidemiol* 1982;; 11: 3136.
- <sup>73</sup> Lipnick T Buring J Henedeus C et al .Oral contraceptives and breast cancer: a prospective cohort study . *JAMA* 1986; 255:58.
- <sup>74</sup> Vessey M, McPherson K, Villard-Mackintosh L et al. Oral contraceptives and breast cancer; latest findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1989; 59: 613.G et al.
- <sup>75</sup> Paul C Skegg D Spears G et al. Oral contraceptives and breast cancer; a national study. *Br Med. J* 1986; 293: 723
- <sup>76</sup> UK National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. *Lancet* 1989; 1: 973.
- <sup>77</sup> Marchbank P, McDonals J, Wilson H et col. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* Vol 346, no 26. Jul 27 2002; 2025-2032
- <sup>78</sup> Hoover R Gray L Coles P et al. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl. J Med.* 1976; 295: 401.
- <sup>79</sup> Pike M Berstein L Spicer D: Exogenous hormones and breast cancer risk. In; Neiderhuber J de. *Current therapy in oncology.* St Louis, BC decker,1993.
- <sup>80</sup> Steimberg K Thacker S Smith S et al A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985.
- <sup>81</sup> Sillero Arenas M Delgado Rodriguez M Rodriguez Canteras et al. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of breast cancer; a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286.
- <sup>82</sup> Persson I, Yuen J ,Bergkvist L et al . Combined oestrogen-progestogen replacement and breast cancer risk (letter). *Lancet* 1992; 340:1044

- 
- <sup>83</sup> Bergkvist L, Adami H, Persson I. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl. J Med.* 1989; 321: 293.
- <sup>84</sup> Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Int. Med.* 1981; 95: 28
- <sup>85</sup> Henderson BE Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 75.
- <sup>86</sup> Frisch R Gotz-Welbergen A McArthur J et al. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age at onset of training. *JAMA* 1981; 246: 1559.
- <sup>87</sup> Berstein L Henderson BE Hanisch R et al. Physical exercise activity reduced the risk of breast cancer in young women. *J Nat Cancer Inst.* 1994; 86: 1403.
- <sup>88</sup> Berstein JL, Thompson WD, Risch N et al. The genetic epidemiology of second primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 937
- <sup>89</sup> Boice JD Jr, Storm HH, Curtis RE. Multiple primary cancers in Connecticut and Denmark. National Cancer Institute. Monograph no.68: NIH publ no.85-2714. Bethesda. National Cancer Institute. 1985
- <sup>90</sup> John EM Kelsey J . Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:157.
- <sup>91</sup> Miller AB Howe GR Sherman GJ. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated from tuberculosis. *N Engl. J Med.* 1989; 321:1285-1289.
- <sup>92</sup> Evans JS, Wemberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukaemia. *N Engl. J Med.* 1986; 315: 810.
- <sup>93</sup> Perez CA, Garcia DM, Kuske RR et al: Breast: stage T1 and T2 tumours. In Perez Carlos A; Brady LW: Principles and Practice of Radiation Oncology: 887- 947. 2<sup>nd</sup> Edition. JB Lippincott Company. Philadelphia. 1992.

- <sup>94</sup> Kallioniemi O, Oksa H Aaran R et al. Serum Ca 15.3 assay in the diagnosis and follow up of breast cancer. *Br J Cancer* 1988;58:213
- <sup>95</sup> Morrow M, Schmidt R, Hassett C, Patients selection for breast conservation therapy with magnification mamography. *Surgery* 1995;118:621.
- <sup>96</sup> Harms S, Flamig D, Hesley K et al. MR imaging of the breast with rotatin delivering of excitation of resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1995; 196:115.
- <sup>97</sup> Orel S, Schnal M ,Powell C et al. Staging of suspected breast cancer; effect of MR imaging adn MR- guide biopsy. *Radiology* 1995;196:115.
- <sup>98</sup> Khanusur T, Haick A ,Patel B. Evaluation of bone scan as screening work up in primary and loco-regional recurrence of breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 1987.; 10: 167.
- <sup>99</sup> American Joint Committee on Cancer. Manual of staging of cancer. In : Beahrs O, Hensen D, Hutter R et al. , eds. Manual for staging of cancer. Philadelphia. Lippincott 1992: 149
- <sup>100</sup> McDivitt R, Stewart F, Berg J. Tumors of the breast. In Atlas of tumor pathology. Bethesda,M.D: Armed Forced of Institute of Pathology.1967
- <sup>101</sup> World Health Organization. Histologic typing of breast tumor. *Tumori* 1982; 68. 181.
- <sup>102</sup> Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.W., Meyers M.H. (eds.): Manual of Staging of Cancer, 3rd edition. Philadelphia, J.B.Lippincott, 1988.
- <sup>103</sup> Solin L.J. Fowble B.L. Yeh 1. et al.: Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast conserving surgery and definitive irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992. 23: 961-968.
- <sup>104</sup> Silverstein M.J. Rosser R.J. Gierson E.D. Axillary lymph node dissection for intraductal carcinoma. Is it indicated ?. *Cancer* 1987. 59: 1819-1824.

- <sup>105</sup> Holland R. Hendriks J.C.L.: Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: Mammographic-pathologic correlation. *Semin. Diagn. Pathol* 11: 181-192.
- <sup>106</sup> Faverly D.R.G. Burgers L. Bult P Holland R; Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: Clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994. 11:193.
- <sup>107</sup> Fisher E. Kenny J. Sass R. et al. Medullary cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res. Treat.*1990.16; 215-229.
- <sup>108</sup> Simpson J.F. Page D.L. Prognostic value of histopathology in the breast. *Sem. Oncol.* 1992; 19(3): 254- 262.
- <sup>109</sup>Rosen P.P. Fracchia A.A.; Urban J.A: Schottenfeld D. Robbins G.F. "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 1975; 35: 739-747.
- <sup>110</sup> Eberlein TJ, Connolly JL, Schnitt SJ. et al .Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy: the influence of tumor size. *Arch Surg* 1990 125: 771- 777.
- <sup>111</sup> Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, et al. Breast conservation in the treatment of early breast cancer *Cancer.* 1984. 53: 349- 355.
- <sup>112</sup> Harris JR, Recht A, Amalric R et al. Time course and prognosis of local recurrence following primary irradiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 1984. 2: 37 -41.
- <sup>113</sup> Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl. J Med.* 1981. 305: 6 -11.
- <sup>114</sup> Bonadonna G Valgussa P, Zucalli R et al. Feasibility of adjuvant chemotherapy plus radiotherapy in operable breast cancer. In: Harris JR. Hellman S. Silen W (eds) 1983 *Conservative management of breast cancer.* Lippincott, Philadelphia, pp 321- 328

- <sup>115</sup> Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer N Engl. J Med. 1985 312: 665-673
- <sup>116</sup> Sarrazin D, Le M, Rouesse J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimetres or less: the experience of the Institute Goustaue-Roussi. Cancer 1984, 53: 1209- 1213.
- <sup>117</sup> Findlay P, lippman M, Danforth D et al . A randomized trial comparing mastectomy to radiotherapy in the treatment of stage I-II breast cancer: a preliminary report. Proc Am Soc. Clin Oncol. 1985 4:C 230.
- <sup>118</sup> Blichert- Toft M, Andersen JA, Andersen KW et al. A Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma. Acta Oncol 1988, 27: 671- 677.
- <sup>119</sup> Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR. A bioestatistical study of locally recurrent breast carcinoma. Surg. Gynecol. Obste, 1966 122:529-540
- <sup>120</sup> Valagussa P. Bonadonna G, Veronesi U, Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: analysis of 716 consecutive patients. Cancer 1985, 56: 1269-1273.
- <sup>121</sup> Bedwinek JM, Fineberg B, Lee J et al. Analysis of failure following local treatment of isolated locoregional recurrence breast cancer. Int. J Radiat Oncol Biol Phys 1981, 7: 581 - 585
- <sup>122</sup> Toonkel LM ,Fix I-, Jacobson LH et al, The significance of local recurrence of carcinoma of the breast . Int. J Radiat Oncol Biol Phys.1983, 9: 33- 39.
- <sup>123</sup> Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC et al . The results of radiation therapy for locally recurrent breast carcinoma after mastectomy. Cancer 1986 58: 1214-1218
- <sup>124</sup> Recht A Silen W Schnitt SJ et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. Int. J Radiat Oncol Biol Phys. 1988. 15; 255-261.

- <sup>125</sup>Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ et al. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer: results, controversies, and unsolved problems. *Semin Oncol* 1986. 13: 434 - 449.
- <sup>126</sup>Van Limbergen E, van der Bogaert W, van der Schueren E et al. Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer: analysis of patient treatment parameters and local control. *Radiother Oncol* 1987, 8: 1-9.
- <sup>127</sup>Fisher ER, Sass R Fisher B et al. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project.( Protocol 6) II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986, 57:1717-1724
- <sup>128</sup>Schmidt\_ulrich R, Wazer DE Tercilla O et al. Tumor margin assessment as a guide to optimal conservative surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, 17: 733-738
- <sup>129</sup>Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ et al. Clinical –Pathologic study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. *J. Clin. Oncol* 2: 37-41. 1983
- <sup>130</sup>Schnitt SJ, Connolly JL Harris JR.Pathologic predictors of early local recurrence in stage I or I breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 53: 1049-1057 .1984.
- <sup>131</sup>Boyages J, Recht A Connolly JL et al: early breast cancer predictors of breast recurrence for patientes treated with consecutive surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 19; 29-41.1990
- <sup>132</sup>Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL et al. The optimal extent of resection for patients with stages I and II breast cancer treated with conservative treatment and radiotherapy. *Ann Surg.* 214; 200-205. 1991
- <sup>S</sup>Schnitt SJ, Connolly JL, Khettry U et al. pathologic findings of re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary irradiation therapy. *Cancer* 59: 675-681.1987

- <sup>134</sup>Holland r Connolly JL, Gelman R et al. The presence of a extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast .J.Clin.Oncol. 8:113-118.1990.
- <sup>135</sup>Buzdar A.U. Kau S. W.; Smith T.L.; et al. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control operable breast cancer. Cancer 71: 3680- 3684; 1993
- <sup>136</sup>Fowble B. Cancer of the breast primary irradiation. 36th Annual Meeting (1994) American Society for therapeutic Radiology and Oncology. San Francisco. California
- <sup>137</sup>Frazier T,Wong R,Rose D. implications of accurate pathologic margins in the treatment of primary breast cancer. Arch Surg 1989; 124: 37-38.
- <sup>138</sup>Carter D. Margins of “lumpectomy” for breast cancer. Hum Pathol 1986; 17: 330-332
- <sup>139</sup>Veronesi U, Volterrani F, Luini A. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur J.Cancer 1990;26 :671-673
- <sup>140</sup>Danoff B.F. Haller D.G. Glick J.H. et al. Conservative surgery and irradiation in the treatment of early breast cancer. Ann. Int. Med. 1985; 102: 634-642.
- <sup>141</sup>Schottenfeld D., Nash A, Robbins G, Beattie E. Ten -year results of the treatment of the primary operable breast cancer. Cancer 1976; 38: 1001-1007.
- <sup>142</sup>Smith J, Gamez-Araujo J, Gallagher H ,White E, Mc Bride E. Carcinoma of the breast. Cancer 1977; 39: 527 - 532.
- <sup>143</sup>Veronesi U, Rilke F, Luini R. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. Cancer 1987; 59: 682- 687.
- <sup>144</sup>Rosen P, Lesser M, Kinne D, Discontinuous or “skip” metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. Ann Surg 1983; 187: 276-283

- <sup>145</sup>Kinne D.W.: Primary therapy for limited breast cancer. *Cancer*, 1990 ; 65 : 2129-2131.
- <sup>146</sup>Smith T.H., Wazer D.E. Robert N.J. et al. Local / regional therapy for primary breast cancer: A contemporary multimodal approach. *Sem Oncol*. 1992; 19(3): 230- 238.
- <sup>147</sup>Krag D Weaver D AshikagaT et al The sentinel node biopsy in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339;941-6.
- <sup>148</sup>Tafra L Lannin DR Swanson MS et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233; 51-9
- <sup>149</sup>McMasters KM Wong SL Chao C et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy; a model interpretation of new surgical techniques. *Am Surg* 2001; 3: 292-300
- <sup>150</sup>Simmons RM Review of sentinel lymph node credentialing; how many cases are enough? *J Am Coll Surg* 2001; 193: 206-9
- <sup>151</sup>Kurtz J.M. Spitalier J.M. Amalric R. Late breast recurrence after lumpectomy and irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983. 9; 1191- 1194.
- <sup>152</sup>Osborne M.P. Ormiston N. Harmer C.L. et al. Breast conservation in the treatment of the early breast cancer. *Cancer* 1984. 53: 349-355.
- <sup>153</sup>Photon Treatment Planning Collaborative Working Group. Project summary. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*1991 21: 3 - 8.
- <sup>154</sup>Bornstein B.A. Cheng C.W. Rhodes L.M. Rashid H. Stomper P.C. Siddon R.L. Harris J.R.. Can simulation measurements be used to predict the irradiated lung volume in the tangential fields in patients treated for breast cancer?. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1990.18: 181- 187.
- <sup>155</sup>Tatiana Y Lingos and Jay R. Harris. What is the optimal technique of irradiation in breast -conserving treatment? *Non-Disseminated breast cancer. Controversial issues and management.* Edited by Gilbert H. Fletcher and Seymour H. Levitt. Springer-Verlag 1993.

- <sup>156</sup>Brinkley D. Haybittle JL, Houghton J. The Cancer Research Campaign (King's / Cambridge) trial for early breast cancer: An analysis of radiotherapy data. *Br J Cancer* 1984. 57: 309 - 316.
- <sup>157</sup>Haybittle JL, Brinkley D. Houghton J. et al. Postoperative radiotherapy and late mortality: evidence for Cancer Research Campaign trial for early breast cancer. *BMJ* 1989. 2948 : 1611 - 1641.
- <sup>158</sup>Host H. Breenhovd I. Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer - Long -term results from de Oslo study. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 .2: 727-732.
- <sup>159</sup>Rutqvist LE. Lax I: Fornander T. Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992. 22: 887 - 896
- <sup>160</sup>Valagussa P. Moliterni A. Zambetti M .Bonadonna G. Long term sequelae from adjuvant chemotherapy. 1992.
- <sup>161</sup>Buzzoni R. Bonadonna G. Valgussa P Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J. Clin: Oncol* 1991. 9: 2143 - 2140.
- <sup>162</sup>Recht A Edge S Solin LJ et al. Postmastectomy Radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* Vol 19:5: 2001;1539-1569
- <sup>163</sup>Goldhirsch A, Wood W. C. Senn H.J et al. Commentary. Meeting Highlights: International Consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *Journal Nat.Cancer Inst.* Vol 87; N19 1441-1445. 1995
- <sup>164</sup>Shek LLM, Godolphin W. Model for breast cancer survival relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration, and tumor necrosis. *Cancer Res* 1988. 48:5565-5569
- <sup>165</sup>Koscienly S. Tubiana M The natural history of human breast cancer: the relationship between involvement of axillary nodes and the initiation of distant metastases. *Br J Cancer* 1989. 59: 775- 782.

<sup>166</sup>Haagensen CD. Treatment of curable carcinoma of the breast. *Int. J. Radiat. Biol. Phys* 1977.2:875-980

<sup>167</sup>Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989.63:181-187

<sup>168</sup>Bechimoï S, Fucks A, Jothy S et al. Carcinoembriogenic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989. 57 : 327 - 334.

<sup>169</sup>Gunthert U, Hoffman M, Rudy W et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991.65:13-24

<sup>170</sup>Danforth DN, Findlay PA, McDonald HD. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986.4:665-662

<sup>171</sup>Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J. Cancer* 1992; 28A: 1415- 8.

<sup>172</sup>Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971. 173: 44 – 46.

<sup>173</sup>Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH. Detection and significance of occult axillary lymph node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978 42: 2025-2031.

<sup>174</sup>International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990 335: 1565 - 1568.

<sup>175</sup>Nissen- Meyer R, Kjellren K, Malmio K et al. Surgical adjuvant chemotherapy: Results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Cancer* 1978. 41: 2088 - 2098.

<sup>176</sup>Semiglazov VF, Bavli J, Moiseyenko VM et al. Clinical trials of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 1985. 57: 1957 - 1960

<sup>177</sup>Bonadonna G Valagussa P Zambetti M et al. Milan adjuvant trials for stage I-II breast cancer. In Salmon SE (de) 1987. Adjuvant therapy of cancer V. Grune and Stratton. New York.

<sup>178</sup>Bonadonna G Valagussa P: Current status of adjuvant chemotherapy for breast cancer. Semin. Oncol.1987; 14: 8-22

<sup>179</sup>Fisher B Redmond C Dimitrov RV et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor negative tumors. N Engl. J Med. 1989. 320: 473 - 478.

<sup>180</sup>Mansour EG Gray R Shatila AH et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer. N Engl. J Med. 1989. 320: 485 - 490.

<sup>181</sup>Ludwig Breast Cancer Study Group. Prolonged disease-free survival after one course of peroperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. N Engl. J Med 1989.320: 491-496.

<sup>182</sup>Morrison JM Howell A Kelly KA et al. West Midlands Oncology Association Trials of adjuvant chemotherapy in operable breast cancer: Results after median follow-up of years. I. Patients without involved axillary lymph nodes. Br J Cancer 1989.60: 919-924.

<sup>183</sup>Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal ,cytotoxic, or immune therapy. Lancet 1992. 339: 1-15, 71-85

<sup>184</sup>Late effects of adjuvant oophorectomy and chemotherapy upon premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. Ann Oncol 1;30-35.1990.

<sup>185</sup>Wood WC, Budman DR, Korzum AH, Cooper MR et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II node positive breast carcinoma. N. Engl J Med 330; 1253-1259.1994

<sup>186</sup>Osborne CK. Interactions of tamoxifeno with cytotoxic chemotherapy for breast cancer. In: Jordan VC edito. Long term tamoxifen for breast cancer. Madison :Univ Wisconsin Press. 181-198. 1994.

- <sup>187</sup>Harris J.R. Recht A. Primary treatment of breast cancer-conservative surgery and radiotherapy. In Harris J.R. Hellman S Henderson IC Kinne D.W. (eds.) Breast diseases. 2nd Edition. 1991. Lippincott. Philadelphia. Pp 388-419.
- <sup>188</sup>Marcial VA. Primary therapy for limited breast cancer-radiation therapy techniques. Cancer 1990, 65:2159-2164
- <sup>189</sup>Montague E. Tapley N Barker J Breast. Radiotherapy in the management of nondisseminated breast cancer. Textbook of radiotherapy. 3rd Edition; Ed Fletcher G.H.Henry Kimpton Publisher. London 1980. Chapter 6 527 - 579
- <sup>190</sup> Photon Treatment Planning Collaborative Working Group. Project summary. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.1991 21: 3 - 8.
- <sup>191</sup> Bornstein B.A. Cheng C.W. Rhodes L.M. Rashid H. Stomper P.C. Siddon R.L. Harris J.R.. Can simulation measurements be used to predict the irradiated lung volume in the tangential fields in patients treated for breast cancer? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1990. 18: 181- 187.
- <sup>192</sup>Tatiana Y Lingos and Jay R. Harris. What is the optimal technique of irradiation in breast -conserving treatment? Non-Disseminated breast cancer. Controversial issues and management. Edited by Gilbert H. Fletcher and Seymour H.Levitt. Springer-Verlag 1993.
- <sup>193</sup>Lingos T.I. Recht A. Vicini F. et al .Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 1991. 21: 355 - 360.
- <sup>194</sup>Fisher B redmond C Poisson R et al. Eight year results of ramdomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation en the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1989; 320 (13): 822-827.
- <sup>195</sup>The Upsala-Orebro Breast cancer study group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomized trial. J Nat Cancer Inst. 1990; 82 (8): 277-288.

- <sup>196</sup>Fisher B Bauer M Margolese et al. Five –years results of a randomized trials comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1985, 312, 665-673.
- <sup>197</sup>Van Dongen JA Fentiman IS Lerut T et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and II breast cancer EORTC 10801 J Natl Cancer Inst Mon 1992 11 , 15-18
- <sup>198</sup>Arriagada R Le MG Rochard F et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow up data. J Clin Oncol 1996, 14, 1558-1564
- <sup>199</sup>Pierquin B Huart J Raynal M et al; Conservative treatment for breast cancer: long term results ( 15 Years) Radiother Oncol 1991; 20: 16-23
- <sup>200</sup>Veronessi U Banfi A Salvadori B et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer; long term results of a randomized trial. Eur J Cancer 1990, 26A 668-670
- <sup>201</sup>Chu Kc et al. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance plan clinical trials. J Natl Cancer Inst. 80:1125, 1988.
- <sup>202</sup>Alonso Muñoz MC Tabernero JM Cáncer de mama. pag 178- 202 Oncología Clínica .González Barón McGraw – Hill 1992.
- <sup>203</sup>Fortin A Larrochelle M. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy- J Clin Oncol vol 17. No 1 (January) 1999 pp 101-106.
- <sup>204</sup>Moreno F Guedea F. External beam irradiation plus 192 ir implant after breast-preserving surgery in women with early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys vol 48 no3 pp 745-765. 2000.
- <sup>205</sup>Fowble B Lawrence J Solin LJ et al Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 269-277.

- 
- <sup>206</sup>Slotman BJ Meyer OW et al Importance of timing of radiotherapy in early stage breast cancer. *Radiother. Oncol* 1994; 30: 206 – 212.
- <sup>207</sup>Levi F Lucchini F La Vecchia C. The fall in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2001;37: 1409-1412
- <sup>208</sup>Goldhirsch A Glick JH Gelber RD Meeting highlights International consensus panel as the treatment of primary breast cancer *J Nat Cancer Inst* 1998. 90. 1601-1608
- <sup>209</sup>Clark GM Prognostic and predictive factors for primary breast cancer *Proc ASCO* 1999.Educational Book 205-207
- <sup>210</sup> Saez RA Mcguire WL Clark GM. Prognostic factors in breast cancer *Sem Surg Oncol* 1989; 5:102
- <sup>211</sup>Jobsen JJ Van der Palen J Meerwaldt JH. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 37(2001) 1820-1827
- <sup>212</sup> Nixon AJ Neuberg D Hayes EF et al. Relationships of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or Ibreast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888
- <sup>213</sup> Albain KS Alfred DG Clark GM et cols. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials?. *J Nat C Institute Monogr* 1994; 16: 35.
- <sup>214</sup> Goldrisch A Glick JH Gelber RD et cols. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of the breast cancer. *J Nat C Institute* 1998; 90; 1601.
- <sup>215</sup>Bookman MA Goldstein LJ Medical management of early-stage breast cancer. *Curr Prob Cancer*.Jul-August 1991; 158-233
- <sup>216</sup>Veronesi U Sacozi R Del Vecchio M. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305 (1): 7 –11.

- <sup>217</sup>Rosen PP Groshen S Kinne DW Factors influencing prognosis in node negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1 N0 M0 / T2 N0 M0 patients with long-term follow-up J Clin Oncol 1993;11: 2090-2100
- <sup>218</sup>Recht A Silen W Sncitt S et al. Time course of local recurrence following conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. Int J Oncol Biol: Phys 1988; 15: 255-261
- <sup>219</sup>Solin LJ Fowble B Schultz DJ et al. Age as prognostic factor for patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer . Int J Radiation Oncology Biol Phys 1989; 15:373-381
- <sup>220</sup>Peters MV; wedge resection with or without radiation in early breast cancer Int J Radiat.Oncol Bio. Phys 1997; 2: 1151-1156.
- <sup>221</sup>Clark RM Wilkinson RH Mahoney LJ et al. Breast cancer; a 21 year experience with conservative surgery and radiation. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1984; 8: 967-975
- <sup>222</sup>Fisher B et al. Lumpectomy for breast cancer; an update of the NSABP experience. Monograh.J. Nat Cancer Inst, 1992; 11: 7-13.
- <sup>223</sup>Clark RM Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer. J Nat Cancer Inst 1992; 84:683-689.
- <sup>224</sup>The Upsala-Orebro Breast Cancer Study group. Sector resection with or without postoperative for stage I breast cancer. A randomized trial.J Nat Cancer Inst 1990: 82 (8) 277-282.
- <sup>225</sup>De la Rochefordiere A Abner A Silver B Are cosmetic results following conservative surgery and radiotherapy dependent on technique? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991. 21 (suppl 1): 133
- <sup>226</sup>Veronesi U Volterrani F Luini A et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur J Cancer 1990 .26: 671; 6473
- <sup>227</sup>Peterson ME Schultz DJ Reynolds et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status after treatment with breast conserving surgery and radiation therapy ; The University of Pennsylvania Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 1029

- <sup>228</sup>Park CC Mitsoumori M Nixon A et al. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. Influencing of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1668
- <sup>229</sup>Freedman G Fowble B Hanlon A et al. Patients with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation therapy have an increased risk of breast cancer recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 126 (abst)
- <sup>230</sup>Smitt MC Novells JW Zdeblich MJ et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results in breast conservation *Cancer* 1995 :76; 259.
- <sup>231</sup>Dewar JA Arriagada R Benhamou S et al. Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institute Gustave Roussy 1970-1982) *Cancer* 1995. 76; 2260.
- <sup>232</sup>Fisher B Anderson S Redmond 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: 333: 1456.
- <sup>233</sup>Wazer DE Sinesi M Schmidt- Ullrich R et al. Importance of surgical and pathologic determinants of tumor margin status for breast preservation therapy. *Breast dis.*1991 .4: 285 – 292.
- <sup>234</sup>Frazier TG Wong RWY Rose D. Implications of accurate pathologic margins in the treatment of primary breast cancer. *Arch Surg* 1989 124: 37-38.
- <sup>235</sup>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Groups; effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer; an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995. 333: 1456 – 1461.
- <sup>236</sup>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy in early breast cancer. An overview of the randomized trials *Lancet* 1998;352:930-942.

- <sup>237</sup>Bulchholz T Tucker S Mathur D et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node negative breast cancer treated with conservation therapy. *J Clin Oncol* 2001 19(8) 2240 - 2246.
- <sup>238</sup>Fisher B Dignam J Wolmark N et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative estrogen receptor-positive breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1997. 89; 1673-1682.
- <sup>239</sup>Fisher B Dignam J Mamounas EP et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node negative breast cancer patients with estrogen receptor negative tumors. Eight year results from National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project ( NSABP) B 13 And first report of findings from NSABP 19. *J Clin Oncol* 1996. 14:1982-1992
- <sup>240</sup>Dalberg K Johansson H Johansson U et al. A randomized trial of long term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with early stage breast carcinoma treated with breast conserving therapy. *Stokholm Breast Cancer Study Group. Cancer* 1998. 82: 2204 - 2211.
- <sup>241</sup>Markiewicz DA Fox KR Schultz et al. Concurrent chemotherapy and radiation for breast conservation treatment of early stage of breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1998; 4:185-193
- <sup>242</sup>Smitt MC Nowels KW Zdeblick et al. The importance lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259-267
- <sup>243</sup>Recht A Come S Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early stage breast cancer *N Eng J Med* 1996. 334: 1356 - 1361
- <sup>244</sup>Hartsell WF Recine DC Griem KL et al. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increased the risk of local recurrence. *Cancer* 1995. 76: 2497 - 2503.
- <sup>245</sup>Nixon AJ Neuberg D Hayes EF et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis in patients with stage I or II of breast cancer *J Clin Oncol* 1994 ;12 : 888.

- <sup>246</sup>Gage I Recht A Gelman R et al. Long-term outcome following breast conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33: 245.
- <sup>247</sup>De la Rocherfordiere A Mouret-Fourne E de la Ricke I et al. Local and distant relapses in relation to age following breast-conserving surgery and irradiation in premenopausal patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42 180 (abst).
- <sup>248</sup>Kurtz J Janquemier J Amalric R et al. Why are local recurrence (LR) after breast – conserving surgery more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990; 8: 591
- <sup>249</sup>Vrienling C Collete L Fourquet A et al The higher local recurrence rate after breast conserving therapy in young patients explained by larger tumor size and incomplete excision at first attempt? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998: 42: 125 (abst)
- <sup>250</sup> Kodaira T Fuwz N Itoh Y et cols. Aichi cancer center 10-year experience with conservative breast treatment of early breast cancer: retrospective analysis regarding failure patterns and factors influencing local control. In *J Radiation O Biol Phys* 2001. vol 49, no 5 pp 1311-1316
- <sup>251</sup>Harris JR Connolly JL Schnit SK et al.Clinical pathological study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. *J Clin Oncol* 1982. 2: 37- 41.
- <sup>252</sup>Boyages J, Recht A Connolly JL et al: Early breast cancer predictors of breast recurrence for patientes treated with consecutive surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 19; 29 - 41.1990
- <sup>253</sup>Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL et al. The optimal extent of resection for patients with stages I and II breast cancer treated with conservative treatment and radiotherapy. *Ann Surg.* 214; 200-205. 1991
- <sup>S</sup>Schnitt SJ, Connolly JL, Khettry U et al. pathologic findings of re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary irradiation therapy. *Cancer* 59: 675-681.1987

- <sup>255</sup>Holland R Connolly JL, Gelman R et al. The presence of a extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J.Clin.Oncol.* 8: 113 - 118. 1990.
- <sup>256</sup>Healy E Osteen R Schnitt S et al. Can the clinical and mamographic findings at presentation predict the presence of a extensive intraductal component in early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1989; 17: 1217.
- <sup>257</sup>Harris JR Lippman MR Veronessi U et al. Breast cancer, part I. *N Engl J Med* 1992; 327: 319 – 328.
- <sup>258</sup>Morrison AS. Is self examination effective in screening for breast cancer? *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 226 - 227.
- <sup>259</sup>Wald N Frost C Cuckle H. Breast cancer screening; the current position. *Br Med J* 1991; 302: 845 - 846.
- <sup>260</sup> Kopans DB Mammography screening and the controversy concerning women aged 40-49. *Radiol Clin N Am* 1995; 33:1273-1290
- <sup>261</sup> MacLaren G Ting PP, Barth RJ et al. Does mammography benefit women in their forties ? *Proc Clin Oncol.* 1997; 16: 181<sup>a</sup> 634
- <sup>262</sup> Alexander FE Anderson TJ Brow HK et al . 14 years of follow up from the Edimburg randomized trial of breast cancer screening , *Lancet* 1999; 353: 1903-1908
- <sup>263</sup>UK Trials of Early Detection of Breast Cancer Group.16 years of mortality from breast cancer in the UK trial of early detection of breast cancer. *Lancet* 1999; 353: 1909 - 1914
- <sup>264</sup>Quinn M Allen E. Changes in teh incidence and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *Br Med J* 1995; 311 : 1391 – 1395.
- <sup>265</sup>Metler FA, Hempelmann L et al. Breast neoplasm in women treated with X rays for acute postpartum mastitis. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43: 803 - 811

- 
- <sup>266</sup>Feigg SA. Assessment of radiation risk from screening mammography. *Cancer* 1996; 77: 818 - 822.
- <sup>267</sup>Metler FA Upton AC Kelsey CA et al. Benefits versus risk from mammography. A critical reassessment. *Cancer* 1996; 77: 903-909
- <sup>268</sup>Goldrisc A Wood VC Senn HJ et al. Comentary. Meeting highlights: International Consensus panel of the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1441-1445
- <sup>269</sup>Weidner N Cady B Goodson WH: Pathologic prognostic factors for patients with breast carcinoma. Which factors are important? *Surg Oncol Clin N Am* 1997; 6: 415.
- <sup>270</sup>Donnengan WL. Tumor related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 28.
- <sup>271</sup>Abner AL Collins L Peiro G et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involment with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 2502.
- <sup>272</sup> Fitzgibbons P Page D Weaver D et cols. Prognostica factors in breast cancer. College of Amercian Pathlogist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. Vol 124. Jul 2000 966 – 978
- <sup>273</sup> Cowen D Jacquemier J Houvenaeghel G et cols. Local and distant recurrence after conservative management of “very low risk” breast cancer are dependent events; A 10-year follow up. In *t J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 801 - 807.
- <sup>274</sup> Whela T Clark R Roberts R et cols. Ipsilateral tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality; Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 11-16
- <sup>275</sup> Fowble B . The relationship between local relapse and distant metastasis revisited. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:237-239
- <sup>276</sup> Fisher B Anderson S Fisher ER et cols. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338:327-331

- <sup>277</sup>Haagensen CD. Diseases of the breast. 3TH edition. Ed Philadelphia: WB Saunders, 1986: 656.
- <sup>278</sup>Nemoto T Vans J Bedwany RN Baker HW Management and survival of female breast cancer; results of a antional survey by American College of Surgeons. Cancer 1980; 45: 2917.
- <sup>279</sup>Carter C Allen C Henson D Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24.740 breast cancer patients.Cancer 1989; 63:181.
- <sup>280</sup>Adair F Berg J Joubert L. Long term follow-up of breast cancer patients. The thirty-year report. Cancer 1974; 33: 1145.
- <sup>281</sup>Kolskienly S Le E Tubiana M The natural history of human breast cancer; the relationship between involment of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases.Br J Cancer 1989; 59: 775.
- <sup>282</sup>Saphir O, Amromin G. Obscure axillary lymph node metastasis in carcinoma of the breast. Cancer 1984; 1: 238.
- <sup>283</sup>Pickren J. Significance of occult metastasis. Cancer 1961; 14. 1266.
- <sup>284</sup>De Mascarel I Bonichon F Coindre J et al Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastasis assesed by two special techniques : revaluation with longer folllow up. Br J Cancer 1992; 66: 523.
- <sup>285</sup>International Breast Cancer Study Group(Ludwig). Prognosis importance of occult axillary lymph node micrometastasis from breast cancer. Lancet 1990; 335; 1565.
- <sup>286</sup> Leitner SP Swern AS Weinberger et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). Cancer 1995; 76: 2266 - 2274.
- <sup>287</sup> Seidman JD Schaper JA Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. Cancer 1995 ; 75 : 65 – 71.
- <sup>288</sup>Cater CL Allen C Henson DE Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181.

<sup>289</sup>Rosen PP Groshen S Saigo PE et al. Pathological prognostic factor in stage I (T1 N0 M0) and stage II (T1 N1 M0 ) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow up of 18 years. J Clin Oncol 1989; 7: 1239.