

Tesi doctoral

**EVOLUCIÓ DEL TRACTAMENT QUIRÚRGIC AL
CÀNCER DE MAMA ESTADI III**

MIREIA RECAJ i GUTIERREZ

Llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Ciències Clíiques

Facultat de Medicina

**UNIVERSITAT DE BARCELONA
2007**

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIÈNCIES CLÍNiques

**EVOLUCIÓ DEL TRACTAMENT QUIRÚRGIC
EN EL CÀNCER DE MAMA ESTADI III**

MIREIA RECAJ I GUTIÉRREZ
Llicenciada en Medicina i Cirurgia per la
Universitat Autònoma de Barcelona

Directors: Dr. Eduardo Jaurrieta Mas i Dr. Agustín Escobedo Sánchez

Als meus pares.

Al Miguel.

Per a l'Helena i el Gabriel que m'ensenyen a aprendre cada dia.

Escriure una tesi doctoral és una feina que requereix la participació d'un grup a qui no voldria oblidar en aquests moments:

El Dr. A. Escobedo. Sense el seu ajut, les seves aportacions, el seu entusiasme, la seva disponibilitat, i també les seves crítiques, tant durant la meva estada a la Unitat Funcional de Mama de la CSUB com posteriorment, aquesta tesi no hagués estat realitat.

El Dr. E. Jaurrieta, en record dels anys de formació en el seu Servei de Cirurgia General i Digestiva de la CSUB qui em va fer veure la importància de la tasca investigadora.

Els companys de la Unitat Funcional de Mama de la CSUB, metges, infermeres i administratives per l'ajut de tot tipus en tot moment.

Els companys del Servei de Cirurgia de l'hospital Sant Jaume de Calella i els membres de la Unitat de Patologia Mamària de la Corporació de Salut del Maresme i la Selva que m'han ajudat i animat a concloure aquesta feina.

A tots ells la meva gratitud més sincera.

Barcelona, maig de 2007.

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	
1.1. Concepte de paradigma	3
1.2. Evolució dels paradigmes al càncer de mama	9
1.3. Concepte de càncer localment avançat (CMLA)	25
1.3.1. Evolució dels paradigmes al tractament del CMLA	26
2. JUSTIFICACIÓ I IMPORTÀNCIA DEL TEMA	41
3. HIPÒTESI DE TREBALL	45
4. OBJECTIUS	49
5. MATERIAL I MÈTODES	53
5.1 Descripció i disseny de l'estudi	54
5.1.1. Característiques de les pacients	62
5.1.2. Característiques dels tractaments	63
5.1.3. Característiques dels tumors	64
5.2 Descripció segons períodes terapèutics	67
5.2.1. 1980-1985	67
5.2.2. 1986-1990	68
5.2.3. 1991-1995	68
5.3 Descripció segons grups terapèutics	72
5.3.1. Cirurgia	72
5.3.1.a Característiques de les pacients	72
5.3.1.b Característiques del tractament	72
5.3.1.c Característiques dels tumors	73
5.3.2. Hormonoteràpia	75
5.3.2.a Característiques de les pacients	75
5.3.2.b Característiques del tractament	75
5.3.2.c Característiques dels tumors	77
5.3.3. Quimioteràpia	78
5.3.3.a Característiques de les pacients	78
5.3.3.b Característiques del tractament	79
5.3.3.c Característiques dels tumors	80

5.4 Factors de pronòstic	82
5.4.1. Edat	83
5.4.2. Estat Menstrual	84
5.4.3. TNM	85
5.4.4 Grau histològic	86
5.4.5 Tipus histològic	87
5.4.6 Mida clínica	88
5.4.7 Mida mamogràfica	89
5.4.8 Ganglis dissecats	90
5.4.9 Ganglis afectats	91
5.4.10 Receptors hormonals d'estrògens	92
5.4.11 Tractament adjuvant	93
5.4.12 Tractament d'entrada	94
6. RESULTATS	97
6.1 Resultats de la sèrie	98
6.2 Edat	103
6.3 Estat Menstrual	108
6.4 Grau Histològic	113
6.5 Receptors Hormonals d'estrògens	118
6.6 Període terapèutic	123
6.7 Tractament primari o d'entrada	128
6.8 Resposta	138
6.9 Ganglis afectats	143
6.10 Radioteràpia	148
6.11 Tractament adjuvant	153
6.12 Tractament interdisciplinari	158
6.13 Tractament quirúrgic	163
7. DISCUSSIÓ	169
8. CONCLUSIONS	191
9. BIBLIOGRAFIA	195

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Eficàcia de la dissecció de la cadena Mamària interna	14
Taula 2. Recidiva local i supervivència del tractament amb Cirurgia	29
Taula 3. Tractament amb Radioteràpia	31
Taula 4 . Tractament amb Radioteràpia preoperatòria	32
Taula 5. Tractament amb Radioteràpia	32
Taula 6. Resultats segons tractaments administrats(Pérez et al)	33
Taula 7. Supervivència global amb tractament interdisciplinari (Hortobagyi)	36
Taula 8. Resultats tractament neoadjuvant (Swain et al)	37
Taula 9. Resultats(Perloff)	39
Taula 10. Resultats del tractament quirúrgic conservador	48
Taula 11. Casos de càncer i proporció de CMLA	60
Taula 12. Característiques de les pacients	62
Taula 13. Característiques dels tumors	63
Taula 14. Tractament d'entrada a la totalitat de pacients	64
Taula 15. Valoració de la Resposta	65
Taula 16. Administració de RDT	66
Taula 17. Administració de tractament adjuvant	66
Taula 18. Període 1980-1985	67
Taula 19. Període 1986-1990	68
Taula 20. Període 1991-1995	68
Taula 21 Característiques segons els períodes terapèutics	71
Taula 22. Resposta al tractament neoadjuvant Hormonoteràpia	75
Taula 23. Resposta al tractament neoadjuvant amb Quimioteràpia	78
Taula 24. Característiques segons els grups terapèutics	81
Taula 25. Edat i període terapèutic	83

Taula 26. Edat i grup terapèutic	83
Taula 27. Estat menstrual i període terapèutic	84
Taula 28. Estat menstrual i grup terapèutic	84
Taula 29. TNM i grup terapèutic	85
Taula 30. TNM i període terapèutic	85
Taula 31. Grau i període terapèutic	86
Taula 32. Grau i grup terapèutic	86
Taula 33. Tipus histològic i període terapèutic	87
Taula 34. Tipus histològic i grup terapèutic	87
Taula 35. Mida clínica i període terapèutic	88
Taula 36. Mida clínica i grup terapèutic	88
Taula 37. Mida mamogràfica i període terapèutic	89
Taula 38. Mida mamogràfica i grup terapèutic	89
Taula 39. Ganglis dissecats i període terapèutic	90
Taula 40. Ganglis dissecats i grup terapèutic	90
Taula 41. Ganglis metastàtics i període terapèutic	91
Taula 42. Ganglis metastàtics i grup terapèutic	91
Taula 43. RRHH i període terapèutic	92
Taula 44. RRHH i grup terapèutic	92
Taula 45. Adjuvència i període terapèutic	93
Taula 46. Adjuvència i grup terapèutic	93
Taula 47. Tractament d'entrada i període terapèutic	94
Taula 48. Factors de pronòstic segons els períodes terapèutics	95
Taula 49. Factors de pronòstic segons els grups terapèutics	96
Taula 50. Resposta al tractament neoadjuvant	175
Taula 51. Recidiva local	180
Taula 52. Recidiva local	181
Taula 53. Recidiva local	181

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Percentatge de pacients amb CMLA total de pacients	61
Figura 2. Supervivència global de la sèrie	98
Figura 3. Supervivència específica per càncer de la sèrie	99
Figura 4. Període lliure de malaltia de la sèrie	100
Figura 5. Recidiva sistèmica de la sèrie	101
Figura 6. Recidiva local de la sèrie	102
Figura 7. Supervivència global i edat	103
Figura 8. Supervivència específica i edat	104
Figura 9. Període lliure de malaltia i edat	105
Figura 10. Recidiva sistèmica i edat	106
Figura 11. Recidiva local i edat	107
Figura 12. Supervivència global i menopausa	108
Figura 13. Supervivència específica per càncer i menopausa	109
Figura 14. Període lliure de malaltia i menopausa	110
Figura 15. Recidiva sistèmica i menopausa	111
Figura 16. Recidiva local i menopausa	112
Figura 17. Supervivència global i grau histològic	113
Figura 18. Supervivència específica i grau histològic	114
Figura 19. Període lliure de malaltia i grau histològic	115
Figura 20. Recidiva sistèmica i grau histològic	116
Figura 21. Recidiva local i grau histològic	117
Figura 22. RRHH i supervivència global	118
Figura 23. RRHH i supervivència específica per càncer	119
Figura 24. RRHH i període lliure de malaltia	120
Figura 25. RRHH i recidiva sistèmica	121

Figura 26. RRHH i recidiva local	122
Figura 27. Període terapèutic i supervivència global	123
Figura 29. Període terapèutic i supervivència específica per càncer	124
Figura 30. Període terapèutic i període lliure de malaltia	125
Figura 31. Període terapèutic i Recidiva sistèmica	126
Figura 32. Període terapèutic i Recidiva local	127
Figura 33. Supervivència global segons el tractament primer	128
Figura 34. Supervivència específica segons el tractament primer	129
Figura 35. Període lliure de malaltia segons el tractament primer	130
Figura 36. Recidiva sistèmica segons el tractament primer	131
Figura 37. Recidiva local segons el tractament primer	132
Figura 38. Supervivència global segons el tractament primer	133
Figura 39. Supervivència específica segons el tractament primer	134
Figura 40. Període lliure de malaltia segons el tractament primer	135
Figura 41. Recidiva sistèmica segons el tractament primer	136
Figura 42. Recidiva local segons el tractament primer	137
Figura 43. Supervivència global segons la resposta	138
Figura 44. Supervivència específica segons la resposta	139
Figura 45. Període lliure de malaltia segons la resposta	140
Figura 46. Recidiva sistèmica segons la resposta	141
Figura 47. Recidiva local segons la resposta	142
Figura 48. Ganglis afectats i supervivència global	143
Figura 49. Ganglis afectats i supervivència específica	144
Figura 50. Ganglis afectats i període lliure de malaltia	145
Figura 51. Ganglis afectats i període lliure de recidiva sistèmica	146
Figura 52. Ganglis afectats i període lliure de recidiva local	147
Figura 53. Radioteràpia i supervivència global	148
Figura 54. Radioteràpia i supervivència específica	149
Figura 55. Radioteràpia i període lliure de malaltia	150

Figura 56. Radioteràpia i període lliure de recidiva sistèmica	151
Figura 57. Radioteràpia i període lliure de recidiva local	152
Figura 58. Tipus de tractament adjuvant i supervivència global	153
Figura 59. Tractament adjuvant i supervivència específica	154
Figura 60. Tractament adjuvant i període lliure de malaltia	155
Figura 61. Tractament adjuvant i període lliure de recidiva sistèmica	156
Figura 62. Tractament adjuvant i període lliure de recidiva local	157
Figura 63. Tractament interdisciplinar i supervivència global	158
Figura 64. Tractament interdisciplinar i supervivència específica	159
Figura 65. Tractament interdisciplinar i període lliure de malaltia	160
Figura 66. Tractament interdisciplinat i període lliure de recidiva sistèmica	161
Figura 67. Tractament interdisciplinar i període lliure de recidiva local	162
Figura 68. Tractament quirúrgic i supervivència global	163
Figura 69. Tractament quirúrgic i supervivència específica	164
Figura 70. Tractament quirúrgic i període lliure de malaltia	165
Figura 71. Tractament quirúrgic i període lliure de recidiva sistèmica	166
Figura 72. Tractament quirúrgic i període lliure de recidiva local	167

1.- INTRODUCCIÓ

Malgrat que el càncer de mama és un gran problema de salut al món occidental, s'han produït avenços en aquest camp. Des de les primeres aportacions de Halsted a les darreries del segle XIX fins a l'aparició dels tractaments sistèmics actuals o els avenços de la Biologia Molecular que constituïran la terapèutica del futur, s'han produït canvis en l'enteniment de la malaltia ¹.

Durant la major part del segle XX les dones amb càncer de mama es tractaven amb mastectomia radical. Ara el tractament conservador és l'estàndard en la majoria de pacients. Actualment la principal eina terapèutica és el tractament adjuvant sistèmic, però als anys setanta això ni es contemplava. Com han passat aquests canvis? Com seran els propers canvis? I per què vindran els següents canvis?

1.1.CONCEPTE DE PARADIGMA

Thomas Khun a mitjans del segle XIX va descriure els progressos científics com la transició successiva de *paradigmes* després de revolucions científiques.

Malgrat que el model de la Revolució Científica de Khun està basat en models de la Física, alguns autors com Fischer han extrapolat aquest model a la Història de la Medicina, i per tant poden explicar com ha canviat el tractament del càncer de mama

Hom entén com *paradigma* ²⁻³ el patró de coneixement que una comunitat científica adopta, aquell exemple que els científics segueixen i que els serveix de

norma. Un paradigma és un exemple que serveix de norma. Un paradigma no és una sèrie de coneixements, sinó una promesa d'èxit, per a resoldre els problemes que es plantegen. Els paradigmes són aquelles realitzacions científiques reconegudes universalment, que durant un temps proporcionen models i solucions a una comunitat científica. El paradigma és la primera articulació del coneixement, que governa una comunitat científica, regeix tota l'activitat de la comunitat científica i proporciona models als investigadors per a resoldre els problemes que es plantegin. D'aquesta manera tots els nous científics que s'incorporin sempre partiran de la base del mateix paradigma i per tant compartir el mateix paradigma significa un compromís amb una comunitat científica.

Una idea científica esdevé paradigma ja que ha tingut més èxit que les seves competidores. Anteriorment a l'acceptació d'un paradigma, hi ha diverses teories científiques. Només triomfarà i s'erigirà com a paradigma aquella que gràcies a l'experimentació i als treballs dels seus seguidors ha pogut resoldre més problemes que les altres i per això se li suposa èxit en solucionar la resta de problemes.

Malgrat que el paradigma sigui acceptat sempre queden parcel·les de coneixement que el paradigma no explica per si sol.

Per això els seus seguidors un cop acceptat el paradigma hauran de resoldre els enigmes que es plantegen per tal d'aconseguir una millor articulació i definició

del paradigma en condicions més rigoroses. Els científics els intenten resoldre mitjançant la *ciència normal*.

CONCEPTE DE CIÈNCIA NORMAL

Kuhn defineix la *ciència normal* com tota aquella investigació encaminada a justificar el paradigma i a donar solucions científiques, a explicar de manera més precisa tots aquells enigmes que, el paradigma, en constituir-se, ha proposat. La *ciència normal* creix posterior al paradigma i està basada en realitzacions científiques reconegudes com a fonament per a la pràctica posterior.

La investigació normal malgrat estar orientada a justificar el paradigma, no sempre ho aconsegueix. La *ciència normal* no busca trobar novetats i si el paradigma és correcte i la *ciència normal* té èxit, no fa cap descobriment. La investigació científica feta dins del context de la *ciència normal* busca:

1. Precisar millor aquells fets que el paradigma ha demostrat que són reveladors de la naturalesa de les coses, i dels que per tant, cal tenir-ne un coneixement més precís.
2. Comprovar les prediccions del paradigma. El paradigma en tant que model pot predir fets que es podran comparar amb la teoria del paradigma.

3. Articular la teoria del paradigma, gràcies a una sèrie de treball empíric, resoldrà totes aquelles ambigüitats que el paradigma proposa.

Però la investigació normal pot detectar anomalies a la formulació del paradigma, com si la Naturalesa hagués violat les expectatives que des del paradigma la ciència normal intentava reproduir.

Quan un problema no es pot resoldre i passa a ser quelcom més que un enigma que la ciència normal malgrat que s'hi esforcí no pot resoldre, el problema es converteix en una **anomia del paradigma**. Tota la comunitat científica encaminarà el seu treball a resoldre l'anomia i això es convertirà en l'objectiu de la seva disciplina. D'entrada hom intentarà que la resolució es faci des de dins del paradigma, però cada vegada serà més difícil fer-ho i les propostes se'n allunyan més.

Llavors esdevé la **crisi del paradigma**. Apareixen dubtes en la formulació del paradigma, hi ha aspectes que la ciència normal no pot resoldre. La crisi posa en dubte les generalitzacions fonamentals del paradigma i és una condició prèvia i necessària a l'aparició de noves teories. Durant aquest període hi ha una inseguretats professional profunda ja que cal la destrucció de paradigmes i canvis importants als problemes i les tècniques de la ciència normal.

Apareixen una munió de teories en competència, per tal de resoldre allò que la ciència normal no ha pogut explicar.

La crisi és doncs condició necessària per a l'aparició de noves teories.

CONCEPTE DE REVOLUCIÓ CIENTÍFICA

El fracàs de les normes existents és el preludi a la recerca de noves teories, el preludi a la transició d'un paradigma a un altre, la *revolució científica*.

La transformació dels paradigmes són revolucions científiques i la transició successiva d'un paradigma a un altre a través d'una revolució científica és el patró usual de la ciència madura.

La transició d'un paradigma a un altre no és per acumulació de coneixements i ampliació de l'antic paradigma sinó que és per una reconstrucció del coneixement a partir de nous fonaments que han canviat les teories més elementals en les que es sostenia el paradigma antic.

Hi ha un debat entre la societat científica per ajustar el que la ciència normal no ha pogut ajustar al paradigma. Aquest procés és repetitiu, i acceptar un paradigma implica sempre rebutjar-ne un altre, ja que els paradigmes entre sí són incompatibles.

Tot això comporta l'aparició d'un nou paradigma i afecta també l'estructura de la comunitat científica. Les escoles més antigues desapareixen, ja que els seus membres assimilen i es converteixen al paradigma nou.

El procés de canvi de paradigma és repetitiu. Una comunitat científica només pot ser regida per un sol paradigma per tant, acceptar-ne un vol dir, rebutjar l'anterior.

En la Història de les Ciències Biològiques no podem no tenir en compte la connexió entre els escenaris històrics i els èxits científica en el desenvolupament d'un nou paradigma. Si el paradigma regeix les normes de la comunitat científica és important examinar el seu origen i estimar la credibilitat de la ciència que el va construir.

És la ciència un producte de raonaments inductius com van descriure primer Bacon al segle XVII i Stuart Mill al segle XIX? O bé fruit de la deducció tal i com defensà Claude Bernard ⁴?

La inducció parteix del particular (idees, anècdotes, observacions o experimentació) per acabar postulant sobre el general. Segons els inductivistes l'augment de l'experiència comporta un augment de coneixement.

La deducció que va tenir en Claude Bernard el seu principal defensor dins del món de les Ciències Mèdiques, parteix d'una hipòtesi que només serà vàlida si es pot testar, provar i reproduir. Els experiments de laboratori, o els assajos clínics constituiran el mètode científic, la manera de validar les hipòtesis dels deductivistes. Una hipòtesi ha de poder validar-se mitjançant el mètode científic per tal de poder ser acceptada i esdevenir ciència normal, i per tant donar suport o rebutjar un paradigma.

1.2. EVOLUCIÓ DELS PARADIGMES EN EL CÀNCER DE MAMA

El càncer de mama és antic i en coneixem casos a través de la Història de la Medicina.

Els primers tractaments es basaven en el coneixement anecdòtic de la malaltia fruit de creences, de l'observació i de la documentació de situacions particulars i d'experimentació en casos aïllats. No se seguia cap mètode científic. No hi havia cap paradigma que regís aquest coneixement⁵, i per tant no hi havia cap tractament unificat, i això comportava que tot fos vàlid, des de no fer res a donar tractaments molt agressius.

La primera persona que va assentar uns principis pel tractament del càncer de mama va ser C. Moore qui al 1856 va dictar uns principis per al tractament del càncer.

1. No s'havia de tallar el tumor durant la dissecció.
2. Les recidives eren degudes a la dispersió centrífuga del tumor.
3. Calia extirpar la mama sencera amb tota la pell i el tumor i fer-ho de manera continuada.
4. La zona més difícil d'extirpar és l'esternal.

PARADIGMA DE HALSTED O PARADIGMA MECANICISTA

El principal exponent del paradigma quirúrgic és William Halsted (1852-1923).

Ell va partir dels coneixements vigents en les seues moments on es postulava que:

1. La disseminació tumoral segueix un patró basat en consideracions mecanicistes-anatòmiques, a través del sistema limfàtic.
2. Els ganglis axil·lars són una barrera anatòmica al pas de les cè·l·lules tumorals.
3. La disseminació hematògena no té cap significat.
4. Els ganglis axil·lars afectats indiquen la disseminació tumoral.
5. Els ganglis axil·lars afectats són la causa de les metàstasis a distància.
6. El càncer de mama és una malaltia locorregional
7. Una tècnica quirúrgica radical és el factor pronòstic fonamental del càncer de mama.
8. No es dóna valor a la multicentricitat del tumor.

A finals del segle XIX, Thiersch i Waldeyer demostraren que les metàstasis es produïen com a conseqüència de la sembra a òrgans amb cè·l·lules del tumor

primari que arriben per via limfàtica i hematògena. Aquest concepte representà el fonament de la teoria mecànica de la disseminació tumoral.

Al segle XIX es van estendre els estudis de Virchow i Handley sobre el sistema limfàtic. Pensaven que les cèl·lules canceroses s'estenien centrífugament des del tumor primari afirmaren que el càncer de mama era degut a un problema cel·lular local i que els ganglis limfàtics actuarien com a filtre, separant de la resta de l'organisme sa, la mama afectada. Això es traduiria en què les cèl·lules es disseminarien a través dels limfàtics de manera ordenada i progressiva. Només quan els ganglis no fossin capaços de contenir i destruir les cèl·lules tumorals "escapades" aquestes cèl·lules passarien a la circulació sanguínia. D'alguna manera estaven refermant la teoria de Moore.

La traducció clínica d'aquesta teoria mecanicista és la tècnica quirúrgica de la *mastectomia radical de Halsted*⁶ (exèresi en bloc de la mama, músculs pectorals i regions limfàtiques adjacents). Si el càncer s'estenia per contigüitat a través dels limfàtics, des de l'aixel·la fins a òrgans distals com els ossos o els pulmons, llavors el millor era fer una exèresi en bloc del tumor primari i els ganglis limfàtics tant axil·lars com mediastínics o cervicals. No es contemplava el flux sanguini com a decisiu per a l'extensió de les cèl·lules tumorals.

Quant més agressiva fos la intervenció i per tant més teixit circumdant es pogués extreure millors serien els resultats a llarg termini⁶. L'exèresi en bloc era

el punt culminant de la intervenció, ja que el càncer de mama era considerat una malaltia locoregional i per tant quant més àmplia fos la ressecció, més teixit local es treïés millor, i més potencialment curatiu hauria estat el procediment i millor pronòstic es podia oferir a la pacient.

La teoria de Halsted va esdevenir un paradigma, no tan sols en el tractament del càncer de mama sinó en el tractament de la majoria de tumors sòlids.

Els esforços en la investigació en el càncer de mama van anar encaminats a augmentar la radicalitat a la tècnica quirúrgica, per millorar els resultats en el tractament. L'aparició de recidives locals es va interpretar com el resultat d'una cirurgia prèvia inadequada o poc agressiva en comptes de pensar-la com una manifestació més d'una malaltia sistèmica.

El paradigma locorregional o de Halsted va ser norma gairebé durant un segle en el maneig del càncer de mama i també en d'altres tumors sòlids i per tant va atraure a diversos partidaris, es va acceptar universalment i ha romàs intacte durant un període perllongat de temps, malgrat que retrospectivament es dubti del seu origen científic.

La creença del factor local com únic que intervenia en l'evolució de la malaltia va afegir la Radioteràpia en el tractament del càncer de mama per tal d'intentar eliminar qualsevol focus tumoral que quedés després de la Cirurgia. D'aquesta manera la Radioteràpia postoperatòria aplicada sobre el llit tumoral va esdevenir el tractament adjuvant d'elecció.

ANOMALIES DEL PARADIGMA MECANICISTA

El paradigma de Halsted va proporcionar problemes per a resoldre i la ciència normal va aparèixer. Van sorgir una sèrie d'anomalies, i gairebé tots els esforços anaren destinats a definir una tècnica quirúrgica més acurada, més radical, per exemple si s'havien d'extirpar els ganglis de la cadena mamària interna, o els supraclavicular; o el gruix del penjoll de pell; o l'extensió del buidament axil·lar.

La manca de crítica va mantenir el paradigma de Halsted vigent fins la dècada del 1960. No tots els clínics estaven disposats a acceptar que qualsevol teoria, calia testar-la amb estudis randomitzats.

L'aparició i adopció del mètode científic en la recerca clínica va ser bàsica per poder donar pas al canvi de mentalitat que es necessitava per revisar tot el que havia passat fins llavors.

Tots els esforços de la ciència normal anaven encaminats a aspectes de la tècnica quirúrgica sempre acceptant els principis del paradigma (extensió del buidament axil·lar, exèresi o no de la cadena mamària interna o els ganglis supraclaviculars etc..).

Alguns estudis van anar apareixent, posant en dubte tècniques quirúrgiques agressives per tal d'aconseguir una major curabilitat. Si el paradigma quirúrgic de Halsted proposava l'exèresi en bloc del tumor i regions limfàtiques adjacents com únic procediment curatiu (l'anomenarem mastectomia super-radical),

estudis randomitzats comparant-la amb la *mastectomia radical modificada*, van posar en dubte primer, i van demostrar després, que la radicalitat no proporcionava millors resultats quan a la supervivència de la malaltia.

Així Lacour i Veronesi⁷ van estudiar l'eficàcia de la dissecció de la cadena ganglionar de la mamària interna i van veure com això no modificava la Supervivència.

Taula 1. Eficàcia de la dissecció de la cadena Mamària interna

	Nº	M.R.	Supervivència	M.R.+M.I	Supervivència
Lacour	1580	811	69%	769	72%
Veronesi	716	374	65%	342	57%

M.R.: Mastectomia radical,

M.R. + M.I.: Mastectomia radical amb dissecció de la cadena mamària interna.

Ni la recidiva local ni el període lliure de malaltia mostraren diferències estadísticament significatives entre els dos grups.

CRISI DEL PARADIGMA MECANICISTA O LOCOREGIONAL

Fisher⁸ el 1970 va mostrar que les cèl·lules tumorals es distribuïen per l'organisme a través dels capil·lars. La via sanguínia i la limfàtica es trobaven tan interrelacionades que les cèl·lules tumorals no "escollien" una via o l'altra sinó que la disseminació es feia de manera aleatòria.

El 1971 el mateix autor va avaluar l'evolució de 1700 pacients amb càncer de mama, i les va agrupar en tres tractaments diferents: mastectomia radical , mastectomia simple seguida de radioteràpia i mastectomia simple amb buidament axil·lar en totes aquelles pacients amb ganglis clínicament palpables⁹. Els resultats mostraren que un 40% de les pacients tractades amb mastectomia radical presentaven ganglis positius malgrat que clínicament no ho feien, pel que s'assumia que un 40% de les pacients a qui no s'havia fet buidament axil·lar se'ls haurien deixat ganglis patològics.

Si creia això i seguint les teories de Halsted, aquestes pacients tindrien doncs, una evolució pitjor. Però els resultats després de 10 anys de seguiment no mostraren diferència en comparar supervivència, recidiva local o aparició de malaltia metastàsica. D'aquí, ell va inferir que els ganglis limfàtics serien indicadors de malaltia metastàsica però no els responsables de la metastasi "per se", i que per això la dissecció axil·lar seria vàlida des del punt de vista pronòstic però no des del terapèutic.

El paradigma de Halsted també va afectar la radioteràpia. Fins llavors hom pensava que les cèl·lules tumorals residuals podrien ser destruïdes per la radioteràpia, així doncs seguint el paradigma, la irradiació després de la mastectomia oferiria una probabilitat de cura més alta. Així es van començar a fer tractaments menys agressius com la mastectomia radical modificada seguida però de radioteràpia.

El següent estudi va dirigir-se a demostrar que es podia reduir l'agressivitat del tractament quirúrgic sense perjudici de les pacients. A 2000 pacients se'ls va assignar de manera aleatòria tres tractaments diferents, mastectomia simple, tumorectomia o tumorectomia amb radioteràpia posterior. A totes les pacients se'ls va fer buidament ganglionar axil·lar. Un 43% de les pacients a qui s'havia fet tumorectomia sense irradiació posterior van desenvolupar recidiva local mentre que només ho van fer un 12% de les que van seguir radioteràpia posterior. Però quan al període lliure de malaltia o la supervivència no hi va haver diferències¹⁰.

Calia mostrar doncs que opcions quirúrgiques menys agressives com la quadrantectomia o la tumorectomia eren igualment vàlides per a tractar de manera correcta el càncer de mama.

Malgrat això molts cirurgians encara eren reacis a aplicar tumorectomies a les seves pacients pensant que una resecció poc àmplia afavoria l'aparició de recidiva local i a la vegada aquesta recidiva tumoral seria el "generador" de metàstasis a distància.

Fisher el 1991 en un treball publicat a *The Lancet* estudia la recidiva local en gairebé 2000 pacients assignades aleatòriament a mastectomia, tumorectomia o tumorectomia amb irradiació posterior¹¹. El seguiment a 9 anys mostrà que no hi havia diferència significativa a la supervivència entre els tres grups de pacients però en canvi quan examinà la recidiva local, la incidència al grup

tumorectomia era del 43%, mentre que al grup tumorectomia amb irradiació era del 12%. Per tant no hi havia relació causa-efecte entre l'aparició de recidiva local i període lliure de malaltia a distància.

La recidiva local era doncs, un factor de risc per a la malaltia sistèmica i Fisher la va xifrar en el 3.41%, és a dir una pacient, a qui se li detecta una recidiva local, tindrà el 3.41 més de risc que aquella qui no la presenti però aquesta probabilitat ja existeix al moment del diagnòstic i per tant la terapèutica quirúrgica emprada no afecta l'evolució natural de la malaltia¹⁰.

També el grup de Milà encapçalat per Veronesi va contribuir a posar en dubte les teories que donaven suport al paradigma de Halsted. En un estudi publicat el 1981¹² va comparar mastectomia contra quadrantectomia amb buidament axil·lar en pacients amb tumors de mida inferior a 2 cm. Els resultats mostraren recidiva local en 3 casos on s'havia fet prèviament mastectomia i només una recidiva local en el grup de quadrantectomia, buidament i Radioteràpia. Al grup de mastectomia van aparèixer 30 casos de malaltia metastàsica a distància mentre que al grup de quadrantectomia van ser 22. No hi va haver diferències quan a supervivència. Aquest estudi es va completar posteriorment ampliant el seguiment als 12 anys¹³. Al grup mastectomia la supervivència global era del 83% mentre que als 8 anys el 77% de les malaltes eren lliures de malaltia. De les pacients a qui s'havia fet quadrantectomia la supervivència global fou del 85% i el 80% als 8 anys eren lliures de malaltia. Per tant si la supervivència i els

períodes lliures de malaltia eren iguals no hi havia justificació per a procediments quirúrgics agressius.

Tots aquests treballs demostraven que tant el tractament conservador com la mastectomia radical modificada aconseguien control local de la malaltia, sense influir a la supervivència. Totes les troballes donaven suport a nous principis biològics que formulaven una nova hipòtesi que justificava el tractament conservador, i posaven en dubte el paradigma de Halsted.

La ciència normal es va posar en funcionament per resoldre els problemes que plantejava l'acceptació del paradigma locoregional. S'esdevenia la revolució científica per donar pas a un nou paradigma.

PARADIGMA SISTÈMIC

Si a la primera meitat del segle XX la ciència normal es preocupava només de donar suport a les hipòtesis de Halsted posteriorment els nous principis biològics de la relació tumor-hoste començaven a estar presents en les formulacions dels científics ja que a partir de 1950-1960 apareixen les primeres teories sobre el mecanisme de les metàstasis.

Així gràcies a l'experimentació amb animals, es formulen dues hipòtesis fonamentals:

1. El càncer de mama operable és una malaltia sistèmica que implica un complex espectre de relacions tumor-hoste.
2. Les variacions al tractament locoregional no afecten la supervivència.

Aquests conceptes que ens semblen evidents avui en dia, als anys 50 no eren. La base d'aquest nou paradigma era:

1. No hi ha un patró determinat per a la disseminació de les cèl·lules tumorals, no es fa de manera ordenada.
2. Les cèl·lules tumorals travessen els vasos limfàtics per embolització.
3. La sang circulant té gran importància en la disseminació de les cèl·lules neoplàsiques.
4. La positivitat dels ganglis axil·lars és un indicador de la relació del tumor i l'hoste.
5. La positivitat dels ganglis axil·lars no provoca metàstasis a distància.
6. Els ganglis limfàtics axil·lars són ineficaços com a barrera a la disseminació de les cèl·lules neoplàsiques.
7. Només el control de la malaltia sistèmica podrà millorar la supervivència.
8. L'eficàcia del tractament sistèmic està relacionada amb el volum tumoral
9. L'eficàcia de la quimioteràpia és dosi-dependent.

A partir d'aquí inferim també que totes les pacient tenen un potencial de disseminació sistèmica des de les fases inicials de la malaltia i per tant el

tractament que més efectiu semblaria per tal de controlar la malaltia seria el sistèmic.

Els científics van observar la circulació de cèl·lules malignes al torrent circulatori durant l'exèresi de tumors malignes. Com que la teoria mecanicista encara era vigent es pensava que eren cèl·lules que s'escapaven per mala manipulació del tumor durant la cirurgia. Això feu pensar que, amb els quimioteràpics seria possible d'eliminar cèl·lules canceroses residuals després de la cirurgia pretesament radical. El primer assaig el va realitzar el grup de National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) per avaluar l'eficàcia de la quimioteràpia adjuvant després de la mastectomia radical de Halsted. Encara que les recidives i la supervivència van ser millors en les pacients premenopàusiques amb ganglis positius que havien rebut quimioteràpia adjuvant hi va haver decepció quan es va veure que no es curava les pacients, i la troballa va quedar minimitzada. La idea partia d'una base errònia, l'important no era eliminar les cèl·lules que es poguessin "escapar" durant l'acte quirúrgic, sinó totes aquelles cèl·lules tumorals que ja eren presents al moment del diagnòstic i per tant també al moment de la cirurgia. Tanmateix el treball encara que va fracassar en demostrar l'eficàcia d'aquesta terapèutica, fou important ja que va demostrar que el tractament sistèmic podia alterar el curs natural de la malaltia¹⁴.

El 1975 va aparèixer un treball de Fisher¹⁵ on mostrava els resultats d'administrar quimioteràpia tipus L- Fenilalanina (L-PAM) a 133 pacients que després va comparar amb un grup control de 136 pacients a qui se'ls havia administrat un placebo. Va concloure que apareixia fracàs del tractament en un 22% de les pacients no tractades mentre que només hi havia fracàs en un 9% de les que havien rebut quimioteràpia, i que l'ús de la Quimioteràpia allargava el període lliure de malaltia.

Bonadonna el 1976¹⁶ va usar un règim de quimioteràpia tipus CMF en 207 malaltes que va comparar amb un grup control de 179 pacients. Totes les pacients es van sotmetre a Cirurgia (Mastectomia i buidament axil·lar ipsilateral). La recidiva va aparèixer en el 24% de les pacients no tractades mentre que en el grup de tractament la taxa va ser del 5%. Quan va analitzar el fracàs del tractament segons el nombre de ganglis afectats, la diferència va ser estadísticament significativa, trobant fracàs en un 40% de les pacients no tractades amb més de 4 ganglis afectats contra un 8% al grup de tractament i més de 4 ganglis. Va concloure que el tractament sistèmic era beneficiós a tots els subgrups de pacients, ja que un règim de quimioteràpia allargava el període lliure de malaltia independentment de l'edat l'estat menopàusic o l'afectació ganglionar axil·lar. A més va estimar que en el 81% dels casos de recidiva, el fracàs es produïa a distància, la qual cosa donava suport a la teoria de la presència de micrometàstasis ja al moment del diagnòstic i obligava per tant a

buscar una terapèutica per a la malaltia capaç d'eliminar també la disseminació a distància.

La teràpia hormonal també s'ha inclòs dins de l'arsenal terapèutic gràcies als treballs de grups britànics¹⁷. La teràpia hormonal era coneguda des de feia temps. La primera manera d'aplicar-la va ser mitjançant l'ooforectomia, i va ser durant els anys 50 la teràpia d'elecció per al càncer de mama metastàsic. L'aparició de l'antiestrògen Tamoxifè, amb poca toxicitat (la més greu descrita és un molt lleu augment de la incidència del carcinoma d'endometri en aquestes pacients, que malgrat tot no es pot contraposar al benefici obtingut), poc a poc es va anar introduint com a modalitat de teràpia sistèmica, en estadis no tan avançats de la malaltia i se'n van definir les indicacions. Així avui hi ha consens en què les pacients postmenopàusiques amb tumors que tenen receptors hormonals positius es beneficien de la teràpia hormonal. D'altra banda els efectes del Tamoxifè sembla que es podrien sumar als de la quimioteràpia adjuvant en totes aquelles pacients postmenopàusiques amb ganglis positius. D'altra banda l'ús del Tamoxifen en pacients amb receptors negatius encara és controvertit. En pacients postmenopàusiques sembla que l'addició de teràpia hormonal després de la poliquimioteràpia és beneficiosa, en canvi en pacients premenopàusiques la quimioteràpia ha de ser l'elecció.

Malgrat tot alguns autors han optat per teràpies més agressives i així recentment Fisher i col.laboradors¹⁸ han publicat un estudi on comparen l'ús del Tamoxifén sol, front a quimioteràpia o quimioteràpia amb Tamoxifén, en pacients amb ganglis negatius i receptors d'estrògens positius. Després d'un seguiment de 5 anys la teràpia combinada amb Tamoxifén i quimioteràpia ha obtingut millors resultats quan a supervivència global o període lliure de malaltia que la teràpia hormonal sola.

Amb els nous coneixements sobre el càncer de mama, i per tant l'aparició i acceptació del paradigma sistèmic, la ciència normal va contribuir amb nous treballs on es proposaven diversos règims de quimioteràpia, dosi-intensitat, la recerca de factors de pronòstic i marcadors de la relació entre el tumor i la resta de l'organisme (tipus histològic, receptors hormonals, mida tumoral, afectació ganglionar) per adaptar totes aquestes situacions règims terapèutics més òptims a la vegada que amb menys efectes adversos per al pacient.

Així doncs el tractament del càncer de mama canvia, i així es basa en dos paradigmes independents, un referit al control local de la malaltia sense comprometre la supervivència i l'altre basat al control de la malaltia sistèmica.

Assumir el paradigma sistèmic va portar a pensar en invertir el tractament ja que si el càncer de mama era una malaltia sistèmica llavors es podria començar actuant a nivell sistèmic i actuar posteriorment a nivell local.

La possibilitat d'administrar tractament sistèmic previ al tractament locoregional va marcar una altra fita a l'evolució del tractament del càncer de mama. La teràpia sistèmica primària o neoadvujant ha permès d'una banda poder aplicar tractaments locals menys agressius i d'altra banda constituir-se en un altre factor pronòstic en poder-se avaluar la resposta del tumor al tractament aplicat. Fisher publicà el 1994²¹ un estudi on administrava quimioteràpia primària a 658 pacients que presentaven tumors operables. Va obtenir remissió completa, clínica en el 36%, i patològica en el 25%. Per tot això va poder augmentar la xifra de tumorectomies en detriment de les mastectomies, i va poder corelacionar els resultats quan a supervivència i període lliure de malaltia segons la resposta obtinguda.

La ciència normal a partir d'aquí s'ha posat a treballar per tal d'ajustar tot el coneixement i validar el paradigma actual que considera que el càncer de mama és una malaltia sistèmica que al moment de diagnosticar-se només se n'adverteix l'expressió local però si hom vol actuar per variar l'evolució natural d'aquesta malaltia s'haurà d'actuar tant a nivell local com a nivell sistèmic.

1.3. CONCEPTE DE CÀNCER DE MAMA LOCALMENT AVANÇAT

El concepte de càncer de mama localment avançat inclou un grup heterogeni de pacients, la característica comú de les quals és tenir un pronòstic desfavorable a curt o mig termini. Malgrat aquesta consideració, avui en dia, termes com càncer de mama “inoperable” o “incurable” que eren vigents a meitat del segle XX s’han de rebutjar. El concepte de malaltia localment avançada és molt ampli i aplega diferents situacions clíniques, per tant hom no pot dir que totes les pacients tinguin un pronòstic tan desfavorable, i a més hi ha terapèutica a l’abast d’aquestes malaltes.

Seguint les normes de l’AJCC d’estadificació del càncer de mama entenem com **càncer de mama localment avançat o estadi III** les següents situacions clíniques:

- **T3** Tumor el diàmetre major del qual és de 5 cm.
- **T4a** Extensió del tumor a la paret toràcica.
- **T4b** Edema, ulceració de la pell del pit o nòduls satèl·lits ipsilaterals.
- **T4c** Ambdós anteriors.
- **T4d** Carcinoma inflamatori.
- **N2** Tots aquells tumors que presenten adenopaties axil·lars ipsilaterals majors de 2 cm. o adherides a estructures veïnes, sense considerar la mida del tumor primari.

Per tant, l'estadi III comprendria les següents situacions:

1. Estadi IIIa T₀₋₁₋₂₋₃ / N₂
2. Estadi IIIb T₄ / qualsevol N

1.3.1 EVOLUCIÓ DELS PARADIGMES AL TRACTAMENT DEL CÀNCER DE MAMA LOCALMENT AVANÇAT (CMLA)

Avui en dia la incidència del CMLA ha disminuït però es considera que dels casos de càncer de mama diagnosticats *de novo* el 10-15% dels casos es classifiquen com estadi III (segons els centres), tot i que en països subdesenvolupats aquesta xifra pot arribar al 50%.

El tractament del CMLA anirà doncs encaminat a reduir els efectes locals de la malaltia i eradicar les metàstasis a distància. Avui en dia ningú no dubta de la necessitat d'una teràpia combinada per al tractament d'aquest subtipus de tumor, on hi participin cirurgians, oncòlegs mèdics, oncòlegs radioterapeutes, radiòlegs i anatomopatòlegs.

El tractament ha d'intentar tant allargar el període lliure de malaltia com la supervivència global, i controlar localment la malaltia. Actualment amb l'adveniment de la cirurgia conservadora el resultat estètic del tractament quirúrgic també és important

TRACTAMENT QUIRÚRGIC

El 1943 Haagensen i Stout van publicar el seu estudi sobre 109 pacients amb CMLA tractades amb mastectomia radical on van registrar una recidiva local que oscil·lava del 14% al 66 % en les pacients que ja presentaven limfedema al moment de la intervenció. Només 3 pacients, el 2.8% del total, eren vives i lliures de malaltia als cinc anys, malgrat que van desenvolupar després recidiva local i a distància. Els autors seguint els criteris de les teories de Halsted van pensar que la manipulació quirúrgica del tumor afavoria la disseminació del tumor²².

Així van definir uns criteris que si s'acomplien convertien la pacient en inoperable:

I. Criteris majors:

- Edema de la pell de la mama
- Aparició de nòduls satèl·lits tant sobre la pell de la mama com la de la paret toràcica
- Edema del braç
- Ganglis supraclaviculars afectats
- Carcinoma del tipus inflamatori
- Tumor de la zona paraesternal
- Metàstasis a distància

II. Criteris menors:

- Ulceració
- Edema només d'un terç del braç
- Tumor fix a la paret toràcica
- Ganglis axil·lars majors de 2,5 cm.
- Ganglis fixes

Durant tots aquests anys la mastectomia radical de Halsted va ser el tractament d'elecció per aquestes pacients malgrat que el resultat del tractament quirúrgic sol eren pobres. Es difícil compara sèries, donat que hi ha poca homogeneïtat en els grups degut a que s'utilitzaven diferents classificacions, i en alguns casos a les pacients intervingudes se'ls administrà també alguna altra teràpia sistèmica. D'una revisió de tots els casos de càncer localment avançat al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York al 1980, Fracchia et al. van separar les 207 pacients tractades només amb Cirurgia²³. Van veure que el factor pronòstic més important era la presència de ganglis limfàtics afectats. En pacients amb ganglis negatius la supervivència als 10 anys arribava al 70% mentre que amb ganglis positius baixava fins el 21%.

Taula 2 Recidiva local i supervivència del tractament amb Cirurgia

Autor	Nº	R. local	Supervivència 5a.	Supervivència 10a.
Haagensen	109	47%	2.8%	0
Fracchia	207	25%	43%	27%

Tots aquests estudis mostraren que la Cirurgia per sí sola no era efectiva en controlar el càncer de mama localment avançat. Malgrat que la tècnica quirúrgica fos agressiva les pacients que presentaven tumors en estadi III tenien una alta incidència de fracàs local de la malaltia. Per altra banda la Cirurgia no aconseguia controlar l'aparició de metàstasis a distància.

TRACTAMENT RADIOTERÀPIC

Amb el fracàs del tractament quirúrgic, des de la meitat del segle XX es començà aplicar la Radioteràpia com únic tractament del càncer de mama localment avançat, en mostrar-se el fracàs de la Cirurgia. La comparació entre sèries quirúrgiques i radioteràpiques és difícil ja que la distribució de les pacients és sempre sota el biaix en la selecció dels pacients, les de pitjor pronòstic o inoperables sempre anaven als grups de Radioteràpia. Àdhuc es difícil comparar resultats entre diferents grups radioteràpics ja que la tècnica variava molt segons els centres.

El primer grup que aportà resultats fou un francès encapçalat per Baclese ²⁴ que estudiaren 119 pacients afectades de càncer de mama localment avançat, no

escriuen dades sobre el fracàs local de la malaltia, però la supervivència als 5 i 10 anys és 43.7%. Zucali²⁵ el 1976 va sotmetre 321 pacients a irradiació com únic tractament. La recurrència local de la malaltia als dos anys arribà al 49% i la supervivència als 5 anys fou del 21%. Zucali en el mateix estudi ja va concloure que el millor control local s'obté augmentant la dosi d'irradiació administrada, però això comporta inevitablement augmentar la morbiditat de la tècnica a curt i llarg termini (necrosi, edema sever del braç, lesions del plexe braquial). A més Zucali en aquest estudi va veure com el fracàs de la malaltia apareixia fora dels camps irradiats, el que d'alguna manera reafirmaria la necessitat d'un tractament més enllà del locoregional.

Rao²⁶ el 1982 estudia un grup de 52 pacients a qui aplica Radioteràpia sola. Després compara els resultats en funció de la mida del tumor i veu que el fracàs local de la malaltia està relacionat amb el volum tumoral. Així mateix segons ell l'estat dels ganglis axil·lars és un factor de pronòstic i les pacients amb ganglis clínicament afectats tenen una incidència més alta de recidiva locoregional.

Donades les xifres de recidiva local i supervivència amb el tractament amb radioteràpia, tots els autors en aquest punt coincideixen en reclamar la necessitat d'un tractament sistèmic per intentar controlar l'aparició de les metàstasis a distància.

Taula 3 Tractament amb Radioteràpia

Autor	Pacients	Recidiva local	Supervivència 5 a.
Baclese (1949)	119	-	17.7%
Zucali (1976)	321	49% [▫]	18%
Rao (1982)	54	51%	16%
Sheldon (1986)²⁷	143	43%	38%

▫ Taxa als dos anys

Per augmentar l'efectivitat del tractament del càncer de mama localment avançat, la radioteràpia es va combinar amb el tractament quirúrgic. Malgrat que aquesta modalitat va millorar els resultats quan al control local de la malaltia, no va aconseguir reduir l'impacte de la recurrència a distància, i les pacients morien per la disseminació sistèmica de la malaltia. Tots els autors abogaven per una teràpia sistèmica i fins i tot ja en alguns treballs, s'hi troben pacients que han rebut tractament sistèmic. Algunes conclusions es poden extreure d'aquest període són:

1. La necessitat d'un tractament sistèmic, ja que malgrat que el període lliure de malaltia s'allargava no augmentava la supervivència de les pacients.
2. La conversió de tumors inoperables a operables gràcies a la Radioteràpia.
3. La seqüència del tractament no influïa en la consecució del control local, tant era que la cirurgia fos prèvia o posterior a la Radioteràpia.

4. El control local era superior si s'administraven Cirurgia i Radioteràpia conjuntament que si es feia de manera individual.

Els efectes de la radioteràpia i la cirurgia conjuntament en el tractament del càncer localment avançat es mostren en aquestes taules:

1.- Radioteràpia preoperatòria

Taula 4 Tractament amb Radioteràpia preoperatòria

Autor	Nº	Recidiva local	Supervivència 5a.
Zucali	133	-	6.1%
Towsend²⁸	53	11%	32%

2.- Radioteràpia postoperatòria

Taula 5 Tractament amb Radioteràpia

Autor	Nº	Recidiva local	Supervivència 5a.
Bedwinek²⁹	93	12%	-
Montague³⁰	132	13%	43%

Els resultats mostren com qualsevol de les combinacions entre les dues teràpies no variaven els resultats en el control local de la malaltia.

TRACTAMENT SISTÈMIC

El fracàs de les teràpies locoregionals va posar en evidència la necessitat d'aplicar tractament sistèmic.

Ja Fracchia²³ en el seu estudi de 1980, compara un petit grup de pacient a qui administra quimioteràpia després de tractament local (mastectomia radical modificada o radioteràpia) i ell ja veu que en aquestes pacients hi ha una tendència a un millor pronòstic, tot i que admet que el nombre és petit per a extreure conclusions.

En un altre estudi a la Universitat de Missouri, Pérez i col.laboradors³¹ van comparar les seves estratègies terapèutiques per avaluar-les després en funció de la supervivència i el fracàs local. Els seus resultats són a la següent taula:

Taula 6 Resultats segons tractaments administrats(Pérez et al)

	Nº pacients	PLIM 10 A.	PLIM 5 a.	Control Local 5 anys
RDT	35	11%	19%	31%
CIR + RDT	81	19%	32%	80%
RDT + QT	33	10%	31%	54%
CIR+RDT+QT	132	36%	45%	91%

Així doncs veiem com l'aparició de la teràpia sistèmica adjuvant oferia ja avantatges quan al control de la malaltia.

L'aparició del tractament multimodal o multidisciplinari, és a dir la combinació del tractament sistèmic (Quimioteràpia o Hormonoteràpia), la Radioteràpia i la Cirurgia constituí un avenç en el tractament del càncer de mama tant en les xifres de supervivència, com al període lliure de malaltia.

L'administració de tractament sistèmic va ser en un principi, posterior al tractament local d'acord a criteris patològics i clínics. Però es trobà un inconvenient important i era que un cop extreta la massa tumoral ja no es podia valorar l'eficàcia del tractament que s'estava administrant.

L'única manera que tenia el clínic de saber si el tractament era efectiu o no, era esperar la no aparició de recurrència, bé fos local o sistèmica.

Per tot això es va desenvolupar una altra estratègia de tractament, la **teràpia neoadjuvant**, és a dir l'administració de tractament sistèmic d'entrada. Això es justificava si hom assumia el principi que les micrometàstasis o cèl·lules potencialment metastàsiques ja eren presents al moment del diagnòstic de càncer de mama localment avançat i que aquest fet constituïa el problema més important, per sobre del control local de la malaltia, ja que en condicionava la supervivència.

La quimioteràpia s'administrava per un període d'acord amb els protocols de cada centre, posteriorment s'interrompia per aplicar la terapèutica local

assignada (cirurgia, radioteràpia o ambdues) i posteriorment es seguiria amb el règim quimioteràpic fins finalitzar l'esquema.

En contra d'aquesta modalitat s'argumentava que el tractament sistèmic s'indicava sense tenir un coneixement precís de l'estat clínic i/o patològic de la pacient ja que la quimioteràpia s'havia d'administrar abans de la dissecció axil·lar. Una altra objecció que es posava era la dilació en l'aplicació de tractament local en cas que el tractament sistèmic fos inefectiu.

Altres autors com Skipper i col.laboradors³¹ van argumentar en contra d'aquest fet. Ells sostenien que el comportament de les cèl·lules del tumor primari no seria indicatiu del comportament de les micrometàstasis, per tant si les cèl·lules del tumor primari tenien un creixement més ràpid llavors també serien més sensibles a les drogues citotòxiques i seria més eficaç la teràpia neoadjuvant.

A favor del tractament multidisciplinari s'argumentava que el clínic podia objectivar l'eficàcia o resposta del tumor al tractament primari. Si el tractament és eficaç el tumor disminueix de mida; si no ho és el tumor creix. En aquest supòsit el clínic podria interrompre el tractament ineficaç i buscar una alternativa, a la vegada que evitaria una toxicitat innecessària. Així mateix l'aplicació de teràpia neoadjuvant amb resposta permetria a posteriori fer tractaments locals menys agressius.

Hortobagyi (1990) publicà la seva experiència en tractar 174 pacients afectades de càncer de mama localment avançat³². Va incloure pacients en estadis T₃ i N₃. El règim administrat consistia en 3 cicles de Quimioteràpia tipus FAC (5-Fluoracil,

Adriamicina i Ciclofosfamida) seguits de tractament local, Radioteràpia per a les pacients que presentaven remissió completa clínica després de la quimioteràpia d'inducció, o Cirurgia (mastectomia radical modificada amb buidament ganglionar dels nivells I i II) per a les pacients amb resposta parcial. Posteriorment es seguiria amb quimioteràpia adjuvant fins completar 2 anys de tractament (amb una dosi total d'adriamicina de 450 mg/m²) amb CMF. Posteriorment el règim canvià, rebaixant aquest període de tractament a 9 mesos. Els resultats mostraren que de les 174 pacients, 168 queden lliures de malaltia després d'aplicar el tractament local.

S'obtenia remissió completa en 16.7% pacients, i resposta parcial en 70.7% pacients.

La supervivència obtinguda s'observa en la següent taula:

Taula 7 Supervivència global amb tractament interdisciplinari (Hortobagyi)

Supervivència	5 anys	10 anys
Estadi III_a	84%	56%
Estadi III_b	44%	26%

Estadi III_a : T₁₋₂ N₂ o T₃ N₀₋₁₋₂.

Estadi III_b : T₁₋₂ N₃ o T₄ N₀₋₁₋₂₋₃

La resposta a la quimioteràpia es correlacionava amb el pronòstic de les pacients. La supervivència global i el període lliure de malaltia foren més alts a les pacients que aconseguiren remissió completa. El fracàs local va aparèixer en 21 pacients (12%) i 64 pacients tenien fracàs sistèmic (36%).

En un altre estudi, *Swain i Lippman*³³ administraren tractament neoadjuvant amb quimioteràpia i hormonoteràpia a la vegada a 107 pacients, combinant règim de Ciclofosfamida, Adriamicina, 5-Fluoracil, Metotrexat i Tamoxifen, fins que s'arribava a la màxima resposta (es considerava màxima resposta quan els paràmetres de resposta es mantenien estables durant dues determinacions separades entre sí 6 setmanes). A les pacients catalogades com *Resposta completa* se'ls feia una biòpsia per assegurar la presència o no de tumor. Si la biòpsia era negativa per a tumor s'administrava Radioteràpia com tractament local. En el cas que hi hagués tumor residual, o bé es classifiqués com *Resposta parcial* o *No Resposta* la pacient anava al grup Cirurgia . La tècnica quirúrgica consistia en Mastectomia Radical Modificada amb buidament axil·lar i a més s'aplicava Radioteràpia. Posteriorment a la teràpia local es seguia amb la teràpia sistèmica, entre 1 any i 6 mesos.

Es va obtenir resposta a la quimioteràpia d'inducció en un 93% de les pacients, i 37 pacients van assolir una remissió completa tant clínica com patològica (pel que van seguir tractament local amb radioteràpia).

Quan a xifres de control local i supervivència es conclou el següent:

Taula 8 Resultats tr. neoadjuvant (Swain et al)

	Supervivència 4 anys	Recidiva Local
III_a	60%	17%
III_b	48%	49%
TOTAL	52%	33%

El grup de Milà³⁴ va aportar la seva experiència en un estudi on 277 pacients es distribuïen en tres grups, a totes se'ls donava quimioteràpia neoadjuvant i posteriorment es seguia radioteràpia, o bé radioteràpia amb quimioteràpia adjuvant o cirurgia i quimioteràpia adjuvant.

Els resultats mostraren que de les variables clàssiques, les que afectaven a la supervivència global eren la mida del tumor i l'estat dels ganglis axil·lars. Les pacients amb tumors majors de 10 cm., o en estadis N₂ tenien un pronòstic més desfavorable.

Quan al tractament aplicat, van veure que les pacients que havien seguit tractament adjuvant amb quimioteràpia, el període lliure de malaltia i la supervivència global augmentaven de forma significativa en comparació amb les pacients que només havien rebut radioteràpia. Per tant a partir d'aquí definiren el que seria el tractament ideal del càncer localment avançat i van aconsellar la quimioteràpia neoadjuvant, seguida de cirurgia ja que d'aquesta manera s'aconseguia la remissió completa patològica especialment en fer el buidament axil·lar, seguida de radioteràpia per minimitzar el risc de recidiva local i posteriorment seguir amb el règim establert de quimioteràpia adjuvant. Els autors també suggerien la possibilitat d'un tractament quirúrgic menys agressiu per a totes aquelles pacients que haguessin presentat una reducció significativa del volum tumoral.

Un altre estudi (Perloff ³⁵) es va comparar un grup de 113 dones a qui administrà quimioteràpia neoadjuvant i després les distribuïa aleatòriament en dos grups segons el tractament local (Cirurgia o Radioteràpia). Després seguia amb quimioteràpia adjuvant durant dos anys. Els autors no van trobar diferències en la supervivència ni en el control de la malaltia segons el tractament local aplicat.

Taula 9 Resultats(Perloff)

Tractament	Nº	R. local	P. Lliure Malaltia (mesos)	Supervivència (mesos)
Cirurgia	43	19%	29.2	39
Radioteràpia	44	27%	24.4	39

Taula 9

2. JUSTIFICACIÓ I IMPORTÀNCIA DEL TEMA

El tractament conservador es va proposar en el càncer de mama localment avançat per tal d'oferir una teràpia local menys agressiva a pacients el pronòstic de les quals era desfavorable a curt o mig termini.

Tractament Conservador amb Radioteràpia

La idea de càncer localment avançat i inoperabilitat han estat sempre lligades, de manera que s'han buscat alternatives terapèutiques per al control local de la malaltia.

Es va pensar que la radioteràpia que podria ser una alternativa al tractament quirúrgic però es va veure per una banda que s'acompanyava d'una alta taxa de morbiditat (ja que calien altes dosis d'irradiació) i per altra banda que la taxa de recidiva local era elevada

La idea de preservar l'òrgan afectat a malaltes amb CMLA ja s'acomplia en les pacients que rebien radioteràpia sola, però l'alt índex de recidiva local i metastasis a distància eren, com ja hem dit, un greu inconvenient a aquesta opció terapèutica que de seguida es va descartar com a teràpia única.

Tractament Conservador i Tractament neoadjuvant

El 1990 Bonadonna³⁶ et al. van publicar un estudi on s'administrava quimioteràpia primària a 157 pacients amb tumors majors de tres centímetres.

El criteri per fer cirurgia conservadora era aconseguir una mida tumoral de menys de tres centímetres el que es va aconseguir en el 81% dels casos (127 pacients). 75 pacients van seguir tractament conservador. 27 dones es van classificar com a resposta completa clínica de les quals només 9 van presentar-la patològica. Va haver fracàs del tractament en 13 pacients. 11 pacients van fer metàstasis a distància, i 2 pacients recidiva local, una del grup mastectomia i l'altra del grup tumorectomia. Malgrat que ell no va considerar tumors de l'estadi III (només va incloure T2 i T3) va poder mostrar la possibilitat i l'eficàcia del tractament conservador del càncer de mama.

Alguns autors havien alertat sobre els efectes de la quimioteràpia d'inducció als teixits i la seva influència sobre la morbiditat de la cirurgia en pacients sotmeses a aquestes terapèutiques.

Posteriorment s'ha negat l'efecte advers de la quimioteràpia preoperatòria en la cicatrització de les ferides i l'estètica d'aquestes pacients²⁷al contrari del que succeeix amb la radioteràpia.

Si en pacients amb càncer operable d'entrada s'acceptava el tractament quirúrgic conservador, perquè no es podia fer en pacients amb càncer localment avançat?

L'aparició de la quimioteràpia neoadjuvant, que permetia la reducció de la massa tumoral, va fer pensar que també algunes pacients amb càncer en estadi III es podrien beneficiar del tractament conservador sempre des de l'òptica del seguiment multidisciplinar.

Singleton et al.³⁸ al M.D. Anderson van avaluar retrospectivament la possibilitat de conservar la mama en 143 pacients en estadi III després de teràpia adjuvant. Després de revisar les peces quirúrgiques van veure que 33 pacients (23%) haguessin estat candidates a cirurgia conservadora en acomplir els criteris de tumors de menys de 3 cm., desaparició de l'edema de la pell, o absència de tumor multifocal. A més, d'aquestes 33 pacients el 42% no tenien tumor residual a la peça patològica i el 45% van presentar ganglis negatius.

Posteriorment Booser i col·laboradors³⁹ al mateix centre van poder aplicar tractament conservador en 40 pacients (19.3%) d'un grup de 207 pacients amb càncer de mama localment avançat després d'un protocol de quimioteràpia neoadjuvant amb antraciclins, seguit de cirurgia, radioteràpia i quimioteràpia

adjuvant.

Schwartz et al.⁴⁰ recolliren 108 pacients amb malaltia en estadi III i els van aplicar quimioteràpia d'inducció. Es va presentar resposta en el 48% dels casos (nº 77) i d'aquestes pacients, 55 (36%), van poder sotmetre's a cirurgia conservadora. La supervivència actuarial al 5 anys en aquest grup és del 73%.

Calais i col.laboradors⁴¹ va veure que era possible aplicar la cirurgia conservadora en 34 de 80 pacients (42,5%). D'aquesta cohort hi va haver 5 recidives local, 3 al grup mastectomia i 2 al grup tractament conservador.

Shen i col.laboradors de la Universitat de Texas estudien un grup de 33 pacients amb càncer localment avançat a qui administren un règim de quimioteràpia neoadjuvant seguit de tractament quirúrgic conservador, radioteràpia i quimioteràpia adjuvant i en un seguiment a 7 anys obtenen una supervivència global als 5 anys del 78 %, amb un període lliure de malaltia del 70% actuarial als 5 anys, amb el que conclouen que la teràpia conservadora es pot oferir a pacients seleccionades amb càncer de mama estadi III.

Zambetti⁴³ a Milà en un estudi el 1999 administrà un règim d'antraciclina i va aconseguir reduir el volum de tumoral a < 2 cm. a 28 de 84 pacients (32%) a les qui va poder oferir doncs, tractament conservador. Ella afirma que els criteris de selecció són empírics ja que és difícil la comprovació prèvia de la remissió

completa patològica, i per tant ell ofereix tractament conservador a aquelles pacients amb tumors de volum < 2 cm., no existència de microcalcificacions extenses o multifocalitat i desaparició de l'edema cutani. En el seguiment de les pacients ell observa que el tractament quirúrgic no afecta la supervivència o el fracàs local.

En un altre estudi del MD Anderson⁴⁴ publicat el 2004, a un grup de 89 pacients amb càncer de mama estadi III s'administrà tractament neoadjuvant amb antraciclins, seguit de cirurgia conservadora i radioteràpia. La taxa de supervivència lliure de malaltia actuarial als 5 anys és de 87% i la taxa de supervivència lliure malaltia locoregional és del 77%. Aquests autors comparen aquestes taxes d'altres estadis de càncer de mama a qui se'ls aplica el mateix règim terapèutic i no troben diferències a la recidiva local en funció de l'estadi. Assenyalen com a factors de pronòstic l'afectació ganglionar, la presència de volum tumoral > de 2 cm. I la presència d'invasió vascular, però no l'estadi de la malaltia.

En una altre estudi publicat el 2002⁴⁵ es revisa un grup de 62 pacients amb càncer de mama localment avançat a qui s'administra un règim d'antraciclins. Posteriorment s'indica cirurgia. En 22 pacients amb reducció del volum tumoral es va oferir tractament conservador. La resposta completa patològica va ser del 15%. La recidiva local es troba als 5 anys al 14% de les pacients per la supervivència local actuarial als 5 anys fou del 76% per a tot el grup, en canvi

puja fins el 96% als 5 anys al grup de pacients a qui s'havia fet tractament conservador.

La següent taula resumeix els resultats d'aquests estudis:

Taula 10 Resultats del tractament quirúrgic conservador

Autor	Nº	Tr. Conservador (%)	R. Local (%)	Supervivència 5a
Singletonary	143	23	-	-
Booser	207	27	-	-
Calais	80†	42.5	-	73%
Swartz	108	36	1.8%	73%
Shen	33	100	6%	78%
Chen	89	100	8%	91%
Cance	62	32	14%	96%

† Inclou pacients en estadi II.

Avui en dia ningú no dubta del paper de la quimioteràpia, la cirurgia o la radioteràpia en el tractament de la malaltia avançada però alguns esquemes de tractament han estat estudiats a partir d'estudis no randomitzats i per això caldrien estudis prospectius per avaluar la correcta seqüència de tractament.

3. HIPÒTESI DE TREBALL

EL TRACTAMENT DEL CÀNCER DE MAMA LOCALMENT AVANÇAT ÉS INTERDISCIPLINAR .

LA SEQÜÈNCIA DELS TRACTAMENTS NO ALTERA EL CONTROL DE LA MALALTIA I AIXÒ PERMET EN ALGUNS CASOS L'APLICACIÓ DE TRACTAMENT QUIRÚRGIC CONSERVADOR

4. OBJECTIUS

- I. Avaluar els resultats de l'aplicació d'un tractament multidisciplinar en el tractament del càncer de mama localment avançat en termes de supervivència global i període lliure de malaltia.***

- II. Avaluar la influència de l'ordre dels tractaments aplicats en la supervivència global***

- III. Avaluar el paper de la Cirurgia en el tractament del càncer de mama localment avançat contemplant la possibilitat d'aplicar tractament quirúrgic conservador.***

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1 DESCRIPCIÓ I DISSENY DE L'ESTUDI

L'estudi es basa en les pacients que consultaren i foren tractades per carcinoma de mama localment avançat des del 1 de gener de 1980 fins el 31 de desembre de 1995 a la C.S.U.B.

S'han inclòs totes aquelles pacients que complien els criteris de **càncer de mama localment avançat** seguint els criteris de Estadi III de l'AJCC.

- **T₄** Tots aquells tumors de qualsevol mida amb extensió a la paret toràcica o la pell.

T_{4a} Extensió a la paret toràcica

T_{4b} Edema, ulceració de la pell o nòduls satèl·lits a la mateixa mama afectada.

T_{4c} Ambdós conjuntament, T_{4a} i T_{4b}.

- **N₂** Aquells tumors amb metàstasis ganglionars ipsilaterals de mida superior a 2 cm.

S'han exclòs els casos de carcinoma inflamatori i els tumors T₃.

Aquest és un estudi retrospectiu i en part prospectiu, no aleatoritzat.

L'evolució en el temps de l'experiència del grup en el tractament del càncer de mama és la que ha dictat els tractaments que han seguit les pacients.

Per això hem classificat les pacients com es descriurà posteriorment en:

1.- **Grups terapèutics.** Segons el tractament aplicat d'inici. Com es veurà això a la sèrie històrica de l'estudi era una decisió exclusiva del cirurgià o ginecòleg responsable de la pacient. Posteriorment, amb la creació de la Unitat de Mama es protocol·litza l'atenció de manera que el tractament s'unifica per a totes les pacients.

2.- **Períodes terapèutics** . Es divideixen les pacients en tres grups segons l'any dels seu diagnòstic i tractament, que són els següents:

1980-1985 Sèrie històrica sense cap protocol

1986-1990 Període caracteritzat per la incorporació de l'Oncologia

1991-1995 Creació de la Unitat de Mama i elaboració d'un protocol

Les dades s'han obtingut a partir de l'Arxiu d'Històries Clíniques de la C.S.U.B., història clínica del Servei d'Oncologia Mèdica i arxius de la Unitat Funcional de Mama.

De cada pacient s'ha omplert un formulari que englobava tres aspectes:

1. Fitxa clínica
2. Fitxa tractaments
3. Fitxa patològica

1.- Fitxa Clínica

- Dades de filiació de la pacient
- Antecedents patològics
- Antecedents familiars
- Antecedents oncològics
- Antecedents patològics referits a malalties mamàries
- Data de la troballa
- Lateralitat del tumor localització, mida, afectació de la pell i el mugró
- Afectació ganglionar, i mida, tant axil·lar, supra o infraclavicular.
- Data de la 1^a visita i data del diagnòstic
- Data i resultat de PAAF i/o biòpsia
- Dades radiològiques.

2.- Fitxa de tractaments

- Tractament primari (Data del primer i últim tractament, dosi de quimioteràpics i resposta)
- Tractament quirúrgic (Data i tipus de cirurgia)

- Tractament adjuvant (Data del primer i últim tractament i dosi de quimioteràpia)
- Tractament hormonal
- Radioteràpia (dates d'inici i final i dosi aplicada)
- Seguiment (Recidiva, 2^a neoplàsia, tractament dels incidents, data i estat a l'últim control)

3.-Fitxa de tractaments

- Tipus histològic
- Diàmetre del tumor
- Grau
- Receptors hormonals
- Ganglis axil·lars dissecats i afectats per cadascun dels 3 nivells
- Metàstasis ganglionars, mida de la metàstasi major i afectació extraganglionar
- Presència o no de CDIS
- Grau nuclear

Tots els diagnòstics histològics s'han revisat i confirmat pel mateix patòleg.

La determinació del grau histològic s'ha fet segons la fórmula de Contesso.

Per a l'anàlisi de la **supervivència global** s'ha considerat el nombre de dies transcorreguts des de la data del primer tractament (fos local o sistèmic) fins a

la data de l'últim control, o la data de la defunció, la causa de la qual fos càncer o no.

Per a l'anàlisi de la **supervivència específica** s'han considerat el nombre de dies transcorreguts des del primer tractament fins a la data de defunció per a totes aquelles pacients la causa de la mort de les quals ha estat el càncer de mama.

Per a l'anàlisi del **període lliure de malaltia** s'ha considerat el nombre de dies des de l'inici del tractament d'entrada (primer tractament fos la Cirurgia o l'administració de tractament sistèmic) fins a l'aparició del fracàs de la malaltia, fos local o sistèmic.

Una pacient s'ha considerat **lliure de malaltia** si no presenta malaltia al moment de l'últim control, o si malgrat haver presentat fracàs, ha respost a la terapèutica de rescat.

Per a avaluar la **recidiva global** s'han tingut en compte tant les recidives locals com sistèmiques.

Es considera **recidiva local** la reaparició de malaltia al mateix pit afectat i tractat, o a la cicatriu quirúrgica.

Es considera **recidiva sistèmica** l'aparició de malaltia a distància, en una seu diferent al mateix pit o la cicatriu quirúrgica.

Tota la informació s'ha organitzat en una base de dades del programa *Acces* de Microsoft[®], i posteriorment s'han recodificat segons les necessitats de l'estudi, aplicant-les al paquet estadístic SPSS per a Windows.

Per a l'anàlisi de les corbes de supervivència, període lliure de malaltia, període lliure de recidives s'ha utilitzat la fórmula de *Kaplan- Meier* i la hipòtesi s'ha contrastat amb el *log-rank test*

Per a la comparació de les variables qualitatives s'ha fet servir el test de *la Chi-quadrat o test exacte de Fisher* i el test de la *t de Student* i test de *ANOVA* per a variables quantitatives.

Valors de p (2-tail) ≤ 0.05 s'han considerat indicatius de significació estadística.

A l'estudi s'introdueixen un total de 241 pacients, diagnosticades de càncer de mama localment avançat, durant el període de 1980 a 1995. El seguiment de les pacients es va tancar a 31 de desembre de 2005, el que significa un seguiment de 25 anys.

L'evolució del percentatge de casos de càncer localment avançat, respecte a la del global de càncers diagnosticats i tractats al nostre centre durant aquest període de temps, la veiem en aquesta taula:

Taula 11. Casos de càncer tractats al període de l'estudi i proporció de CMLA

ANY	Total càncer	Casos CMLA	%
1980	37	7	19%
1981	30	4	13.3%
1982	23	7	26%
1983	22	6	27.2%
1984	36	14	38.8%
1985	43	9	21%
1986	68	12	17.6%
1987	39	5	12.8%
1988	41	15	36.5%
1989	73	15	20.5%
1990	143	16	10%
1991	163	23	16%
1992	187	17	9.1%
1993	150	24	14.6%
1994	232	17	7.3 %
1995	217	51	23.5%
TOTAL	1504	241	14.56%

Es pot veure que malgrat l'augment dels casos de càncer de mama diagnosticats i tractats al nostre centre coincidint amb la creació de la Unitat Funcional de Mama el nombre de casos de càncer localment avançat s'ha mantingut estable.

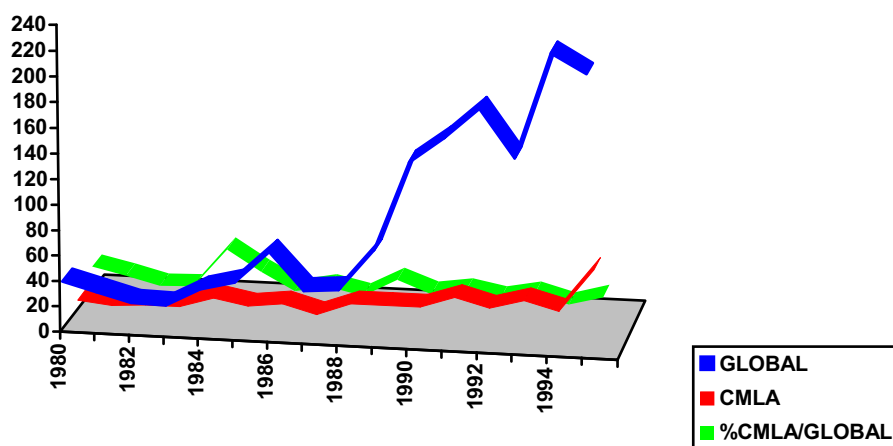


Fig. 1. Percentatge de pacients amb CMLA respecte al total de pacients tractades al període de l'estudi.

5.1.1.a. Característiques de les pacients

Dels 241 pacients, 4 són homes i 237 dones.

Taula 12. Característiques de les pacients

Característiques	Nº
Edat	
Mediana (Rang)	61 (26-90)
TNM	
T ₄ N _x	211 (87.5%)
T _x N ₂	30 (12%)
Premenopàusiques	76 (33%)
Postmenopàusiques	165 (66.8%)
Antecedents patològics	
Hipertensió	28
Cardiopaties	10
Tr. Psiquiàtrics	8
Tr. Tiroïdals	6
Altres	
Antecedents oncològics	
C. pròstata	1
C. Basocel·lular	1
C. Endometri	1
Mètode diagnòstic	
Biopsia diferida	0
PAAF tumor	124
PAAF adenopaties	36

5.1.1.b. Característiques dels tumors

Taula 13. Característiques dels tumors

Característiques	nº (%)
Lateralitat	
Dret	109 (47%)
Esquerre	132 (54.7%)
Mida clínica (mm)	55 (10-200)
Mida mamogràfica (mm)	40 (10-90)
Tipus histològic	
Carcinoma ductal infiltrant*	217 (91.82%)
Lobel·lar	9 (4.1%)
D'altres	15 (6.7%)
Grau histològic	
Grau I	14 (5.9%)
Grau II	776(45.5%)
Grau III	97 (48.5%)
Receptors d'estrògens §	
Positiu	126 (52%)
Negatiu	93 (39%)

* Es troba *Carcinoma In Situ* associat en 47 pacients

§ Es desconeixen els Receptors de 22 pacients

5.1.1.c. Característiques dels tractaments

Donat que el període de l'estudi és ampli, els tractaments aplicats són diversos, de manera que els definim com

1. **Tractament d'entrada o primari.** Local si el tractament d'entrada és la Cirurgia o sistèmic o neoadjuvant si és Quimioteràpia o Hormonoteràpia.
2. **Tractament locoregional.** Engloba la Cirurgia i/o la Radioteràpia.
3. **Tractament adjuvant.** L'administrat posterior al tractament local. Pot ser amb Quimioteràpia o Hormonoteràpia.

TRACTAMENT D'ENTRADA

Taula 14. Tractament d'entrada a la totalitat de pacients

<i>Tractament local</i>	82 (29.3%)	Cirurgia	81 (33.6%)
		Radioteràpia	1 (0.4%)
<i>Tractament sistèmic</i>	160 (66.3%)	Hormonoteràpia	43 (17.8%)
		Quimioteràpia	117 (48.5%)

1 pacient no va fer cap tractament.

Resposta al tractament primari

Per valorar la **resposta al tractament d'entrada sistèmic** s'ha fet servir la fórmula de l'OMS.

No es va poder valorar la resposta en 15 pacients, donat que es tracta d'un estudi retrospectiu.

Taula 15. Valoració de la Resposta

Remissió completa	18 (13.7%)	RESPOSTA	65 (41.5%)
Resposta > 50%	47 (21.7%)		
Resposta < 50%	38 (20.2%)	NO RESPOSTA	90 (55.4%)
Malaltia estable	37 (26.1%)		
Progressió	15 (8%)		

Tractament locoregional

Pot ser quirúrgic o radioteràpic i aplicar-se després del tractament neoadjuvant o bé com primer tractament.

Tractament quirúrgic

Es van intervenir 192 pacients el que suposa el 79.6% del total.

- Mastectomia 155 (80.7%)
- Tractament conservador 38 (19.79%)

Radioteràpia

L'administració de Radioteràpia ha estat irregular :

Taula 16. Administració de RDT

No radioteràpia	82 (35%)
Tractament únic	1 (0.4%)
Després de cirurgia	29 (12.1%)
Després de tractament sistèmic i cirurgia	126 (52.3%)

Tractament adjuvant

Van seguir tractament adjuvant 170 pacients el que suposa el 70.5 % del total.

La distribució es descriu en aquesta taula:

Taula 17 Administració de tractament adjuvant

Tractament adjuvant	170 (70.5%)	Hormonoteràpia	56 (32.9%)
		Quimioteràpia	114 (67.8%)
No tractament adjuvant		71 (29.4%)	

5.2 DESCRIPCIÓ SEGONS ELS PERÍODES TERAPÈUTICS

Donat que el període d'estudi és ampli, hem dividit el temps en tres períodes significatius i els hem comparat entre sí. Els anomenarem **períodes terapèutics**.

5.2.1 PERÍODE 1980-1985

Aquest període es caracteritza per una manca de protocol. Habitualment les pacients eren rebudes pel Servei de Cirurgia General o bé pel Servei de Ginecologia i era aquí on s'indicava la cirurgia com a tractament d'inici que a més era l'únic en la majoria dels casos.

La següent taula mostra la proporció dels casos de CMLA respecte el total de pacients amb càncer de mama tractats a la CSUB durant aquest període.

Taula 18. Període 1980-1985

ANY	Nº Càncer	Nº CMLA	Percentatge
1980	37	7	19%
1981	30	4	13.3%
1982	23	7	26%
1983	22	6	27.2%
1984	36	14	38.8%
1985	43	9	21%
TOTAL	191	47	24,6%

5.2.2 PERÍODE 1986-1990

Destaca aquí la substitució paulatina de la cirurgia per la quimioteràpia, com a primer tractament en el carcinoma de mama localment avançat.

Taula 19. Període 1986-1990

ANY	Nº Càncer	Casos CMLA	Percentatge
1986	68	12	17.6%
1987	39	5	12.8%
1988	41	15	36.5%
1989	73	15	20.5%
1990	143	16	10%
TOTAL	364	61	17,30%

5.2.3. PERÍODE 1991-1995

L'any 1990 es crea la Unitat Funcional de Mama de la CSUB que a la vegada consensua un protocol d'actuació. El 1992 es revisa aquest protocol i així es defineix l'actuació davant del càncer de mama no operable inicialment, o localment avançat.

Taula 20. Període 1991-1995

ANY	Casos Càncer	Casos CMLA	Percentatge
1991	163	24	14.7%
1992	187	17	9.1%
1993	153	24	15.6%
1994	232	16	7.3 %
1995	238	51	21.2%
TOTAL	978	133	13.59%

Veiem com el percentatge de pacients classificades com Estadi III ha disminuït respecte períodes previs.

Les pacients, un cop arribades a la Unitat Funcional de Mama, eren visitades per un especialista quirúrgic (ginecòleg o cirurgia general) i un oncòleg mèdic. Després de la valoració clínica, es procedia a confirmar el diagnòstic mitjançant punció aspiració amb agulla fina sempre i quan la pacient tingués una exploració radiològica prèvia. D'aquesta manera podia saber el diagnòstic el mateix dia de la visita i l'equip mèdic prendre una actitud terapèutica. Amb la PAAF a més, es coneixia també l'estat dels receptors hormonals.

Es sol·licitava un estudi d'extensió (gammagrafia òssia, analítica general, ECG, Rx. Tòrax) donat l'alt risc d'aquestes pacients de presentar malaltia metastàsica. Si l'estudi d'extensió era negatiu les pacients seguien el tractament primari indicat :

1.- Hormonoteràpia amb Tamoxifè 20mg/dia en cas de pacients postmenopàusiques amb receptors hormonals positius.

2.- Poliquimioteràpia, tipus CAF, a totes les pacients premenopàusiques, o pacients postmenopàusiques amb receptors negatius, < 65 anys:

- Ciclofosfamida 500mgr/m² ev. el dia 1
- Adriamicina 50 mgr/m² ev. el dia 1
- 5-Fluoracil 500 mgr/m² ev. els dies 1 i 8

Les pacients eren seguides en aquest període pel Servei d'Oncologia Mèdica.

La resposta al tractament primari es valorava comparant la mamografia i/o ecografia prèvia al tractament i la posterior.

Un cop finalitzat el tractament la pacient s'avaluava conjuntament per l'especialista quirúrgic i el mèdic i es decidia el tractament quirúrgic en funció de l'estat general de la pacient, la resposta al tractament primari i el consentiment de la mateixa pacient.

Taula 21 Característiques segons els períodes terapèutics

	1980-1985 N° 47	1986-1990N° 61	1991-1995 N° 133
Edat	62 (39-85)	56 (26-89)	60 (28-90)
TNM			
T4	42	59	117
N2	5	2	16
Tipus tumor			
CDI	43	61	112 (62.1%)
Altres	4	-	18 (27.8%)
Mida tumor			
Clínica	60(20-120)	60 (20-120)	65 (10-120)
Mamogràfica	§	60 (10-60)	23 (8-90)
Grau histològic			
I	2 (4%)	4(6.3%9	8 (3%)
II	21(44%)	26(41.2%)	26(17.1%)
III	19(40%)	24(38.2%)	42(32%)
R. d'Estrògens			
Positiu	19 (40.4%)	15 (23.8%)	66(59.4%)
Negatiu	23(48.9%)	23(36%)	33(26.1%)
Tractament 1^a			
Cirurgia	46 (93.6%)	34 (53.9%)	2(1.8%)
Quimioteràpia	1 (4%)	26 (39.6%)	90(68.4%)
Hormonoteràpia	-	1	41(29.7%)
No tractament	1	1	3
Resposta Tr. 1^o			
Resposta	§	6 (35.2%)	52(34.2%)
No resposta		11(64.7%)	64(58.7%)
Tr. Quirúrgic			
Mastectomia	44	45	76
Tr. Conservador	44	43(68.7%)	64(84.4%)
	-	2(4.7%)	36 (15.7%)
Tr. Adjuvant			
Quimioteràpia	19(40.4%)	37(58.7%)	106(79.87%)
Hormonoteràpia	10(21.2%)	21 (33.3%)	74 (55.1%)
No Tr. Adjuvant	9(19.1%)	16 (25.3%)	32(24.7%)
	28(59.5%)	24(38.1%)	29(26.1%)
Radioteràpia +			
	14 (30%)	42 (68.5%)	104 (78.5%)

5.3. DESCRIPCIÓ SEGONS GRUPS TERAPÈUTICS

Per tal d'avaluar paràmetres com la supervivència en funció dels tractaments seguits, hem dividit les pacients segons el tractament primari aplicat: Cirurgia, Quimioteràpia o Hormonoteràpia,

5.3.1 CIRURGIA

Del total de les pacients (241), 81 van seguir la Cirurgia com tractament primari és a dir el 33.6% del total.

5.3.1.a.- Característiques de les pacients

L'edat mediana de les pacients és de 57, rang: (34-89)

Classificació de les pacients segons el TNM:

T ₄	73
N ₂	8

El diagnòstic va ser per citologia en 5 casos i per biòpsia en 6 casos.

La mida clínica va ser (120-20), mediana : 45.

La mida mamogràfica va ser (10-40), mediana : 30.

5.3.1.b.- Característiques del tractament

Tractament locoregional

Quan a la tècnica quirúrgica emprada la distribució és la següent:

- | | |
|--|------------|
| · Mastectomia | 79 (97.5%) |
| · Quadrantectomia i buidament axil·lar | 2 (2.5%) |

Quan al tractament complementari aplicat es va donar Radioteràpia a 30 pacients després de la Cirurgia. 51 pacients no van rebre irradiació posterior.

Tractament adjuvant

El tractament adjuvant administrat es distribueix així:

- Quimioteràpia adjuvant 23 (28.3%)
- Hormonoteràpia adjuvant 20 (24.7%)
- Sense tractament adjuvant 38 (46.1%)

De les 23 pacients que van seguir tractament sistèmic amb quimioteràpia, 10 van seguir un esquema CMF i 13 esquema CAF.

El tractament hormonal adjuvant consistí en Tamoxifen 20 mg/dia.

De les 81 pacients es va administrar Radioteràpia posterior a 30 pacients a dosis que oscil·len entre els 45 i el 70 Gy.

5.3.1.c.- Característiques dels tumors

Tipus histològic

- C. Ductal Infiltrant 77 95.1%
- C. Coloide 1 1.2%
- C. Lobel·lar 3 3.7%

Es va trobar multifocalitat en 22 peces.

Grau Histològic

- Grau I 10 12.3%
- Grau II 42 51.8%
- Grau III 29 35.8%

Receptors hormonals d'estrògens

- Receptors POSITIUS 36 (44.4%)
- Receptors NEGATIUS 41 (50.1%)

L'estat hormonal es desconeix en 4 pacients.

Ganglis

Després de la cirurgia 53 pacients tenien ganglis positius (79%) en canvi 14 pacients (20%) van ser pN₀.

La mediana de ganglis extrets va ser 19 (1-38), i els ganglis metastàsics van ser de mediana 7 (0-25).

5.3.2 HORMONOTERÀPIA

Del total de pacients, a 43 (17.8%) se'ls va administrar Hormonoteràpia neoadjuvant en règim Tamoxifen 20 mg/dia.

5.3.2.a- Característiques de les pacients

Totes eren dones, amb edat mediana de 69 anys, (58-90). El 91.1% (40 pacients) tenien un tumor T4 i el 8,85% (3 pacients) tenien un tumor N2.

La mida clínica dels tumors ha estat mediana 45 mm, rang (10-90).

La mida tumoral a la mamografia ha estat 30 mm, rang (10-60).

5.3.2.b.- Característiques del tractament:

Resposta

La resposta al tractament primari va ser la següent:

Taula 22. Resposta al tractament neoadjuvant amb Hormonoteràpia

Remissió completa	1 (2.9%)	RESPOSTA	13 (9.3%)
Resposta > 50%	12 (5.8%)		
Resposta < 50%	4 (8.8%)	NO RESPOSTA	30 (90.1%)
Malaltia estable	20 (58.8%)		
Progressió	6 (17.6%)		

En la majoria dels casos la resposta al tractament primari condicionà el tractament posterior i així de les pacients amb malaltia estable se'n van intervenir 6 i una passà a fer quimioteràpia.

A la pacient que aconseguí remissió completa clínica, així com a pacients amb resposta parcial se'ls va poder aplicar tractament quirúrgic conservador.

Tractament quirúrgic

El tractament quirúrgic aplicat és el següent:

- Mastectomia 20 (53%)
- Tr. Conservador 11 (25%)

A 15 pacients no es va fer cap tractament quirúrgic.

Radioteràpia

Es va administrar Radioteràpia a 24 pacients:

- A les 11 pacients a qui es va poder aplicar el tractament quirúrgic conservador,
- 12 pacients del grup mastectomia,
- 1 pacient que va rebre Radioteràpia com únic tractament local.

Tractament adjuvant

El tractament adjuvant administrat es distribueix així:

- Quimioteràpia adjuvant 3 (8.3%)
- Hormonoteràpia adjuvant 19 (29.7%)
- No adjuvència 21 (61.1%)

Les 3 pacients que van fer Quimioteràpia havien presentat progressió i ganglis positius a la dissecció axil·lar. L'esquema quimioteràpic va ser CMF.

5.3.2.c Característiques dels tumors:

Tipus histològic

- C. Ductal infiltrant 42 (97%)
- C. Lobel·lar 1 (3%)

Grau Histològic:

- Grau I 0
- Grau II 6 (17.6%)
- Grau III 12 (35.3%)

Receptors hormonal

- Receptors positius 35 (81%)
- Receptors negatius 6 (17.6%)

Es desconeixen els receptors de dues pacients.

Ganglis

A les 28 pacients intervingudes el nombre de ganglis extrets va ser 19 de mediana (rang 1-38). 11 pacients (57%) van tenir ganglis positius i 8 malaltes, ganglis negatius (42.1%). La mediana de ganglis metastàsics trobats va ser de 2 (rang 0-12).

En dues pacients d'aquest grup, el tractament quirúrgic a l'axil·la va ser la Biòpsia selectiva del Gangli Sentinella.

5.3.3 QUIMIOTERÀPIA

Del total de les pacients estudiades van fer tractament primari sistèmic amb quimioteràpia 117 pacients, que representen el 48.5% del total.

5.3.3.a.- Característiques de les pacients

L'edat mediana de les pacients fou de 53 anys (28-71).

Classificació de les pacients

- T₄ 108 (92%)
- N₂ 9 (8%)

El diagnòstic va ser per Citologia en 64 casos i per Biòpsia en 42 casos.

5.3.3.b.- Característiques del tractament

L'esquema de quimioteràpia neoadjuvant va ser:

- esquema CAF en 108 pacients
- esquema CMF en 9 pacients

Resposta

Taula 23. Resposta al tractament neoadjuvant amb Quimioteràpia.

Remissió completa	23 (20%)	RESPOSTA	56 (47%)
Resposta >50 %	33 (29%)		
Resposta < 50%	26 (22%)	NO RESPOSTA	48 (41%)
Malaltia estable	17 (20.9%)		
Progressió	5 (6%)		

No es va poder valorar la resposta en 13 pacients.

Tractament locoregional

Després del tractament sistèmic, es va administrar Radioteràpia a 22 pacients i 89 es van intervenir quirúrgicament.

Els 6 casos restants no es va aplicar altre tractament complementari per progressió de la malaltia.

Tractament quirúrgic.

La tècnica quirúrgica aplicada a les pacients que es van intervenir fou la següent:

- Mastectomia 64 pacients
- Tr. Conservador 25 pacients

Radioteràpia

Es va administrar a 106 pacients:

- En 84 casos com a tractament complementari després de la Cirurgia
- En 22 casos com únic tractament local

Als casos on només es va fer Radioteràpia com tractament local la dosi majoritària va ser de 60 Gy. El rang de la dosi és [45-72]

Tractament adjuvant

El tractament adjuvant va ser el següent:

- Quimioteràpia en 80 casos
- Hormonoteràpia en 9 casos

En 28 casos no es va donar cap tractament adjuvant, i només 4 d'aquestes pacients es van intervenir quirúrgicament. A la resta de pacients es va

suspendre el tractament per progressió de la malaltia o per voluntat de la pròpia pacient.

5.3.3.c.- Característiques dels tumors

Tipus histològic

· C.D.I.	73	78.3%
· C. Lobel·lar	4	5.4%
· C.D. <i>in situ</i> alt grau	1	1.3%
· No Tumor	8	10.8%
· C. Metaplàsic	2	2.7%
· Mucoepidermoïde	1	1.3%

Receptors horminals

· Receptors positius	59	(45.7%)
· Receptors negatius	43	(37.1%)

Es desconeixen els receptors de 11 pacients.

Ganglis

L'anàlisi del buidament axil·lar mostrà que 54 pacients (73%) tenien ganglis positius, i 18 pacients (24%) eren ganglis negatius. A cada buidament es van extreure una mediana de 17 ganglis (3-48). La mediana de ganglis metastàsics era de 6 (0-33).

Taula 24. Característiques segons els grups terapèutics

	CIRURGIA	QUIMIOTERÀPIA	HORMONOTERÀPIA
Edat	57 (34-89)	53 (28-71)	69 (48-90)
TNM			
T4	73	89	31
N2	8	16	3
Tipus tumor			
CDI	77	58	33
Altres	4	16	1
Mida tumor			
Clínica	45(10-120)	50 (10-200)	45 (10-90)
Mamogràfica	30 (10-40)	19 (10-90)	30 (10-60)
Grau histològic			
I	10	10	0
II	42	24	6
III	29	19	12
R. d'estrògens			
Positiu	36	48	26
Negatiu	41	39	6
Resposta Tr. 1º			
Resposta	-	45	3
No resposta	-	47*	29§
Tr. Quirúrgic	81	89	31
Mastectomia	79	64	20
Tr. Conservador	2	25	11
Tr. Adjuvant	41	89	24
Quimioteràpia	20	80	3
Hormonoteràpia	21	9	21
Radioteràpia	32	106	33

*Progressió en 7 pacients. § No valorada en 2 pacients.

5.4. FACTORS DE PRONÒSTIC

5.4.1. EDAT

L'edat de les pacients va ser de mitjana 59.63 anys +/- 12.9 i un rang de 26-90 anys (mediana 61).

EDAT I PERÍODE TERAPÈUTIC

Taula 25. Edat i període terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
1980-1985	47	61.6	11.4
1986-1990	61	56.6	13.3
1991-1995	133	60.1	3.1

S'observen diferències estadísticament significatives entre els grups 1 i 2 (test exacte de Fisher; $p= 0.012$).

EDAT I GRUP TERAPÈUTIC

Quan a la distribució de l'edat segons els grups terapèutics es troba el següent

Taula 26. Edat i grup terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
Cirurgia	81	62.9	12.2
Hormona	43	73.3	7.2
Quimioteràpia	117	52.5	10.2

La distribució entre els grups és estadísticament significativa, test exacte de Fisher $p<.0001$

5.4.2. ESTAT MENSTRUAL

ESTAT MENSTRUAL I PERÍODES TERAPÈUTICS

Taula 27. Estat menstrual i període terapèutic

	Premenopàusiques	Postmenopàusiques
1980-1985	7 (15.2%)	40 (84.7%)
1986-1990	20 (33.3%)	40 (66.6%)
1991-1995	28 (25.1%)	85 (75.2%)

No hi ha diferències estadísticament significatives $p=0.12$

ESTAT MENSTRUAL I GRUPS TERAPÈUTICS

Taula 28. Estat menstrual i grup terapèutic

	Premenopàusiques	Postmenopàusiques
Cirurgia	16 (20%)	64 (80%)
Hormona	-	54 (100%)
Quimioteràpia	43 (37.1%)	80(62.8%)

Les diferències són estadísticament significatives $p<0.0001$

5.4.3 CLASSIFICACIÓ TNM

TNM I GRUPS TERAPÈUTICS

Taula 29. TNM i grup terapèutic

	T₄ N₀₋₁	T_x N₂	T₄ N₂
Cirurgia	62 (76.5%)	8 (9.8%)	11 (13.5%)
Hormona	28 (82.3%)	2 (5.8%)	4 (11.7%)
Quimioteràpia	53 (45%)	18 (15.2%)	47 (40%)

Hi ha diferències entre els grups p=0.0013.

TNM I PERÍODES TERAPÈUTICS

Taula 30. TNM i període terapèutic

	T₄ N₀₋₁	T_x N₂	T₄ N₂
1980-1985	35 (83.3%)	5 (11.9%)	2 (4.7%)
1986-1990	44 (72.3%)	4 (6.5%)	3 (21.3%)
1991-1995	65 (58.1%)	19 (16.9%)	28 (25%)

No hi ha diferències estadísticament significatives p=0.13.

5.4.4 GRAU HISTOLÒGIC

GRAU HISTOLÒGIC I PERÍODE TERAPÈUTIC

La distribució del grau histològic trobat a les peces quirúrgiques segons el període terapèutic estudiat és la següent:

Taula 31. Grau i període terapèutic

	Grau I	Grau II	Grau III
1980-1985	2	21	19
1986-1990	4	26	24
1991-1995	8	36	43

No hi ha diferències estadísticament significatives entre els tres grups (t test $p < 0.85$).

GRAU HISTOLÒGIC I GRUP TERAPÈUTIC

Si analitzem el grau histològic segons el tractament primari administrat, veiem el següent:

Taula 32. Grau i grup terapèutic

	Grau I	Grau II	Grau III
Cirurgia	7 (8.2%)	42 (53.5%)	29 (37.1%)
Hormona	0	6 (33.5%)	11 (61.1%)
Quimioteràpia	3 (4.2%)	27 (38.5%)	40 (57.1%)

No hi ha diferències estadísticament significatives $p: 0.064$.

5.4.5 TIPUS HISTOLÒGIC

Les troballes anatomopatològiques en totes aquelles pacients intervingudes s'han analitzat, dividint entre *Carcinoma Ductal Infiltrant* i *Altres*.

TIPUS HISTOLÒGIC I PERÍODE TERAPÈUTIC

Taula 33. Tipus histològic i període terapèutic

	C.D.I.	Altres
1980-1985	39 (86.1%)	6 (13.3%)
1986-1990	62 (100%)	0
1991-1995	114 (83.9%)	20 (16.7%)

Les diferències entre ambdós grups són estadísticament significatives $p=0.0043$.

TIPUS HISTOLÒGIC I GRUP TERAPÈUTIC

Taula 34. Tipus histològic i grup terapèutic

	C.D.I.	Altres
Cirurgia	75 (92%)	6 (7.4%)
Hormona	18 (34.9%)	1 (5.3%)
Quimioteràpia	81 (78.6%)	22 (21.3%)

Trobem diferències estadísticament significatives entre els tres grups ($p<0.003$).

5.4.6 MIDA TUMORAL CLÍNICA

La mesura del tumor per exploració clínica ha revelat que els tumors medien de mitjana 54.8 mm. +/- 28.2 mm. amb un rang de 10 a 200 (mediana: 50).

MIDA CLÍNICA I PERÍODE TERAPÈUTIC

Taula 35. Mida clínica i període terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
1980-1985	4	65.0	44.3
1986-1990	29	65.6	41.1
1991-1995	93	51.1	21.2

Hi ha diferències estadísticament significatives entre el període 1986-1990 i el 1991-1995 ($p < 0.015$).

MIDA CLÍNICA I GRUP TERAPEÙTIC

Taula 36. Mida clínica i grup terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
Cirurgia	15	51.0	28.1
Hormona	31	48.2	16.1
Quimioteràpia	80	58.1	31.5

No hi ha diferències estadísticament significatives entre els tres grups ($p = 0.21$)

5.4.7 MIDA TUMORAL MAMOGRÀFICA

Donat que l'estudi és retrospectiu en alguns casos no s'ha pogut disposar d'aquesta dada.

La mida segons la mamografia d'entrada va ser de mitjana 36.9 mm +/- 17.12 (mediana 31) i amb un rang [10-90].

MIDA MAMOGRÀFICA I PERÍODE TERAPÈUTIC

Taula 37. Mida mamogràfica i període terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
1980-1985	-	-	-
1986-1990	21	36.4	18.1
1991-1995	42	37.2	16.9

No trobem diferències estadísticament significatives entre els dos grups (t test $p < 0.87$).

MIDA MAMOGRÀFICA I GRUP TERAPÈUTIC

Taula 38. Mida mamogràfica i grup terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
Cirurgia	15	51.0	28.1
Hormona	31	48.2	16.1
Quimioteràpia	80	58.1	31.5

No hi ha diferències estadísticament significatives.

5.4.8 GANGLIS DISSECATS

La limfadenectomia axil·lar en la majoria de les intervencions quirúrgiques va fer-se segons la tècnica estandarditzada traient els tres nivells de Berg.

La mediana de ganglis extrets per procediment va ser de 16.7 +/- 8.4 ganglis amb un rang de 2 -44 (mediana 16).

GANGLIS DISSECATS I PERÍODE TERAPÈUTIC

Taula 39. Ganglis dissecats i període terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
1980-1985	36	12.1	7.1
1986-1990	36	13.7	7.2
1991-1995	110	19.9	8.1

Troblem diferències estadísticament significatives entre el primer període (1980-1985) i el tercer (1991-1995) ($p<0.0001$); i entre el segon període (1986-1990) i el tercer (1991-1995) ($p<0.0001$).

GANGLIS DISSECATS I GRUP TERAPÈUTIC

Taula 40. Ganglis dissecats i grup terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
Cirurgia	67	12.8	6.7
Hormona	28	17.4	9.4
Quimioteràpia	87	20.2	8.1

Troblem diferències estadísticament significatives entre els grups Cirurgia i Quimioteràpia ($p<0.0001$) i entre el grup Cirurgia i Hormonoteràpia ($p=0.021$).

5.4.9. GANGLIS METASTÀSICS

La mediana de ganglis metastàsics trobats a cada buidament axil·lar fou de 5.6 +/- 6.8 ganglis afectats, amb un rang de 0-33 ganglis (mediana: 3).

GANGLIS METASTÀSICS I PERÍODE TERAPÈUTIC

Taula 41. Ganglis metastàsics i període terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
1980-1985	36	6.1	6.1
1986-1990	36	5.7	7.7
1991-1995	110	5.3	6.7

No trobem diferències estadísticament significatives.

GANGLIS METASTÀSICS I GRUP TERAPÈUTIC

Taula 42. Ganglis metastàsics i grup terapèutic

	Nº casos	Mediana	DS
Cirurgia	67	5.4	6.1
Hormona	28	2.5	3.2
Quimioteràpia	97	6.5	7.6

Hi ha diferències significatives entre els grups Hormona i Quimioteràpia (t test $p < 0.020$) però no entre els grups de tractament sistèmic d'entrada i el grup Cirurgia.

5.4.10. RECEPTORS HORMONALS ESTROGÈNICS

RECEPTORS HORMONALS ESTROGÈNICS I GRUP TERAPÈUTIC

Taula 43. RRHH i període terapèutic

	R +	R -
1980-1985	19 (45.2%)	23 (54.7%)
1986-1990	25 (41.1%)	35 (58.3%)
1991-1995	69 (68.3%)	32 (31.6%)

No hi ha diferències estadísticament significatives.

RECEPTORS HORMONALS ESTROGÈNICS I GRUP TERAPÈUTIC

Taula 44. RRHH i grup terapèutic

	R +	R -
Cirurgia	36 (46.1%)	42 (53.8%)
Hormona	28 (81.1%)	6 (18.7%)
Quimioteràpia	51 (54.8%)	42 (45.1%)

No trobem diferències estadísticament significatives.

5.4.11. TRACTAMENT ADJUVANT

TRACTAMENT ADJUVANT I PERÍODE TERAPÈUTIC

Taula 45. Adjuvència i període terapèutic

	NO TR	HT	QT
1980-1985	28 (59.5%)	9 (19.1%)	10 (21.1%)
1986-1990	25 (40.8%)	15 (24.5%)	21 (34.4%)
1991-1995	30 (26.7%)	29 (19.6%)	75 (53.5%)

Hi ha diferències estadísticament significatives entre els tres grups ($p=0.0006$).

TRACTAMENT ADJUVANT I GRUP TERAPÈUTIC

Taula 46. Adjuvència i grup terapèutic

	NO TR	HT	QT
Cirurgia	37 (45.6%)	21 (25.6%)	23 (28.3%)
Hormona	17 (50%)	23 (41.1%)	3 (8.6%)
Quimioteràpia	28 (26.6%)	12 (11.4%)	80 (58.1%)

Hi ha diferències estadísticament significatives ($p<0.0001$) entre els tres grups.

5.4.12. TRACTAMENT D'ENTRADA I PERÍODE TERAPÈUTIC

Taula 47. Tractament d'entrada i període terapèutic

	Cirurgia	Hormona	Quimioteràpia
1980-1985	44 (95.5%)	0	2 (4.3%)
1986-1990	34 (56.6%)	1(1.6%)	25 (41.6%)
1991-1995	2 (2.7%)	42 (28.8%)	91 (68.4%)

Les diferències entre els tractaments aplicats segons el període terapèutic són estadísticament significatives ($p < 0.0001$).

Agrupació de factors de pronòstic segons els PERÍODES TERAPÈUTICS.

S'han agrupat els factors pronòstics segons els períodes terapèutics per tal de comprovar l'existència o no de biaixos de distribució.

Taula 48. Factors de pronòstic segons els períodes terapèutics

1980-1985	<i>Edat</i>	<i>p=0.012 vs. 1986-1990</i>
	Estat Menstrual	N.S.
	TNM	N.S.
	Grau Histològic	N.S.
	<i>Tipus Histològic</i>	<i>p=0.003</i>
	<i>Ganglis Extrems</i>	<i>p<0.0001 vs 1991-1995</i>
	Ganglis Metastàsics	N.S.
	<i>Receptors</i>	<i>p=0.0014</i>
<i>Tr. Adjuvant</i>	<i>p<0.0001</i>	
<i>Tr. Primari</i>	<i>p<0.0001</i>	
1986-1990	<i>Edat</i>	<i>p=0.012 vs. 1980-1985</i>
	Estat Menstrual	N.S.
	TNM	N.S.
	Grau Histològic	N.S.
	<i>Tipus Histològic</i>	<i>p=0.003</i>
	<i>Ganglis Extrems</i>	<i>p<0.0001 vs 1991-1995</i>
	Ganglis Metastàsics	N.S.
	<i>Receptors</i>	<i>p=0.0014</i>
<i>Tr. Adjuvant</i>	<i>p<0.0001</i>	
<i>Tr. Primari</i>	<i>p<0.0001</i>	
1991-1995	Edat	N.S.
	Estat Menstrual	N.S.
	TNM	N.S.
	Grau Histològic	N.S.
	<i>Tipus Histològic</i>	<i>p=0.003</i>
	<i>Ganglis Extrems</i>	<i>p<0.0001 vs altres</i>
	Ganglis Metastàsics	N.S.
	<i>Receptors</i>	<i>p=0.0014</i>
<i>Tr. Adjuvant</i>	<i>p<0.0001</i>	
<i>Tr. Primari</i>	<i>p<0.0001</i>	

Agrupació de factors segons els GRUPS TERAPÈUTICS

Taula 49. Factors de pronòstic segons els grups terapèutics

CIRURGIA	<i>Edat</i> <i>Estat Menstrual</i> TNM Grau Histològic <i>Tipus Histològic</i> <i>Ganglis Extrems</i> <i>Ganglis Metastàsics</i> Receptors Tr. Adjuvant	$p < 0.0001$ $p < 0.0001$ N.S. N.S. $p < 0.003$ $p < 0.0001$ vs QT i HT $p = 0.0022$ $p = 0.0014$ $p < 0.0001$
HORMONA	<i>Edat</i> <i>Estat Menstrual</i> TNM Grau Histològic <i>Tipus Histològic</i> <i>Ganglis Extrems</i> <i>Ganglis Metastàsics</i> Receptors Tr. Adjuvant	$p < 0.0001$ $p < 0.0001$ N.S. N.S. $p < 0.003$ $p < 0.0001$ vs CIR $p = 0.02$ vs QT $p = 0.0022$ $p < 0.0001$
QUIMIOTERÀPIA	<i>Edat</i> <i>Estat Menstrual</i> TNM Grau Histològic <i>Tipus Histològic</i> <i>Ganglis Extrems</i> <i>Ganglis Metastàsics</i> Receptors Tr. Adjuvant	$p < 0.0001$ $p < 0.0001$ N.S. N.S. $p < 0.003$ $p < 0.0001$ vs CIR $p = 0.02$ vs HT $p = 0.0022$ $p < 0.0001$

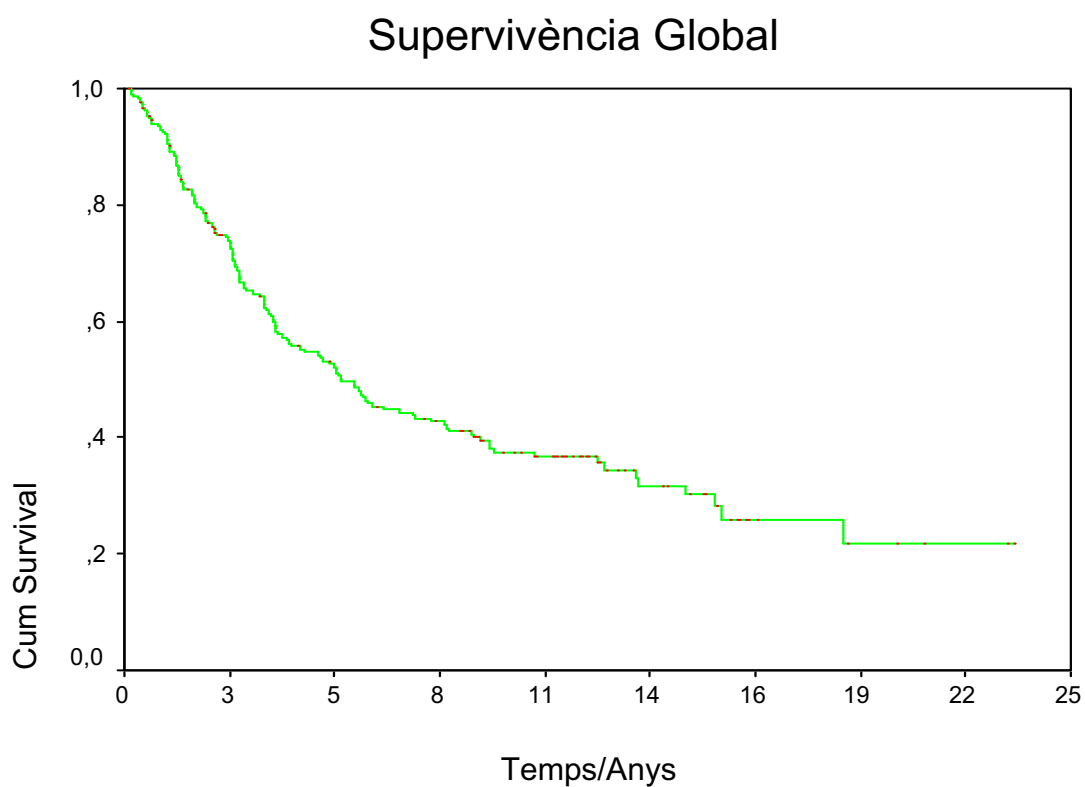
RESULTATS

6.1. RESULTATS DE LA SÈRIE

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

Nombre	241
Morts	138 (57%)
Mediana Supervivència	5.65
IC (95%)	4.18-7.1

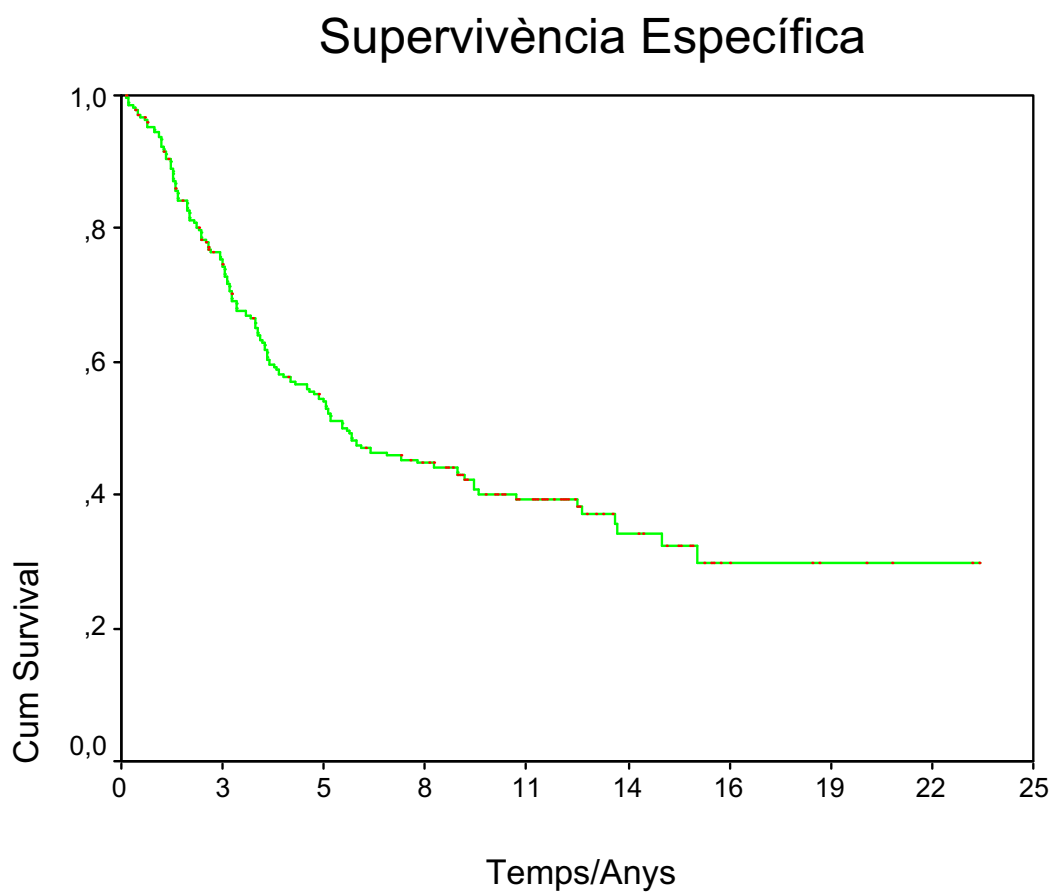
Figura 2. Supervivència global de la sèrie



SUPERVIVÈNCIA ESPECÍFICA. GLOBAL

Nombre	241
Morts	124 (51%)
Mediana Supervivència	6.09
IC (95%)	4.2-7.98

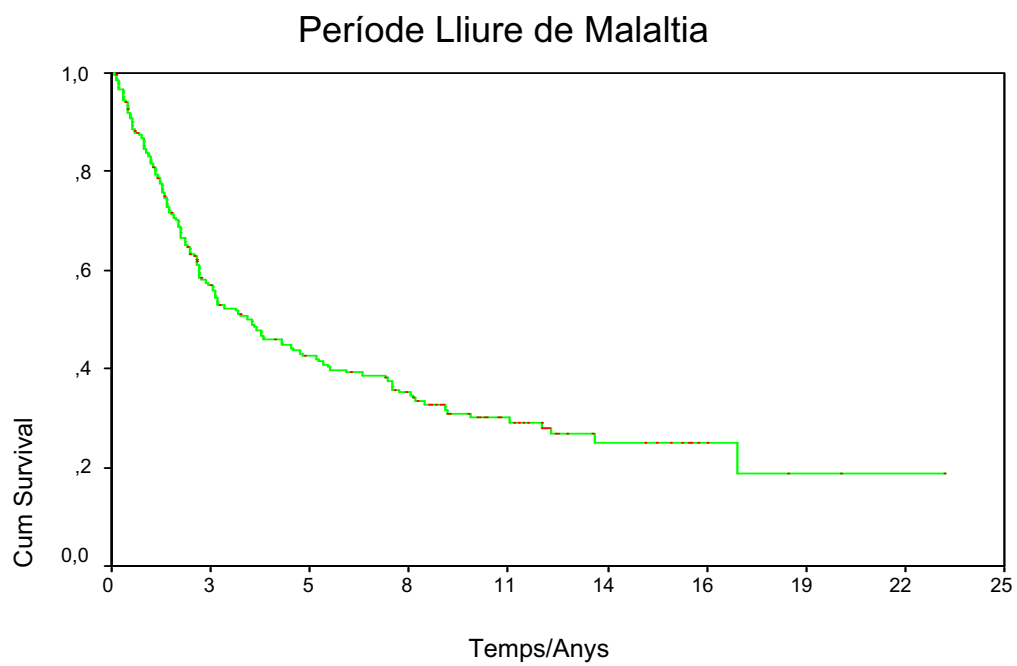
Figura 3. Supervivència específica per càncer de la sèrie



PERÍODE LLIURE DE MALALTIA. GLOBAL

Nombre	241
Recidives	96
Mediana Supervivència	4.16
IC (95%)	2.63-5.7

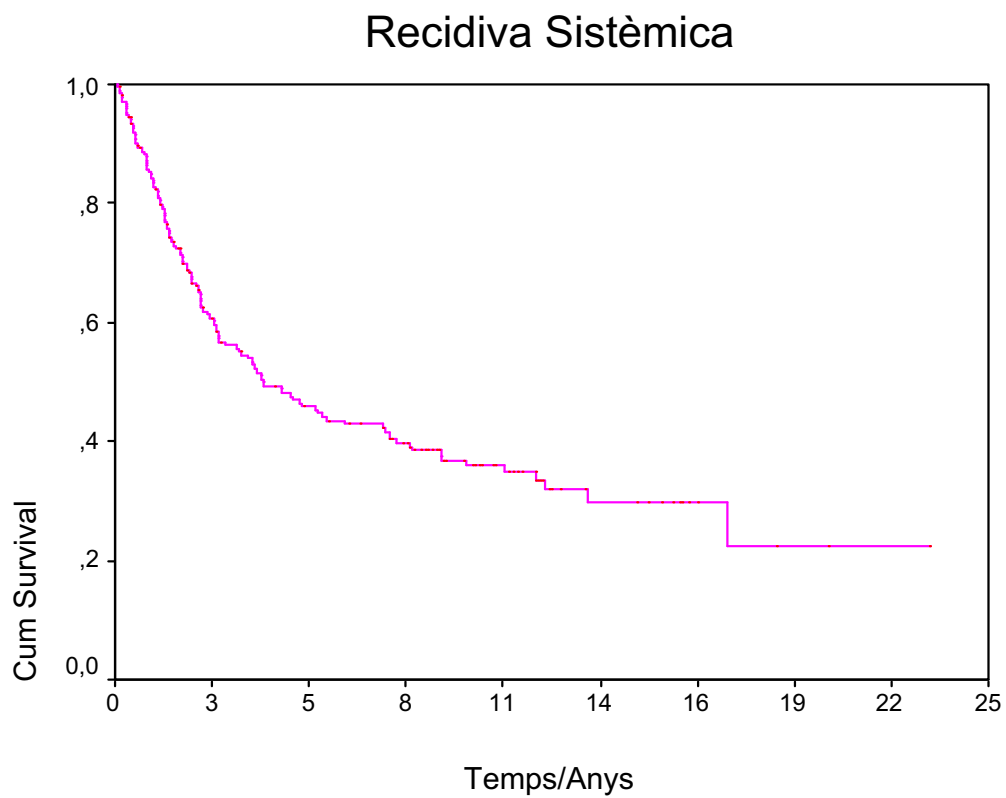
Figura 4. Període lliure de malaltia de la sèrie



RECIDIVA SISTÈMICA.GLOBAL

Nombre	241
Recidives	127
Mediana Supervivència	4.16
IC (95%)	2.63-5.70

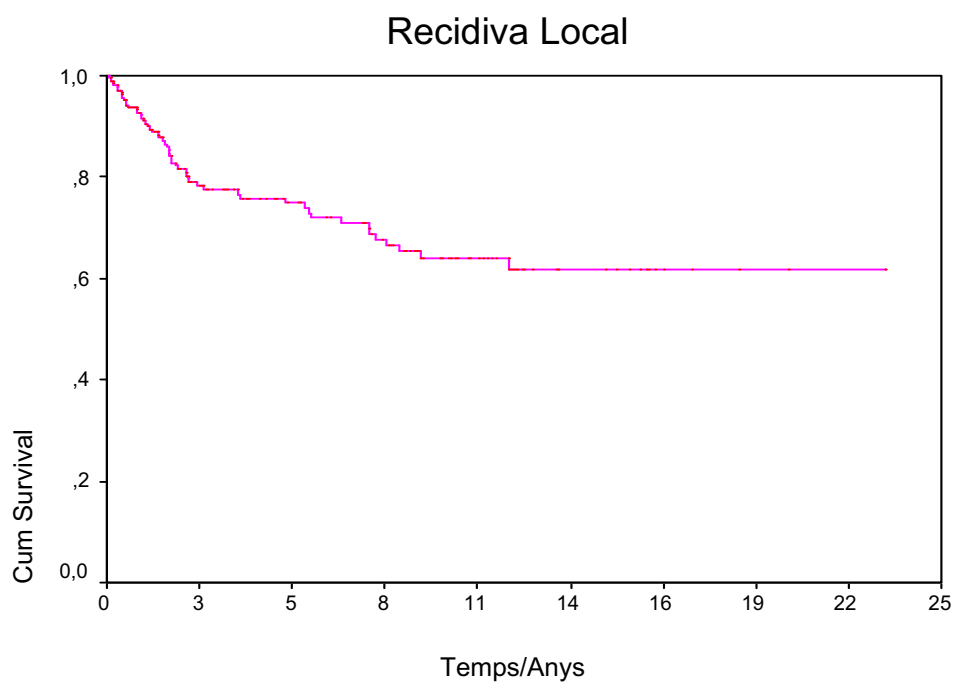
Figura 5. Recidiva sistèmica de la sèrie



RECIDIVA LOCAL. GLOBAL

Nombre	241
Recidives	56
Mediana Supervivència	-
IC (95%)	-

Figura 6. Recidiva local de la sèrie



6.2 EDAT

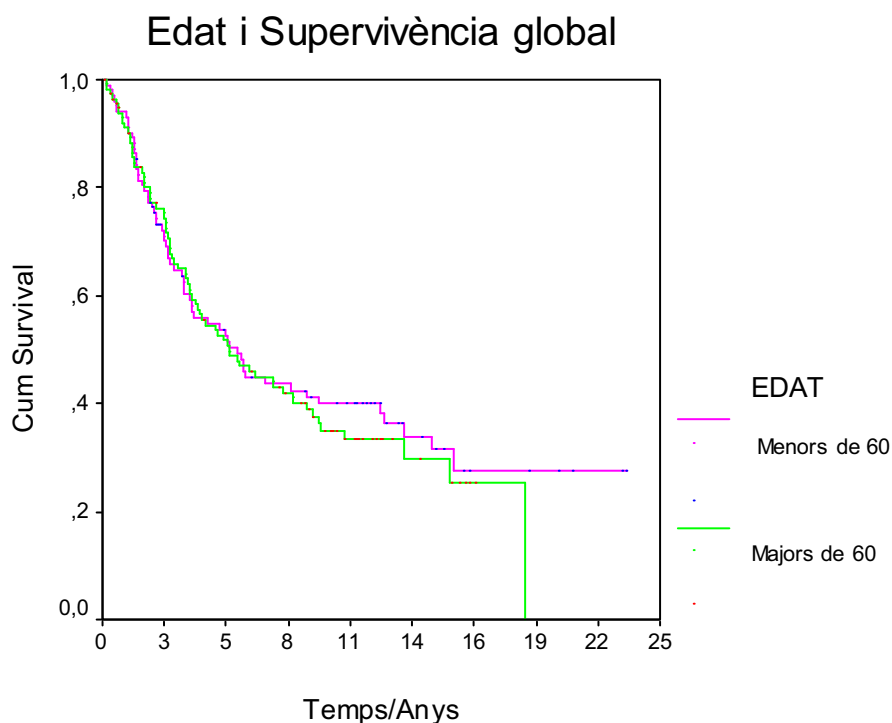
Per analitzar l'edat s'han dividit les pacients en dos grups; segons si eren majors o menors de 60 anys, aconseguint dos grups, homogenis quan al nombre.

Edat i Supervivència Global

	< 60 anys	> 60 anys
Nombre	122	129
Morts	72	62
Mediana Supervivència	6.01	5.62
IC 95%	3.9-8.11	3.47-7.7

Edat < 60 vs. Edat > 60 P = 0.62

Figura 7. Supervivència global i edat



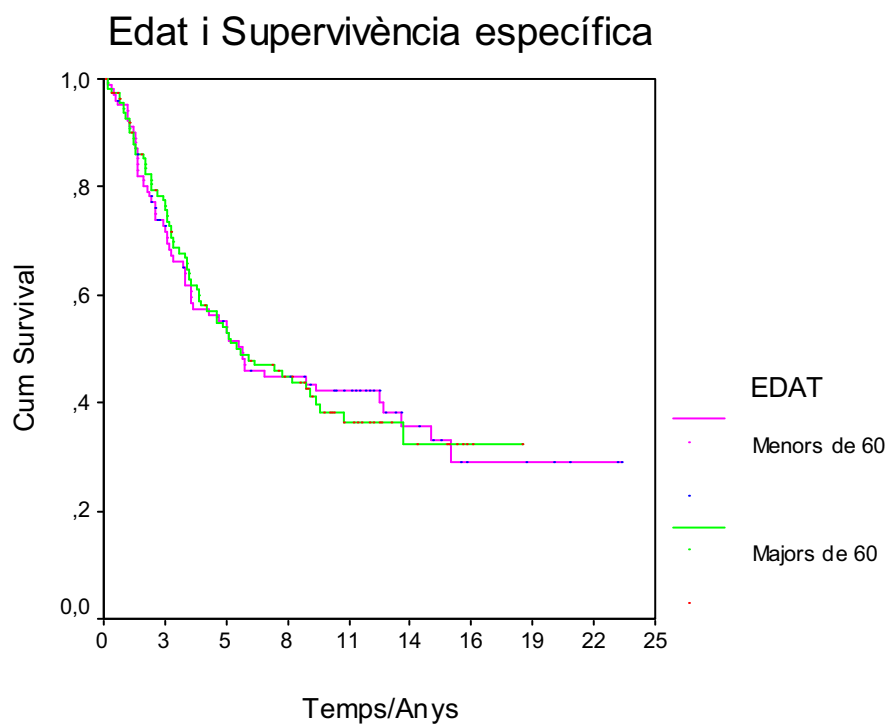
No trobem diferències estadísticament significatives entre els dos grups.

Edat i Supervivència específica

	< 60 anys	> 60 anys
Nombre	122	129
Morts	59	62
Mediana Supervivència	6.16	5.98
IC 95%	4.22-8.11	3.42-8.53

Edat < 60 vs. Edat > 60 p 0.97

Figura 8. Supervivència específica i edat



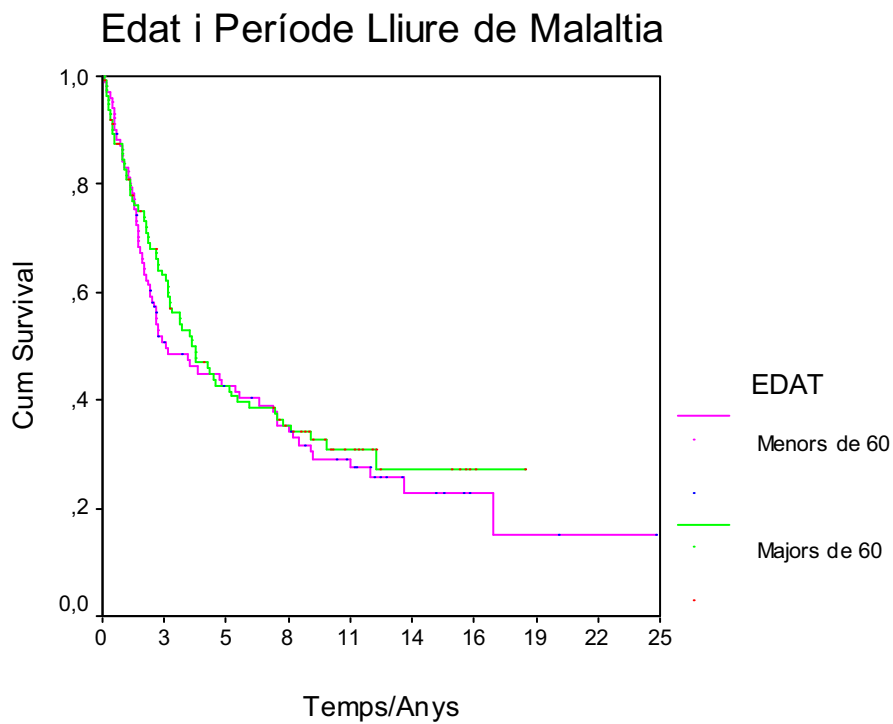
No hi ha diferències significatives

Edat i Període Lliure de Malaltia

	< 60 anys	> 60 anys
Nombre	112	129
Recidives	71	70
Mediana Supervivència	2.76	3.99
IC 95%	0.9-4.55	2.76-5.22

Edat < 60 vs. Edat > 60 p 0.48

Figura 9. Període lliure de malaltia i edat



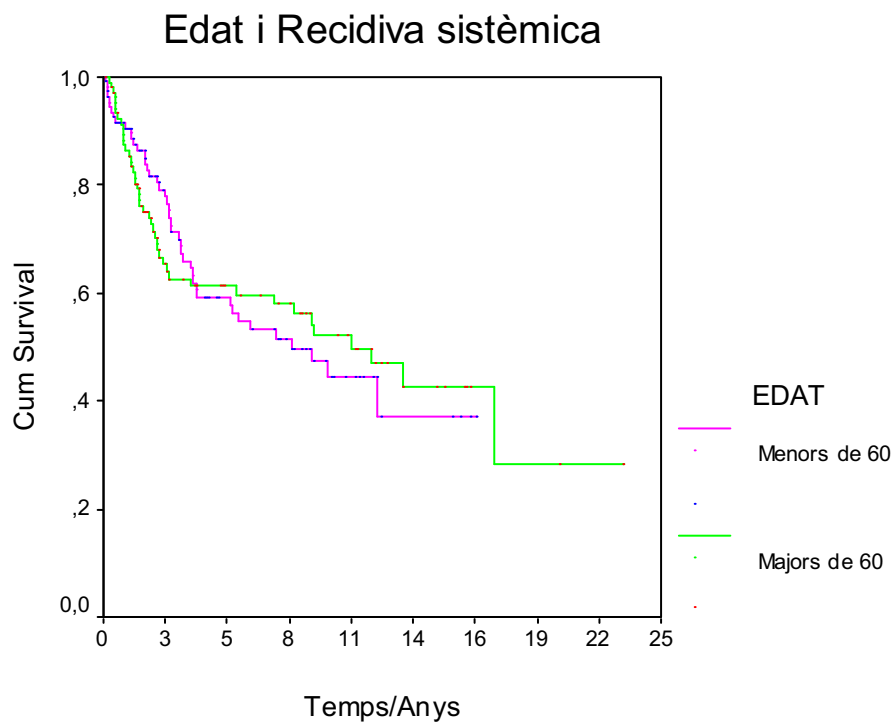
No trobem diferències significatives

Edat i Recidiva Sistèmica

	< 60 anys	> 60 anys
Nombre	112	129
Recidives	44	45
Mediana Supervivència	8.3	10.9
IC 95%	4.24-12.42	6.7-15.2

Edat < 60 vs. Edat > 60 P = 0.97

Figura 10. Recidiva sistèmica i edat



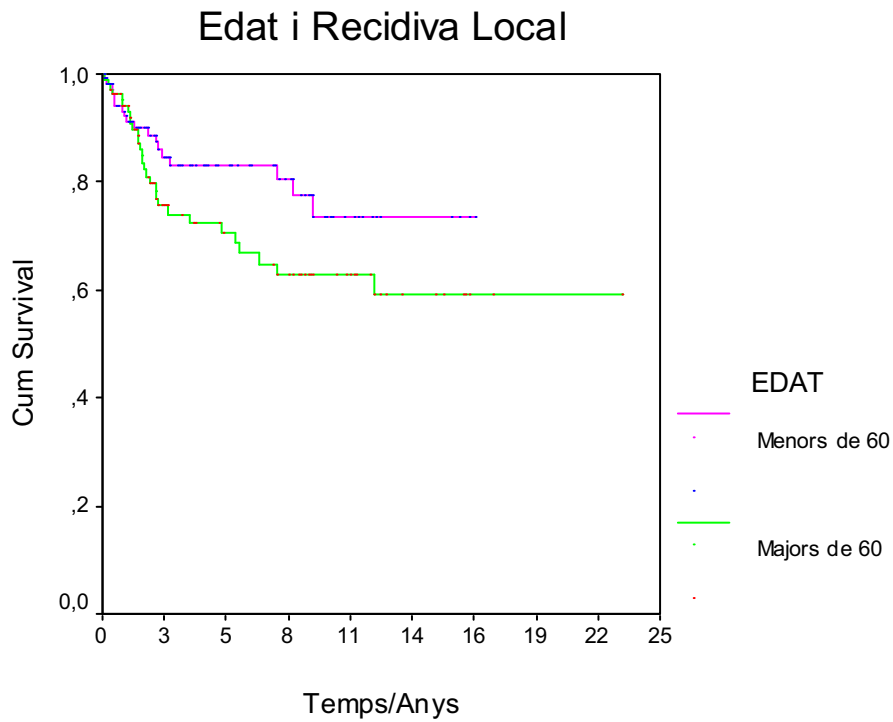
No hem trobat diferències significatives entre els dos grups d'edat.

Edat i Recidiva Local

	< 60 anys	> 60 anys
Nombre	112	129
Recidives	18	29
Mediana Supervivència	-	-
IC 95%	-	-

Edat < 60 vs. Edat > 60 $p=0.08$

Figura 11. Recidiva local i edat



No hi ha diferències significatives

6.3 ESTAT MENSTRUAL

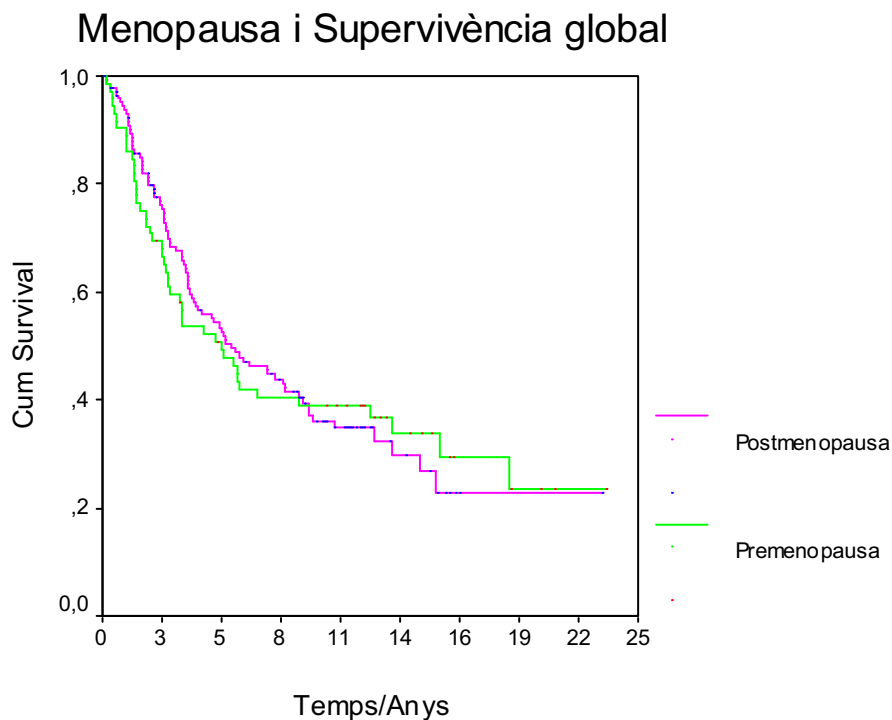
En dividir les pacients segons si eren premenopàusiques o postmenopàusiques veiem que 145 eren postmenopàusiques i 72 premenopàusiques.

Estat Menstrual i Supervivència Global

	Postmenopàusiques	Premenopàusiques
Nombre	165	76
Morts	87	47
Mediana Supervivència	5.9	5.5
IC 95%	3.86-8.09	2.98-8.03

Postmenopàusiques vs. Premenopàusiques $p=0.90$

Figura 12. Supervivència global i menopausa



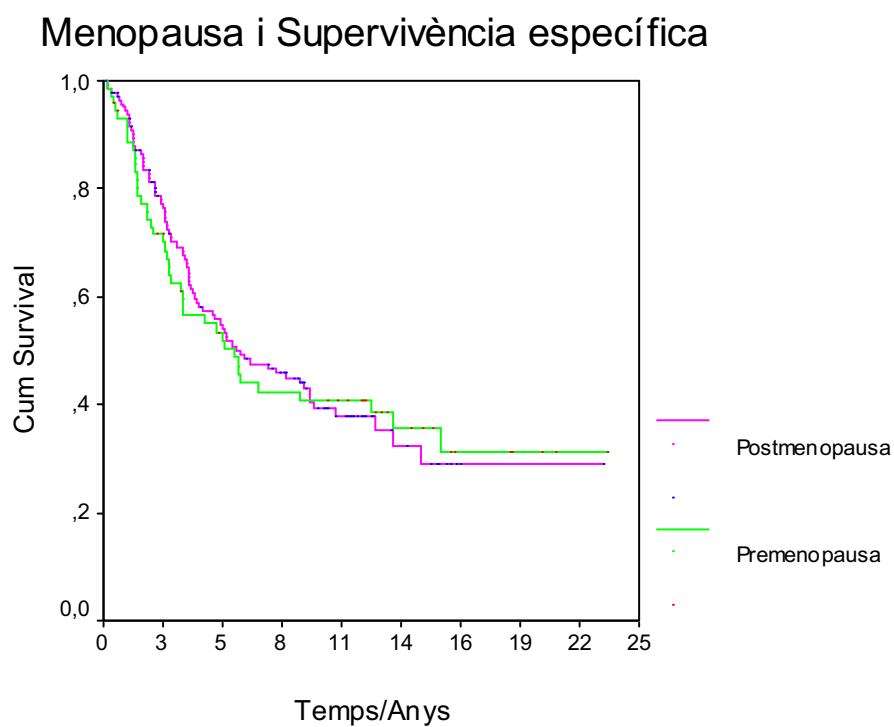
No hem trobat diferències significatives

Estat menstrual i Supervivència Específica

	Postmenopàusiques	Premenopàusiques
Nombre	165	76
Morts	80	43
Mediana Supervivència	6.25	6.0
IC 95%	3.55-8.96	3.42-8.58

Postmenopàusiques vs. Premenopàusiques p 0.84

Figura 13. Supervivència específica per càncer i menopausa



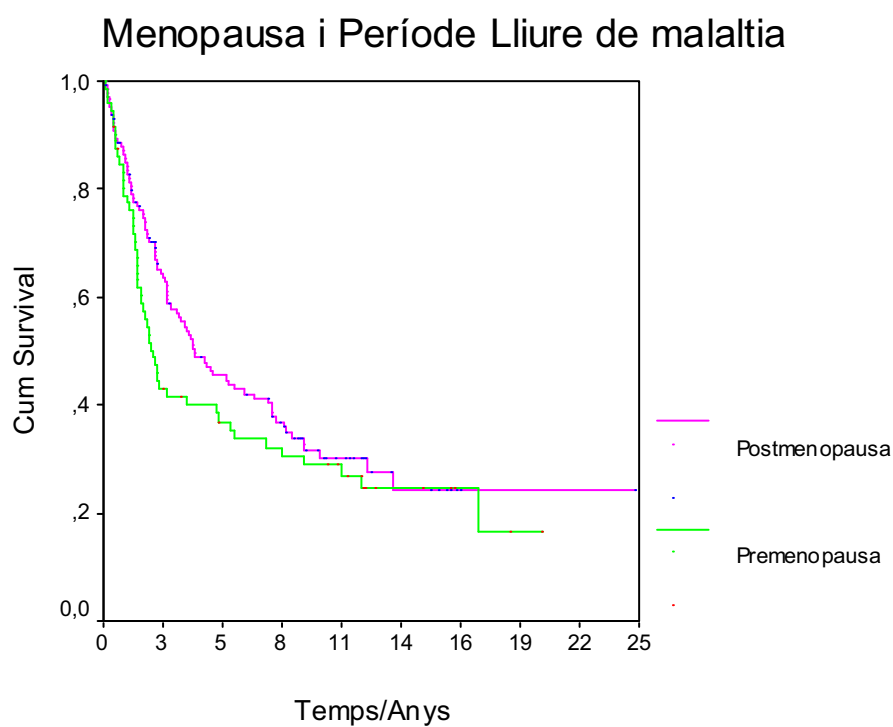
No hi ha diferències significatives

Estat Menstrual i Període Lliure de Malaltia

	Postmenopàusiques	Premenopàusiques
Nombre	165	76
Recidives	89	52
Mediana Supervivència	4.16	2.3
IC 95%	2.50-5.83	1.73-2.88

Postmenopàusiques vs. Premenopàusiques $p=0.19$

Figura 14. Període lliure de malaltia i menopausa



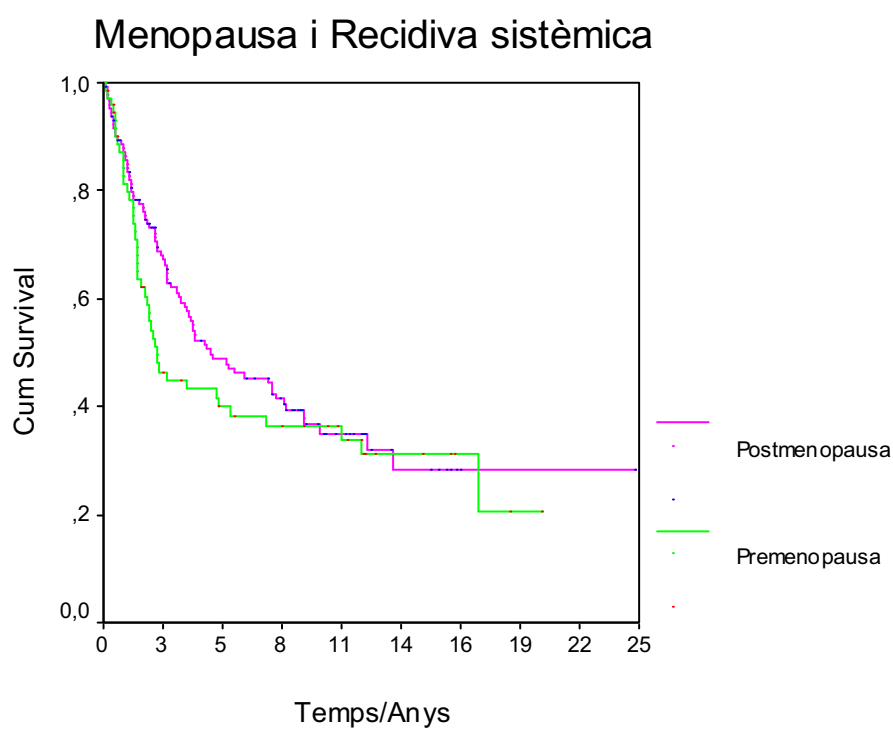
No hi ha diferències estadísticament significatives

Estat Menstrual i Recidiva Sistèmica

	Postmenopàusiques	Premenopàusiques
Nombre	165	76
Recidives	80	45
Mediana Supervivència	4.93	2.43
IC 95%	2.14-7.71	1.6-3.25

Postmenopàusiques vs. Premenopàusiques $p=0.29$

Figura 15. Recidiva sistèmica i menopausa



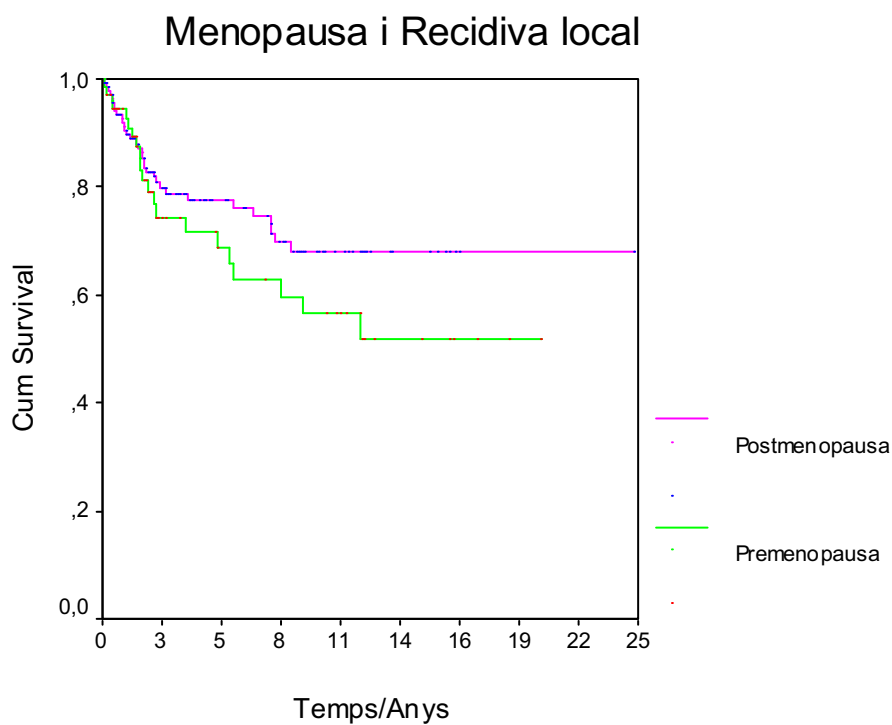
No hem trobat diferències significatives.

Estat Menstrual i Recidiva Local

	Postmenopàusiques	Premenopàusiques
Nombre	145	76
Recidives	33	21
Mediana Supervivència	-	-
IC 95%	-	-

Postmenopàusiques vs. Premenopàusiques $p=0.22$

Figura 16. Recidiva local i menopausa



No hem trobat diferències significatives

6.4. GRAU HISTOLÒGIC

Grau Histològic i Supervivència Global

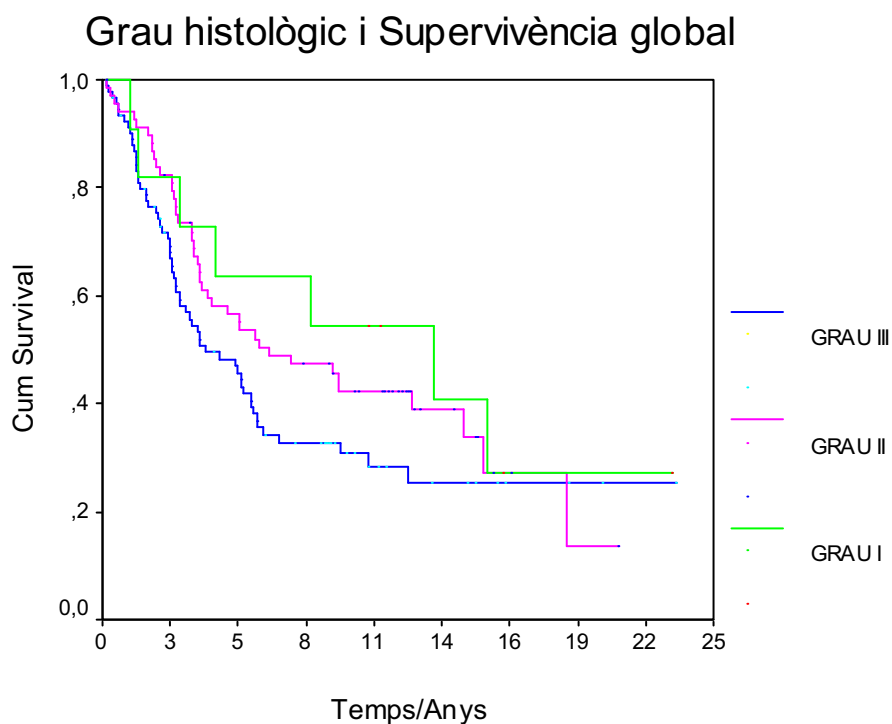
	Grau I	Grau II	Grau III
Nombre	14	76	97
Morts	7	42	59
Mediana Supervivència	13.73	6.75	4.12
IC 95%	0.9-25.77	2.93-10.58	2.15-6.1

Grau I vs. II P = 0.55

Grau I vs. III P = 0.25

Grau II vs. III P = 0.10

Figura 17. Supervivència global i grau histològic



Malgrat que observem una tendència a una millor supervivència de les pacients amb grau histològic més baix, la diferència no és estadísticament significativa

Grau Histològic i Supervivència específica

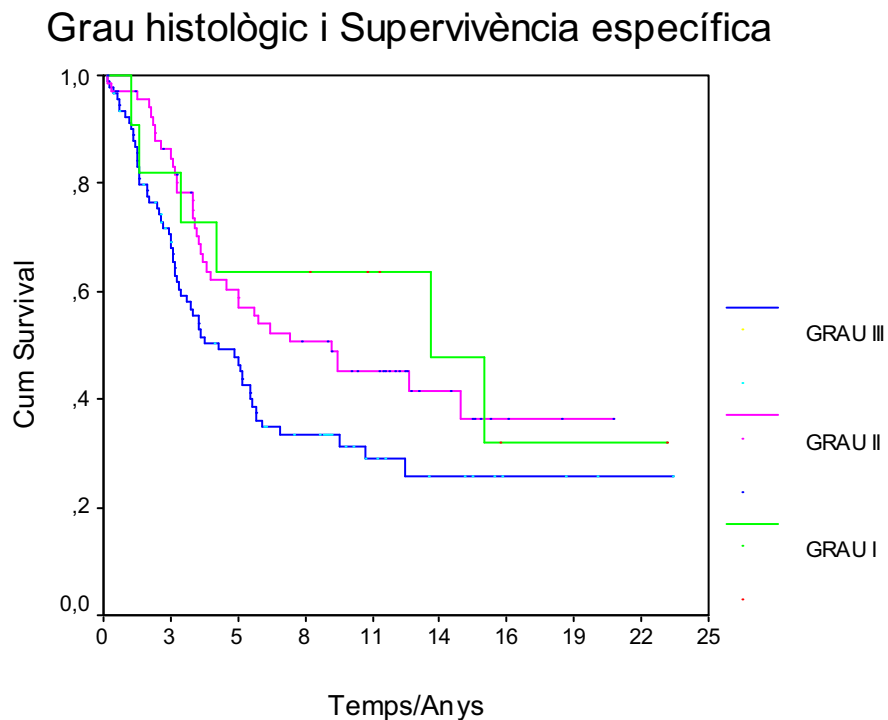
	Grau I	Grau II	Grau III
Nombre	14	76	97
Morts	6	36	58
Mediana Supervivència	13.37	9.26	4.68
IC 95%	1.5-25.24	3.65-14.87	2.81-6.56

Grau I vs. II P = 0.65

Grau I vs. III P = 0.17

Grau II vs. III P = 0.02

Figura 18. Supervivència específica i grau histològic



Hi ha diferència significativa entre el grups Grau II i Grau III.

Grau Histològic i Període Lliure de Malaltia

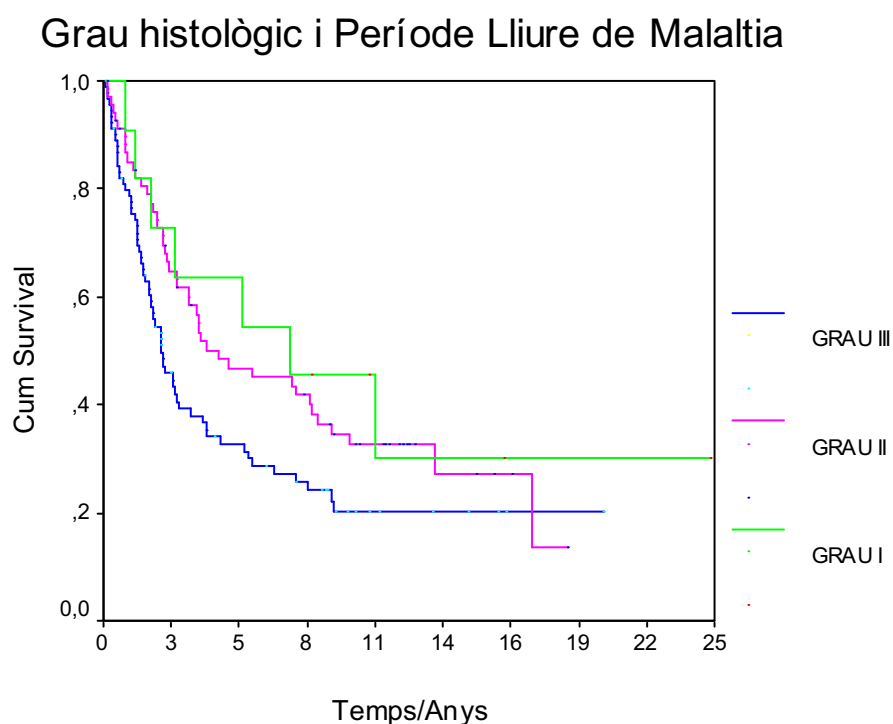
	Grau I	Grau II	Grau III
Nombre	14	76	97
Recidives	7	44	65
Mediana Supervivència	7.53	4.67	2.35
IC 95%	0.3-14.68	0.69-8.64	1.65-3.06

Grau I vs. II P = 0.6

Grau I vs. III P = 0.15

Grau II vs. III P = 0.02

Figura 19. Període lliure de malaltia i grau histològic



Segons l'estudi el grup de pacients amb tumor grau III té un període lliure de malaltia més curt que les altres.

Grau Histològic i Recidiva Sistèmica

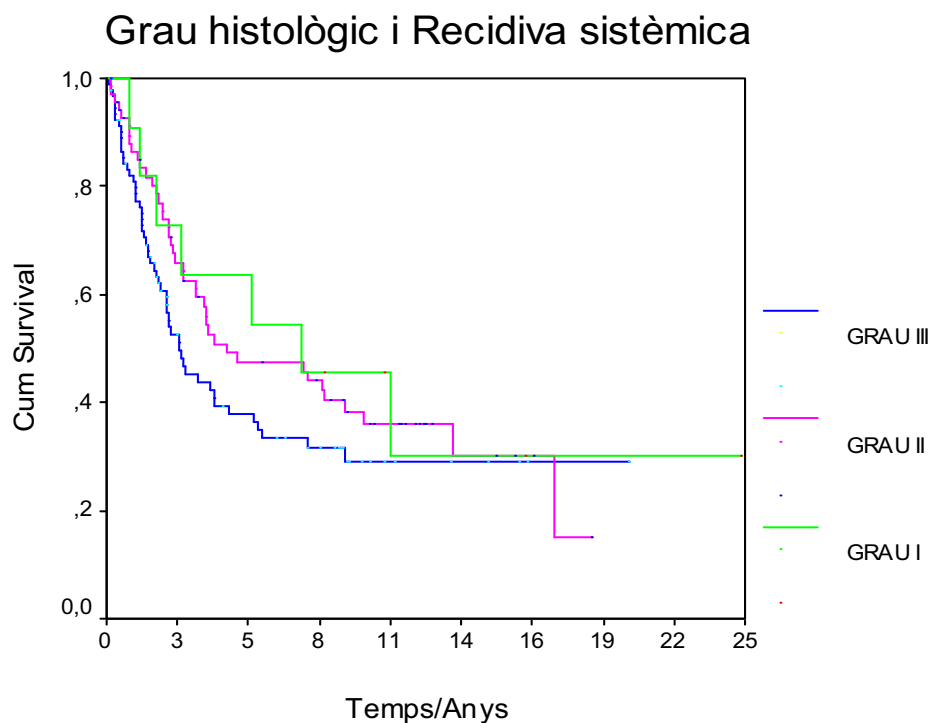
	Grau I	Grau II	Grau III
Nombre	14	76	97
Recidives	7	41	55
Mediana Supervivència	7.53	4.67	2.81
IC 95%	0.37-14.56	0.64-8.69	1.72-3.9

Grau I vs. II P = 0.72

Grau I vs. III P = 0.36

Grau II vs. III P = 0.14

Figura 20. Recidiva sistèmica i grau histològic



No hem trobat diferència significativa.

Grau Histològic i Recidiva Local

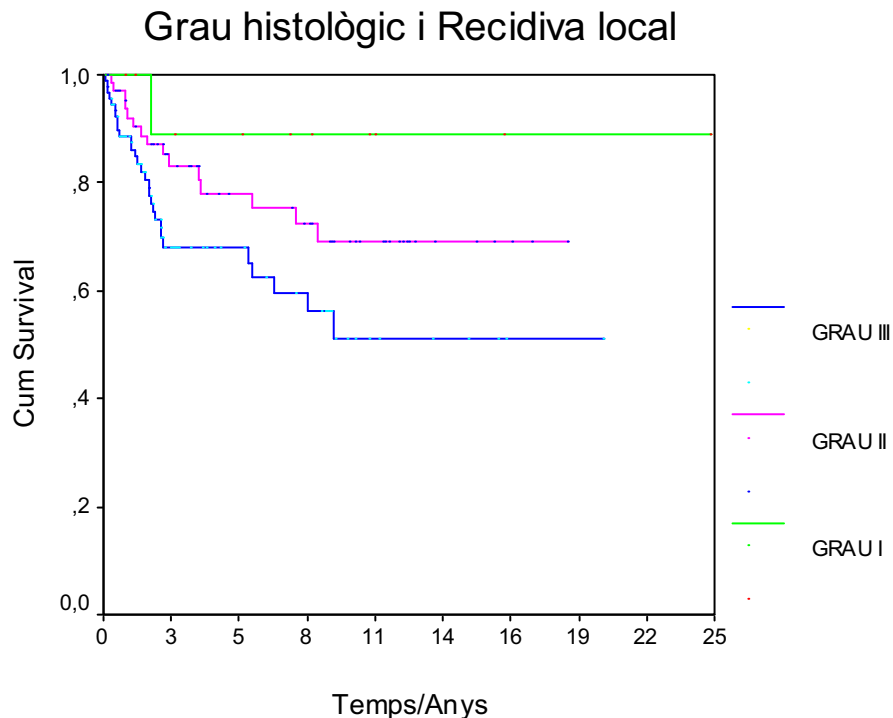
	Grau I	Grau II	Grau III
Nombre	14	76	97
Recidives	1	15	31
Mediana Supervivència	-	-	-
IC 95%	-	-	-

Grau I vs. II P = 0.30

Grau I vs. III P = 0.07

Grau II vs. III P = 0.05

Figura 21. Recidiva local i grau histològic



Hi ha diferències significatives entre el grup Grau III i la resta, és a dir que aquest subgrup de tumors tenen una major recidiva local.

6.5. RECEPTORS HORMONALS D'ESTRÒGENS

A la divisió entre pacients amb tumors amb receptors positius o negatius trobem dos grups homogenis quant al nombre.

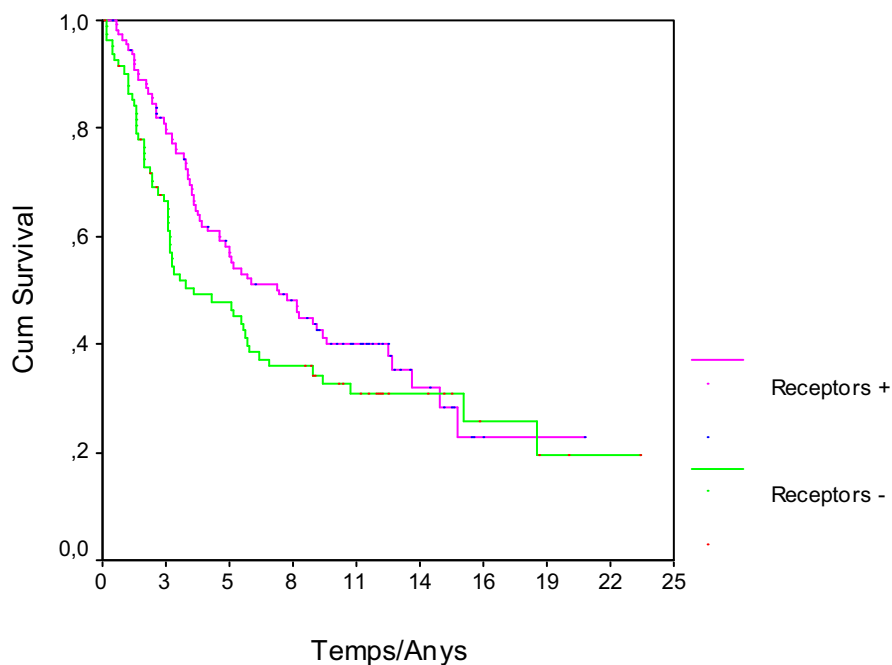
Receptors estrogènics i Supervivència Global

	RR positius	RR negatius
Nombre	128	87
Morts	67	55
Mediana Supervivència	7.58	3.91
IC 95%	4.86-10.30	1.1-6.73

RR + vs. RR- p 0.11

Figura 22. RRHH i supervivència global

Receptors estrogènics i Supervivència global



No hi ha diferències significatives quan a la Supervivència Global

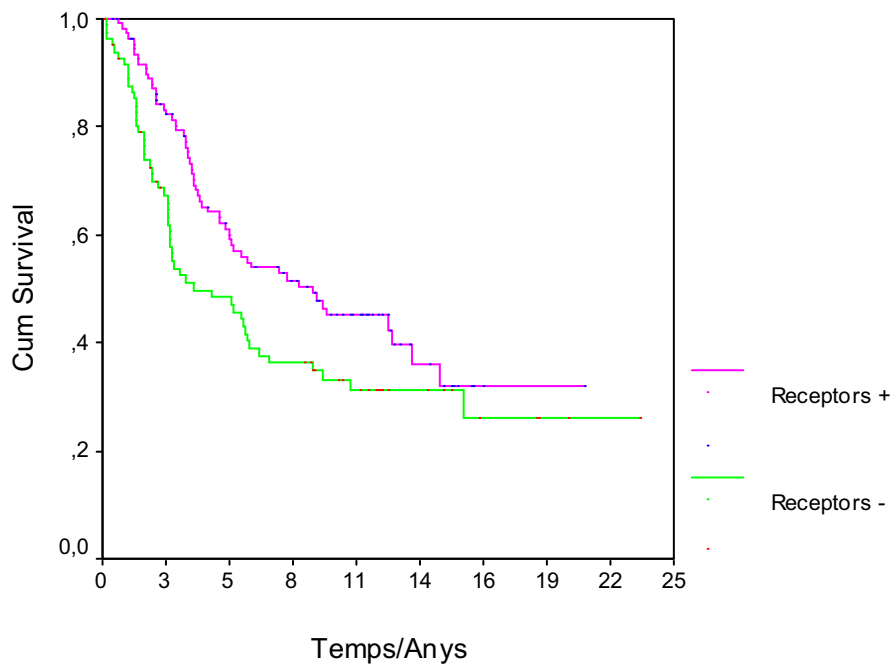
Receptors estrogènics i Supervivència Específica

	RR positius	RR negatius
Nombre	128	87
Morts	58	53
Mediana Supervivència	9.07	3.91
IC 95%	4.41-13.72	0.8-7.03

RR + vs. RR- p= 0.02

Figura 23. RRHH i supervivència específica per càncer

Receptors estrogènics i Supervivència específica



Hi ha diferències estadísticament significatives, és a dir que d'acord amb la Literatura també en el nostre estudi la supervivència específica per càncer és millor a les pacients que tenen RRHH positius.

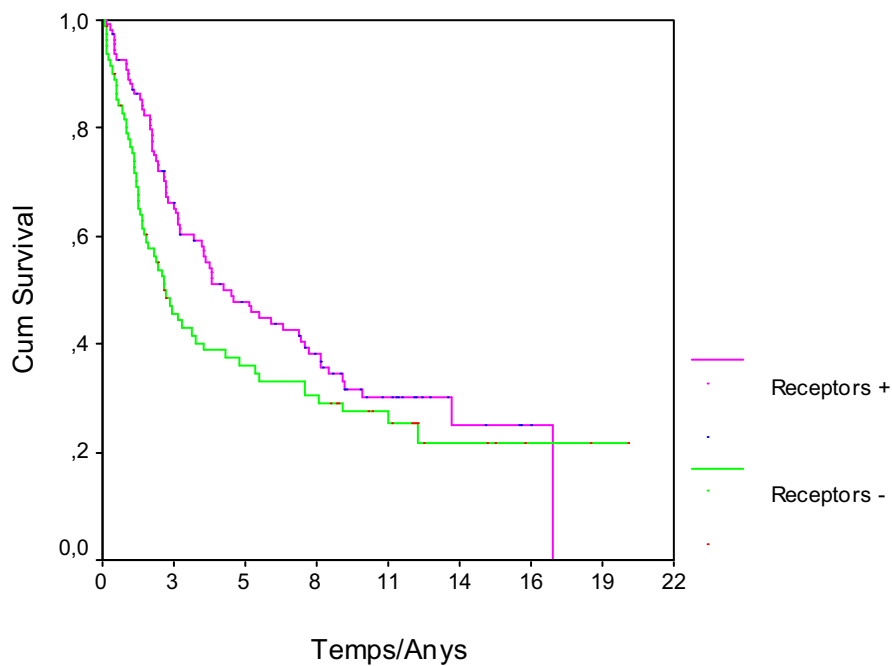
Receptors estrogènics i Període Lliure de Malaltia

	RR positius	RR negatius
Nombre	128	87
Recidives	71	58
Mediana Supervivència	4.93	2.34
IC 95%	3.02-6.83	1.5-3.18

RR + vs. RR- p= 0.08

Figura 24. RRHH i període lliure de malaltia

Receptors estrogènics i Període Lliure de Malaltia



No hi ha diferències estadísticament significatives

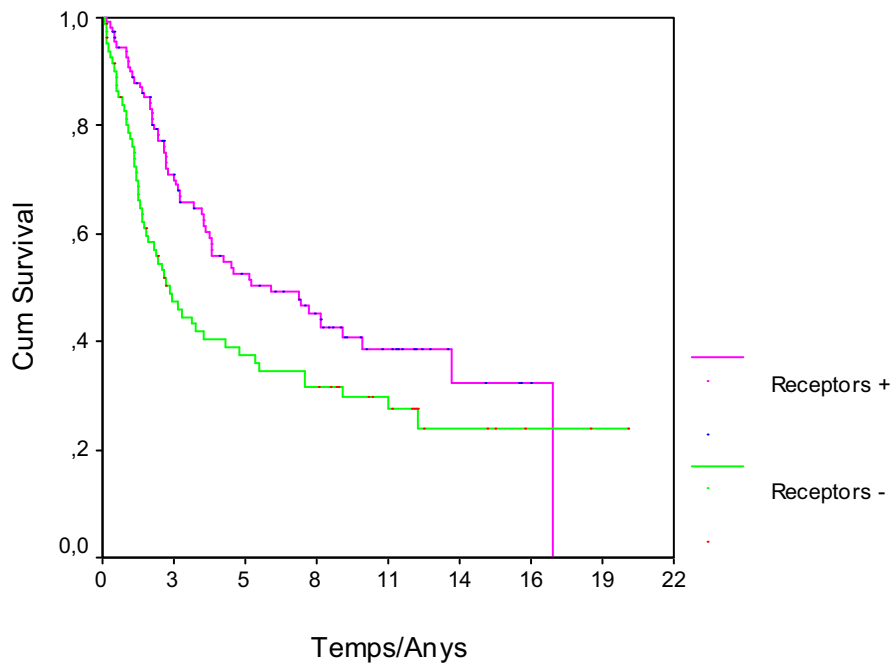
Receptors estrogènics i Recidiva Sistèmica

	RR positius	RR negatius
Nombre	128	87
Recidives	59	55
Mediana Supervivència	6.45	2.59
IC 95%	2.96-9.94	1.57-3.6

RR + vs. RR- p = 0.01.

Figura 25. RRHH i període lliure de malaltia

Receptors estrogènics i Recidiva sistèmica



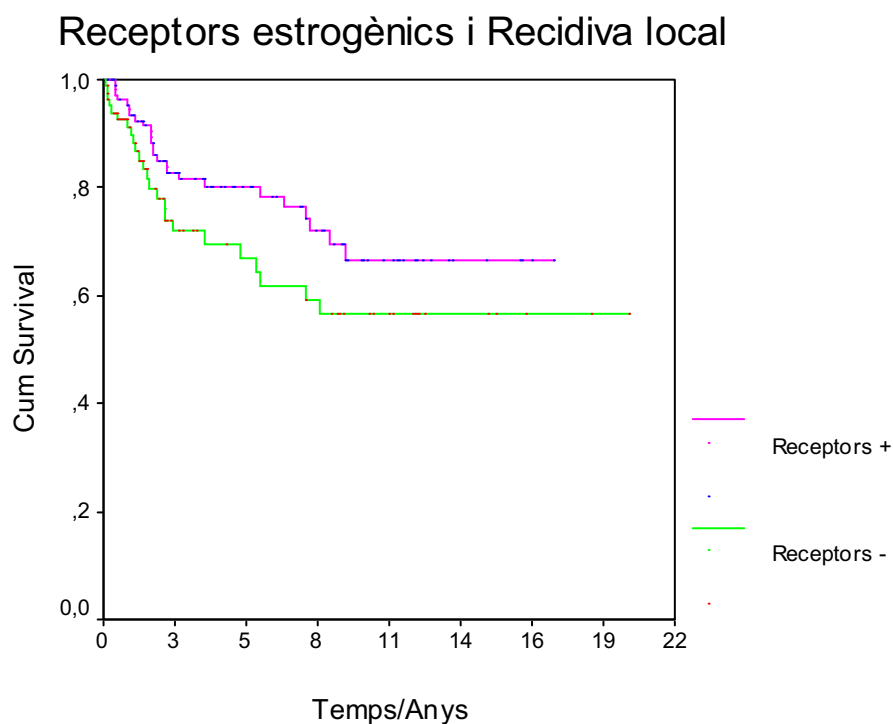
Hem trobat diferències estadísticament significatives, a les pacients amb receptors d'estrògens negatius el període lliure de recidiva sistèmica és inferior.

Receptors estrogènics i Recidiva Local

	RR positius	RR negatius
Nombre	128	87
Recidives	25	24
Mediana Supervivència	-	-
IC 95%	-	-

RR + vs. RR- $p=0.09$.

Figura 26. RRHH i període lliure de malaltia



No s'arriba a la mediana de supervivència, però la diferència no és estadísticament significativa

6.6 PERÍODE TERAPÈUTIC

Període Terapèutic i Supervivència Global

	1980 - 1985 (1)	1986 - 1990 (2)	1991 - 1995(3)
Nombre	47	61	133
Morts	37	44	53
Mediana Supervivència	4.36	3.93	8.43
IC 95%	0.75-7.98	1.94-5.91	4.55-12.31

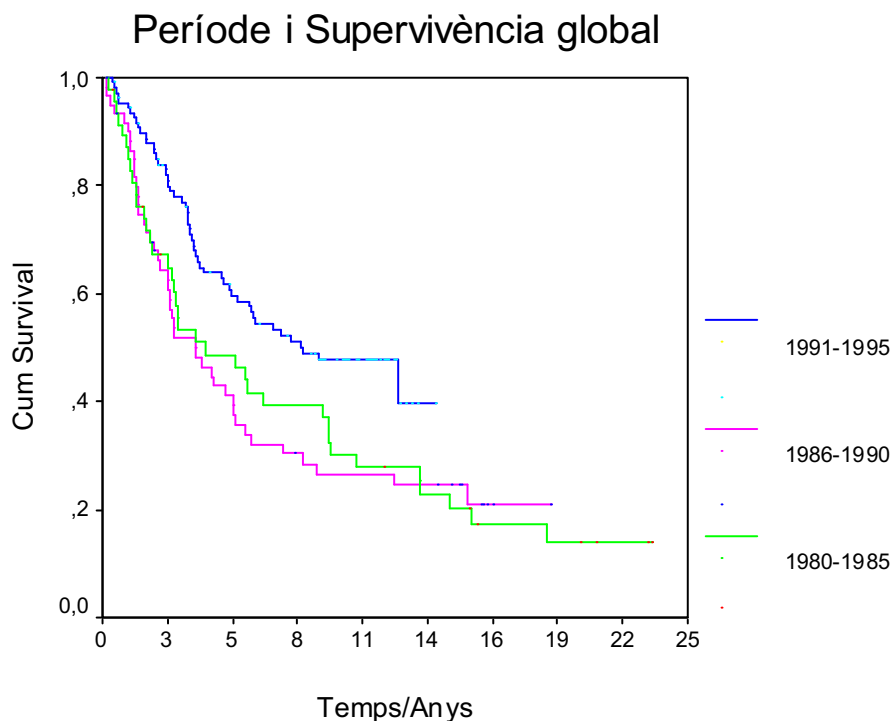
Els valors de p, en comparar els diferents períodes terapèutics són els següents:

Període 1 vs. 2 P = 0.9

Període 1 vs. 3 P = 0.025

Període 2 vs. 3 P = 0.0027

Figura 27. Període terapèutic i supervivència global



Veiem com la supervivència de les pacients tractades al període 1991-1995 és millor que a les anteriors, per l'aplicació d'un protocol de tractament interdisciplinari.

Període Terapèutic i Supervivència Específica

	1980 - 1985 (1)	1986 - 1990 (2)	1991 - 1995(3)
Nombre	47	61	133
Morts	33	41	49
Mediana Supervivència	5.98	3.93	12.48
IC 95%	2.55-9.4	2.12-5.73	4.58-20.38

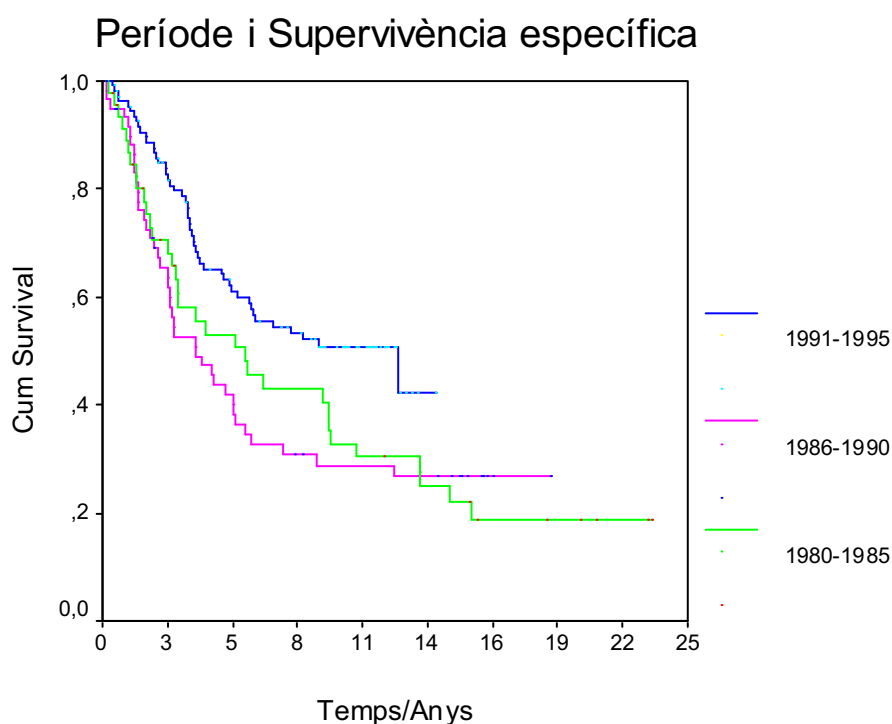
Hi ha diferències estadísticament significatives en comparar el tercer període amb els altres dos.

Període 1 vs. 2 P = 0.85

Període 1 vs. 3 P = 0.03

Període 2 vs. 3 P = 0.002

Figura 29. Període terapèutic i supervivència específica per càncer



Altra vegada la supervivència és més alta a aquelles pacients tractades al darrer període.

Període Terapèutic i Període Lliure de Malaltia

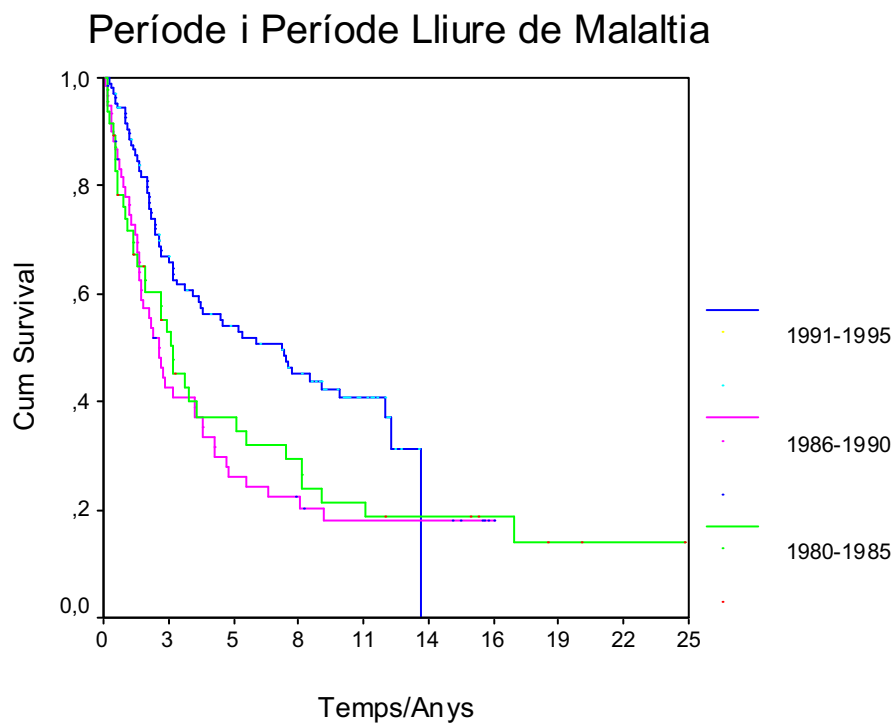
	1980 - 1985 (1)	1986 - 1990 (2)	1991 - 1995(3)
Nombre	47	61	133
Recidives	35	46	60
Mediana Supervivència	2.88	2.33	7.53
IC 95%	1.72-4.05	1.69-2.99	4.27-10.79

Període 1 vs. 2 P = 0.7

Període 1 vs. 3 P = 0.017

Període 2 vs. 3 P = 0.0017

Figura30. Període terapèutic i període lliure de malaltia



Veiem com altra vegada el Període Lliure de Malaltia és més favorable en aquelles pacients que van ser tractades al tercer període.

Període Terapèutic i Recidiva Sistèmica

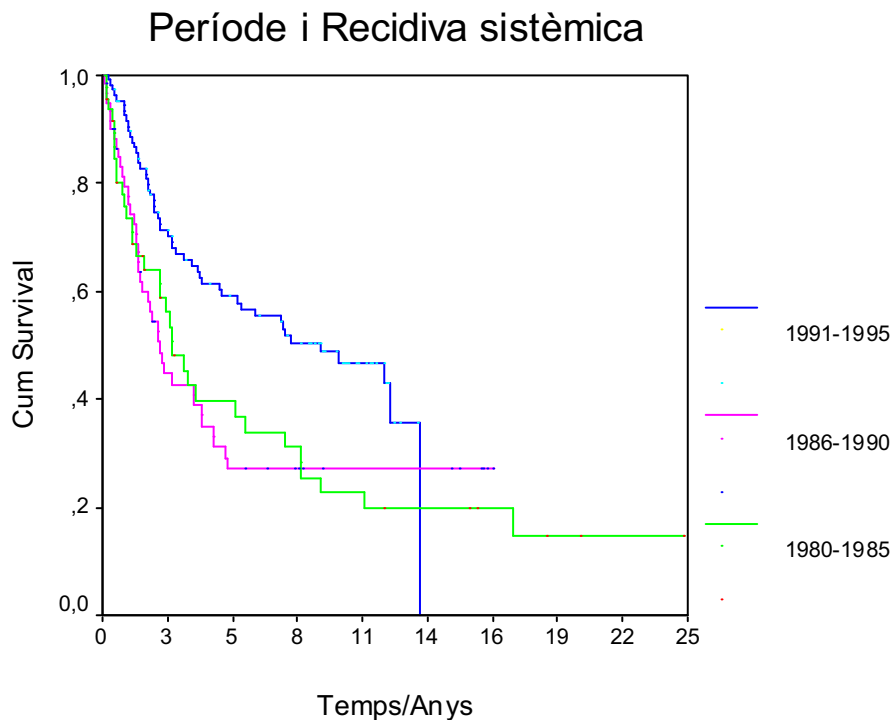
	1980 - 1985 (1)	1986 - 1990 (2)	1991 - 1995(3)
Nombre	47	61	133
Recidives	33	40	52
Mediana Supervivència	2.94	2.38	9.19
IC 95%	1.94-3.94	1.71-3.05	4.66-13.72

Període 1 vs. 2 P = 0.9

Període 1 vs. 3 P = 0.0075

Període 2 vs. 3 P = 0.0038

Figura 31. Recidiva sistèmica i període terapèutic



També la recidiva sistèmica és inferior a les pacients del darrer període.

Període Terapèutic i Recidiva Local

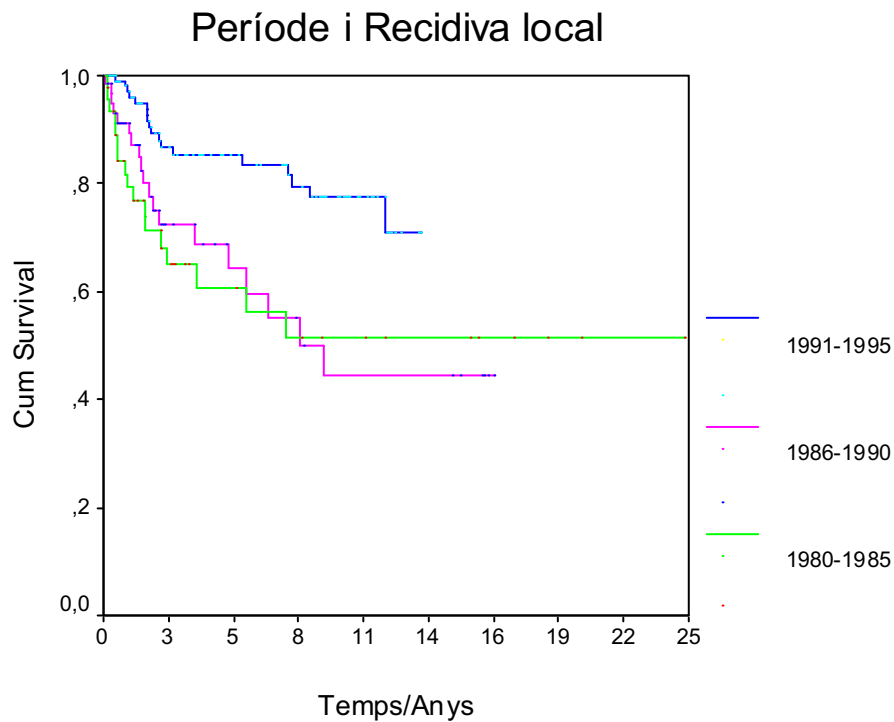
	1980 - 1985 (1)	1986 - 1990 (2)	1991 - 1995(3)
Nombre	47	61	133
Recidives	17	19	18
Mediana Supervivència	-	-	-
IC 95%	-	4.9-13.62	-

Període 1 vs. 2 P = 0.75

Període 1 vs. 3 P = 0.0013

Període 2 vs. 3 P = 0.0021

Figura 32. Recidiva local i període terapèutic



A les pacients tractades al període 1991-1995, el període lliure de recidiva local també és millor.

6.7. TRACTAMENT PRIMARI

S'han agrupat les pacients segons el tractament primari (d'entrada) rebut, per tal de buscar diferències en els paràmetres estudiats:

Tractament Primari i Supervivència Global

	Cirurgia	Hormona	Quimioteràpia
Nombre	81	43	117
Morts	60	19	55
Mediana Supervivència	4.56	7.53	6.16
IC 95%	2.39-6.74	3.98-11.09	2.23-10.10

Els valors de p en comparar els tres grups de tractament són els següents:

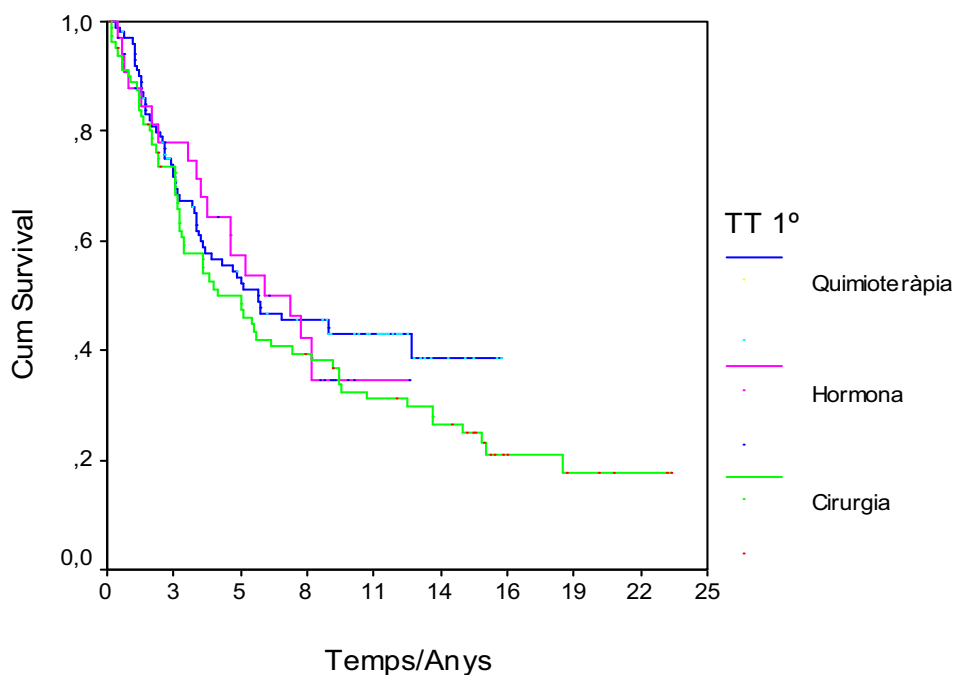
Cirurgia vs. Hormonoteràpia p = 0.64

Cirurgia vs. Quimioteràpia p = 0.17

Hormonoteràpia vs. Quimioteràpia p = 0.75

Figura 33. Supervivència global segons el tractament primer

T. primari i Supervivència global



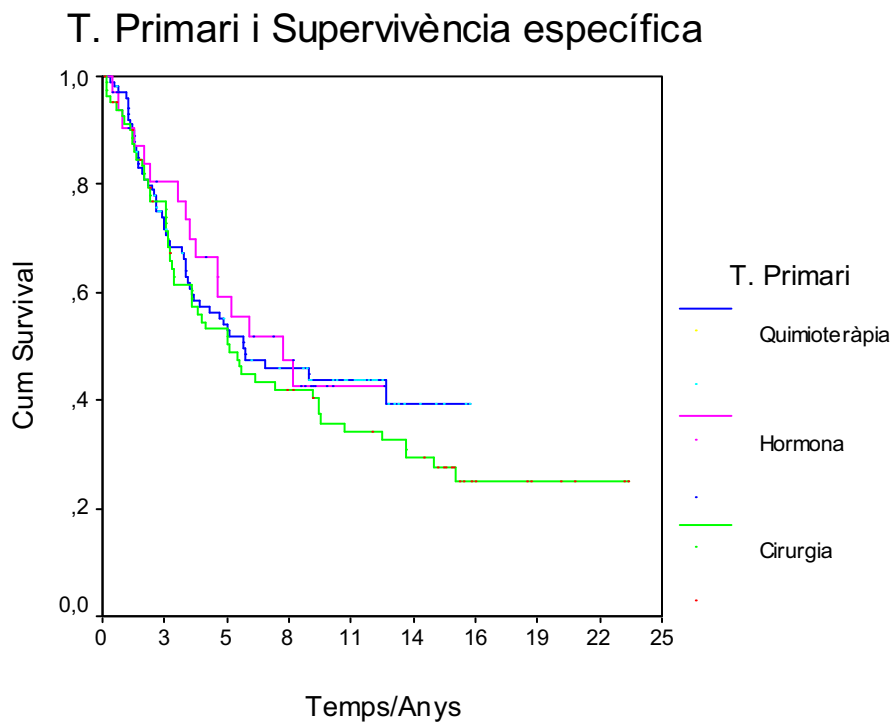
No trobem diferències estadísticament significatives entre els tres grups.

Tractament primari i Supervivència Específica

	Cirurgia	Hormona	Quimioteràpia
Nombre	81	43	117
Morts	53	16	54
Mediana Supervivència	5.62	7.98	6.24
IC 95%	3.70-7.54	3.9-12.06	2.41-10.06

Cirurgia vs. Hormonoteràpia $p = 0.49$
 Cirurgia vs. Quimioteràpia $p = 0.36$
 Hormonoteràpia vs. Quimioteràpia $p = 0.61$

Figura 34. Supervivència específica segons el tractament primer



La supervivència específica tampoc no es veu afectada sigui quin sigui el tractament primer administrat.

Tractament primari i Període lliure de malaltia

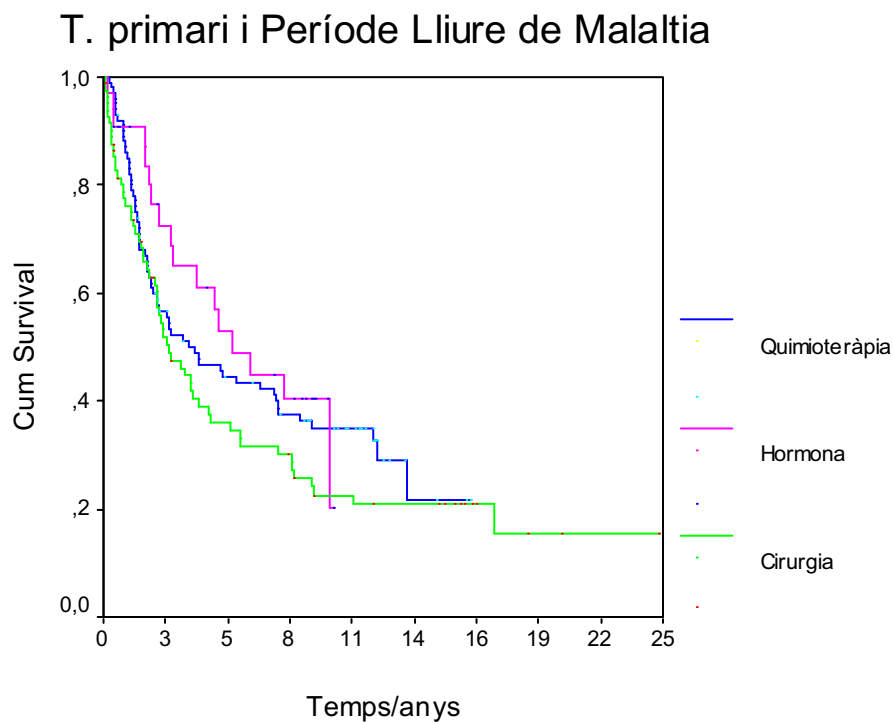
	Cirurgia	Hormona	Quimioteràpia
Nombre	81	43	117
Recidives	52	16	57
Mediana Supervivència	3.41	6.45	5.18
IC 95%	2.1-4.72	2.03-10.87	1.34-9.02

Cirurgia vs. Hormonoteràpia p = 0.12

Cirurgia vs. Quimioteràpia p = 0.24

Hormonoteràpia vs. Quimioteràpia p = 0.61

Figura 35. Període lliure de malaltia segons el tractament primer



Tampoc el tractament d'entrada no ha modificat en aquest estudi el període lliure de malaltia.

Tractament primari i Recidiva Sistèmica

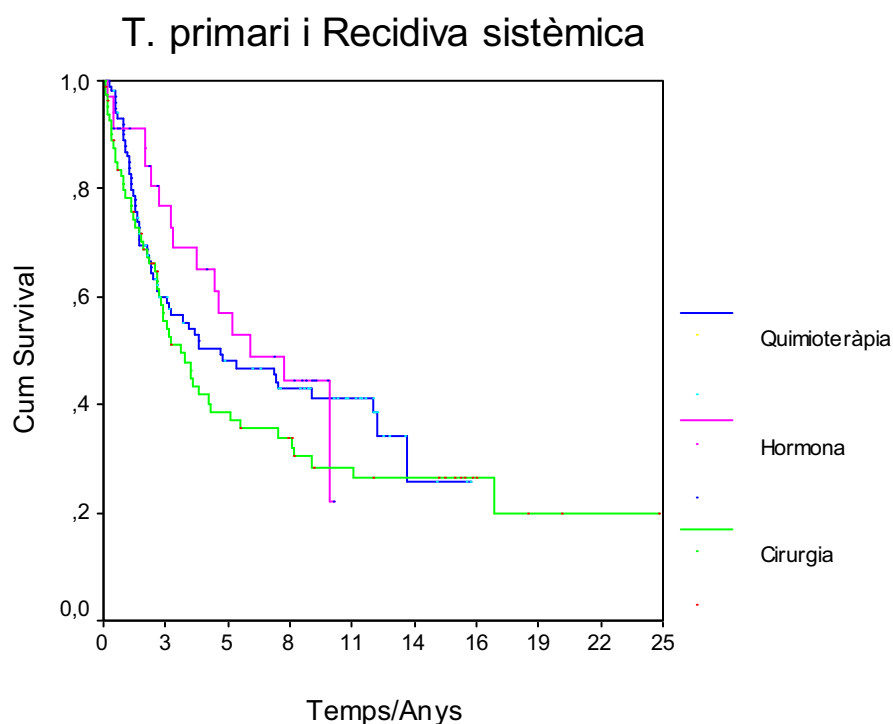
	Cirurgia	Hormona	Quimioteràpia
Nombre	81	43	117
Recidives	59	17	65
Mediana Supervivència	2.88	5.70	3.99
IC 95%	1.75-4.01	3.32-8.09	1.73-6.24

Cirurgia vs. Hormonoteràpia $p = 0.09$

Cirurgia vs. Quimioteràpia $p = 0.20$

Hormonoteràpia vs. Quimioteràpia $p = 0.52$

Figura 36. Recidiva sistèmica segons el tractament primer

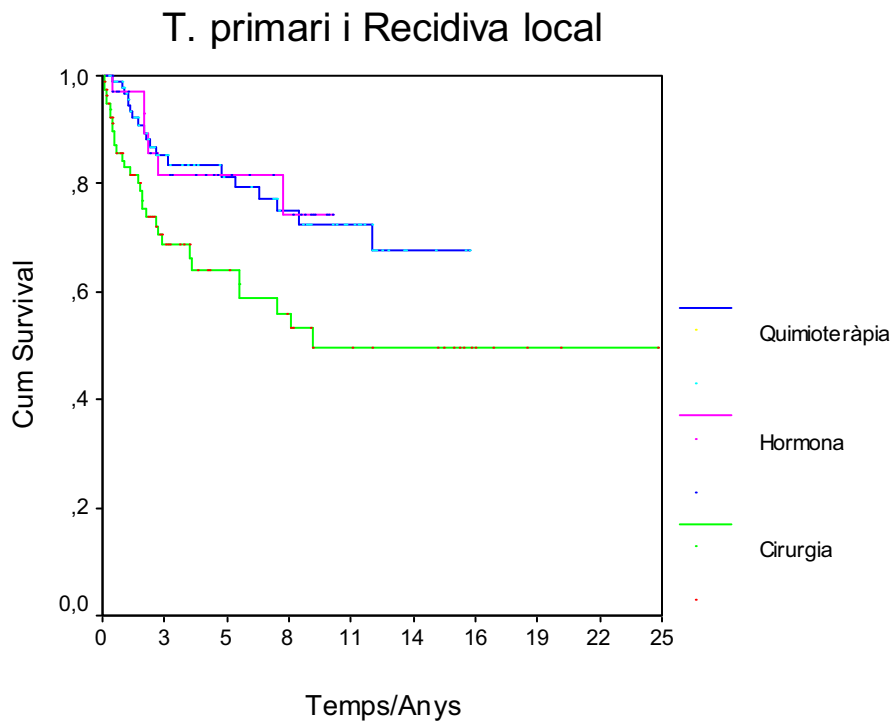


Tractament primari i Recidiva local

	Cirurgia	Hormona	Quimioteràpia
Nombre	81	43	117
Recidives	29	6	19
Mediana Supervivència	-	-	-
IC 95%	-	-	-

Cirurgia vs. Hormonoteràpia $p = 0.05$
 Cirurgia vs. Quimioteràpia $p = 0.0069$
 Hormonoteràpia vs. Quimioteràpia $p = 0.93$

Figura 37. Recidiva local segons el tractament primer



Donat que no hem trobat diferències estadísticament significatives entre els tres grups s'han agrupat els pacients en dos grups segons si el primer tractament d'entrada va ser el *sistèmic* (on s'hi inclouen les pacients que van rebre Quimioteràpia i Hormonoteràpia) o el *local* (quirúrgic).

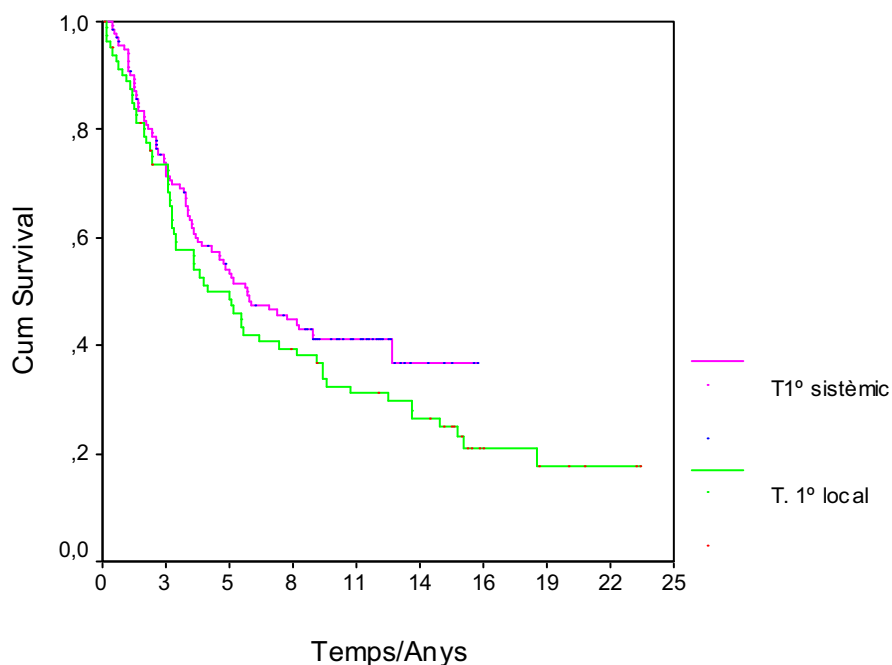
Tractament 1º local o sistèmic i Supervivència Global

	Tr. 1º local	Tr. 1º Sistèmic
Nombre	81	160
Morts	60	74
Mediana Supervivència	4.56	6.24
IC 95%	2.39-6.74	3.84-8.64

Tractament 1º sistèmic vs. Tractament 1º local p=0.18

Figura 38. Supervivència global segons el tractament primer

T1º local o sistèmic i Supervivència global



No hem trobat tampoc diferències significatives

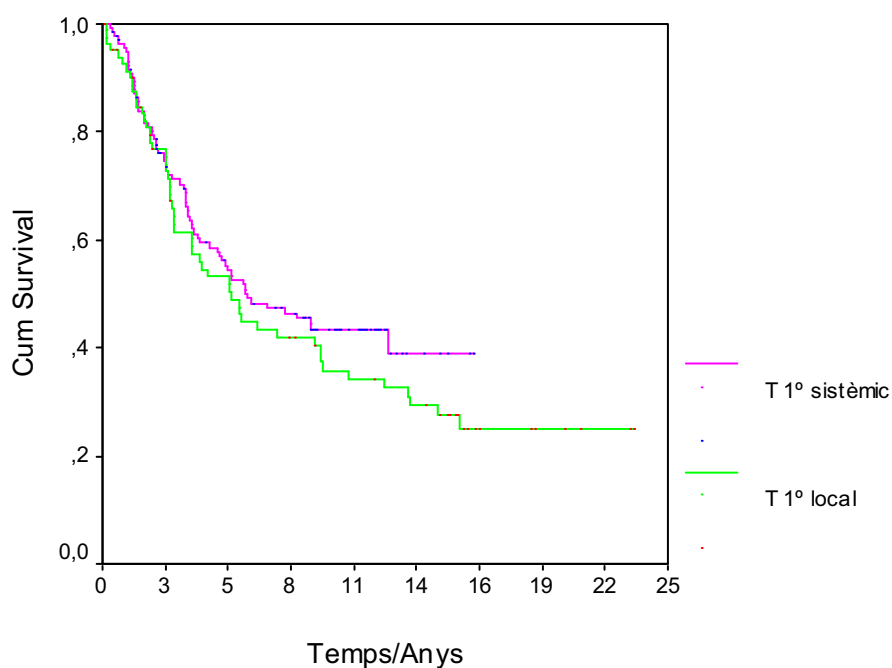
Tractament 1º local o sistèmic i Supervivència Específica

	Tr. 1º local	Tr.1º sistèmic
Nombre	81	160
Morts	53	70
Mediana Supervivència	5.62	6.32
IC 95%	3.70-7.54	3.24-9.41

Tractament 1º sistèmic vs. Tractament 1º local $p=0.30$

Figura 39. Supervivència específica segons el tractament primer

T 1º local o sistèmic i supervivència específica



Tampoc no hem trobat diferències significatives entre els dos grups.

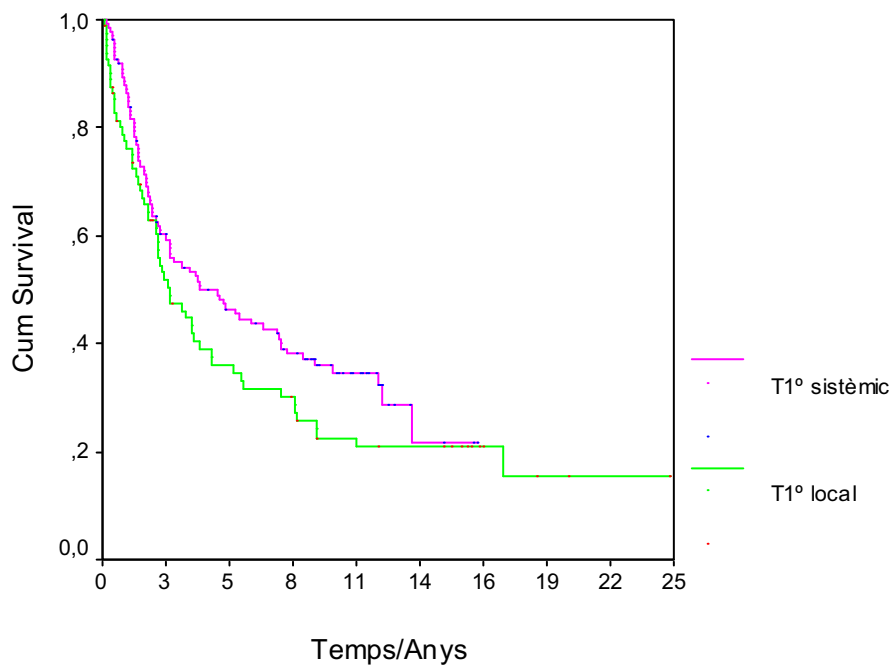
Tractament 1º local o sistèmic i Període Lliure de Malaltia

	Tr. 1º local	Tr.1º Sistèmic
Nombre	81	160
Recidives	59	82
Mediana Supervivència	2.88	4.16
IC 95%	1.75-4.01	1.81-6.52

Tractament 1º sistèmic vs. Tractament 1º local $p=0.10$

Figura 40. Període lliure de malaltia segons el tractament primer

T1º local o sistèmic i Període Lliure de Malaltia



Tampoc no hem trobat diferències.

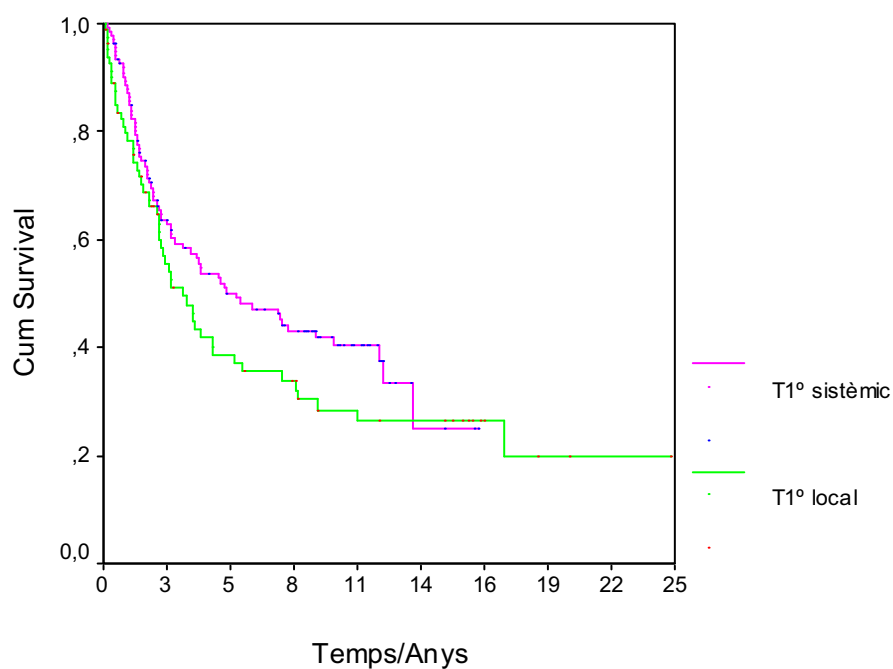
Tractament 1º local o sistèmic i Recidiva Sistèmica

	Tr. 1º local	Tr.1º sistèmic
Nombre	81	160
Recidives	52	73
Mediana Supervivència	3.41	5.70
IC 95%	2.1-4.72	2.84-8.56

Tractament 1^{er} sistèmic vs. Tractament 1^{er} local p=0.13

Figura 41. Recidiva sistèmica segons el tractament primer

t1º local o sistèmic i recidiva sistèmica



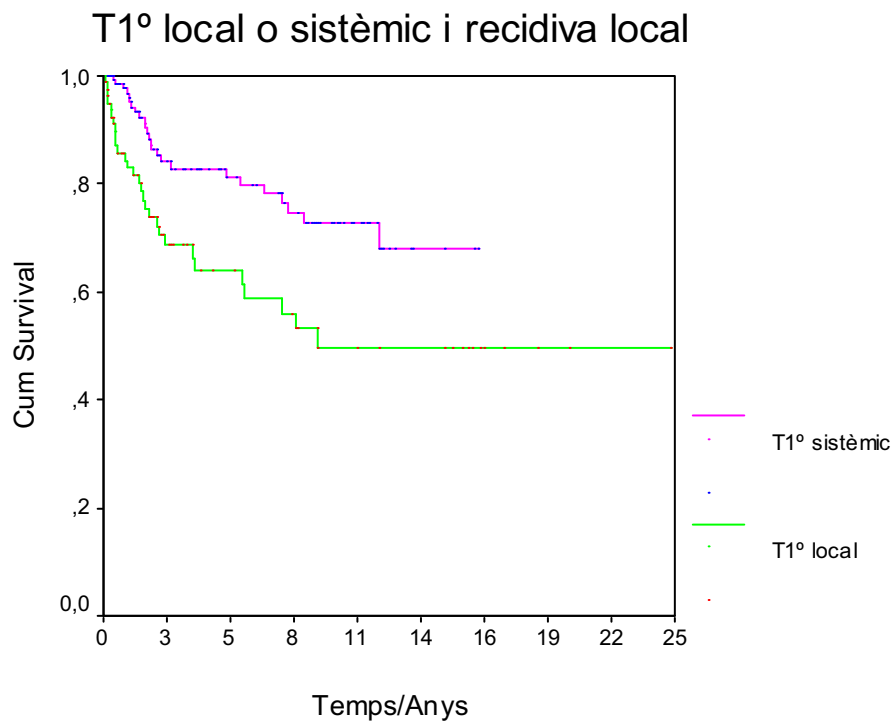
No trobem diferències significatives

Tractament 1º local o sistèmic i Recidiva Local

	Tr. 1º local	Tr.1º sistèmic
Nombre	81	160
Recidives	29	25
Mediana Supervivència	9.26	-
IC 95%	-	-

Tractament 1º sistèmic vs. Tractament 1º local p 0.003

Figura 42. Recidiva local segons el tractament primer



Malgrat que no s'arriba a la mediana de supervivència l diferència és significativa.

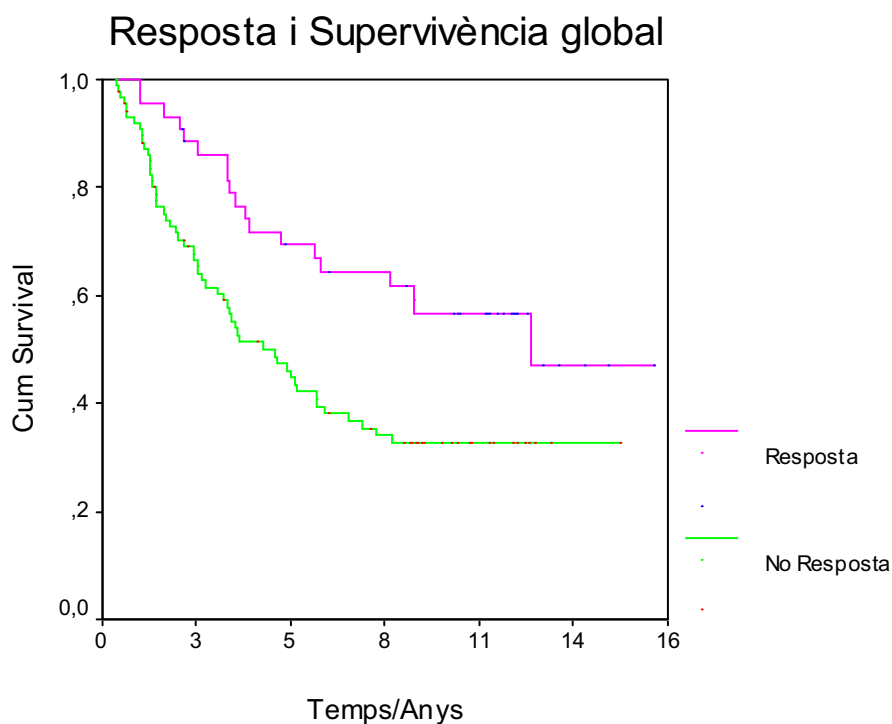
6.8. RESPOSTA AL TRACTAMENT NEOADJUVANT

Resposta al Tractament Neoadjuvant i Supervivència Global

	Resposta	No Resposta
Nombre	68	88
Morts	19	54
Mediana Supervivència	12.48	5.03
IC 95%	-	3.24-6.83

Resposta vs. No resposta p 0.0054

Figura 43. Supervivència global segons la resposta



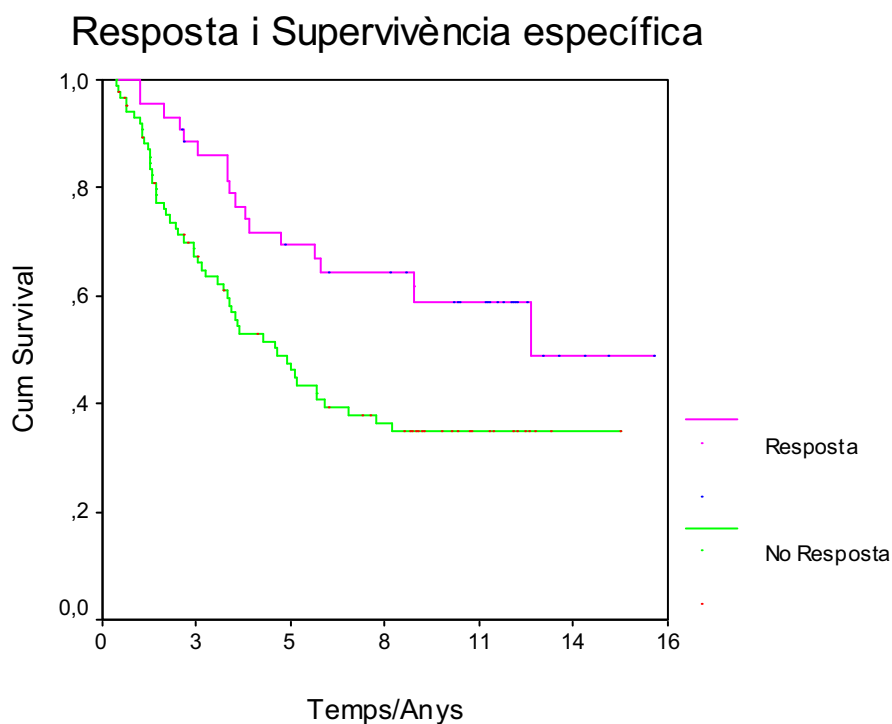
La diferència és estadísticament significativa.

Resposta i Supervivència específica

	Resposta	No Resposta
Nombre	68	88
Morts	18	51
Mediana Supervivència	12.48	5.08
IC 95%	-	3.3-6.86

Resposta vs. No resposta p 0.0074

Figura 44. Supervivència específica segons la resposta



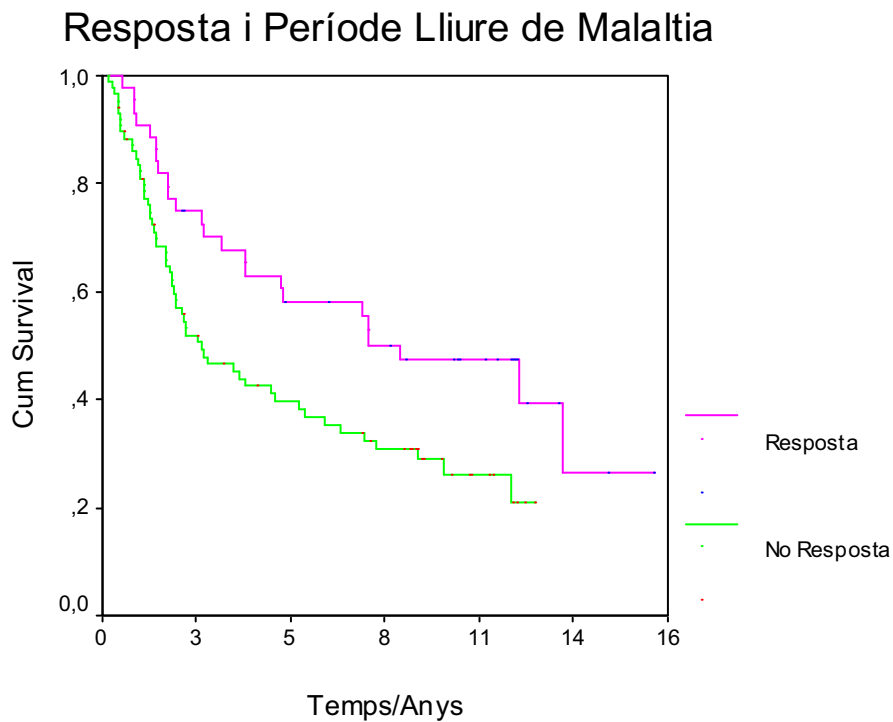
La diferència és estadísticament significativa, d'acord amb altres publicacions de la Literatura.

Resposta i Període Lliure de Malaltia

	Resposta	No Resposta
Nombre	68	88
Recidives	24	57
Mediana Supervivència	8.67	2.88
IC 95%	4.26-13.07	1.36-4.41

Resposta vs. No resposta p 0.012

Figura 45. Període lliure de malaltia segons la resposta



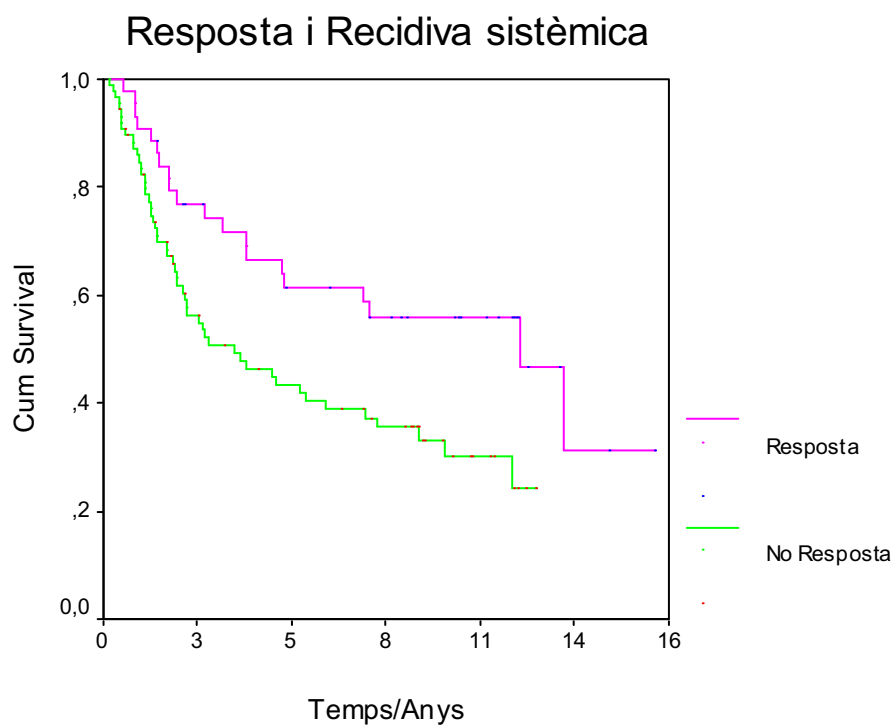
La diferència és estadísticament significativa.

Resposta i Recidiva Sistèmica

	Resposta	No Resposta
Nombre	68	88
Recidives	20	52
Mediana Supervivència	12.10	3.7
IC 95%	7.32-16.89	1.35-6.21

Resposta vs. No resposta p 0.0091

Figura 46. Recidiva sistèmica segons la resposta



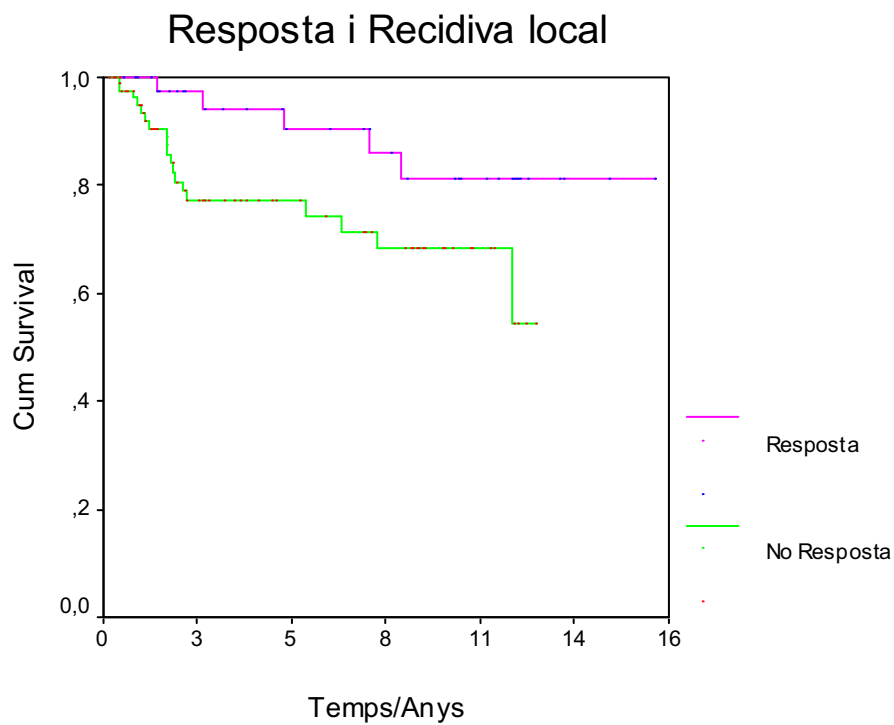
La diferència és estadísticament significativa.

Resposta i Recidiva Local

	Resposta	No Resposta
Nombre	68	88
Recidives	5	19
Mediana Supervivència	-	-
IC 95%	-	-

Resposta vs. No resposta p 0.03

Figura 47. Recidiva local segons la resposta



La diferència és significativa.

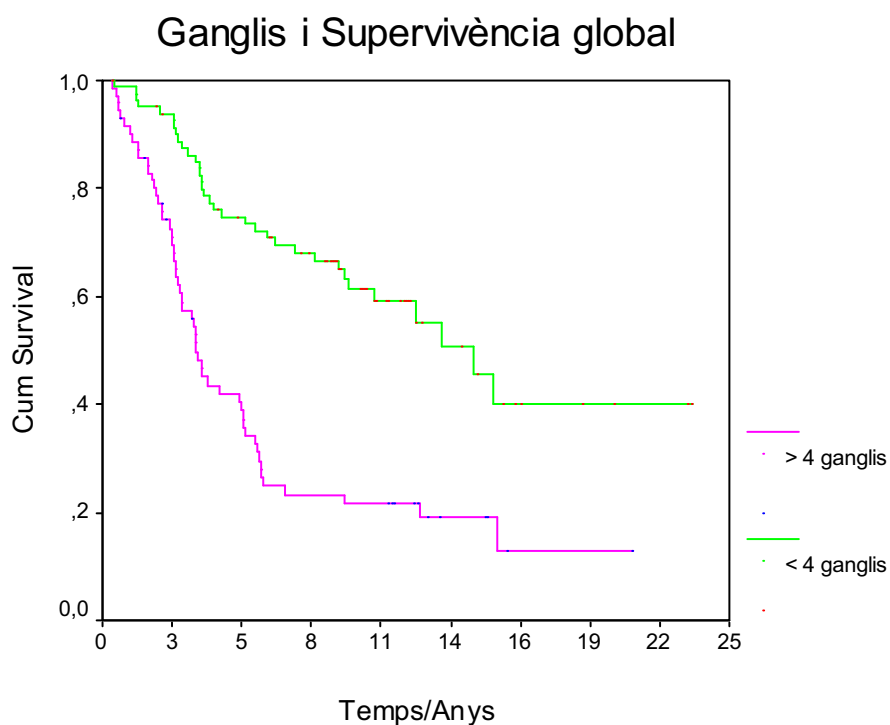
6.9. GANGLIS METASTÀSICS

Ganglis Metastàsics i Supervivència Global

	< 4 Ganglis	> 4 Ganglis
Nombre	98	75
Morts	34	54
Mediana Supervivència	14.59	3.69
IC 95%	11.34-17.84	3.1-4.28

> 4 ganglis afectats vs. < ganglis afectats $P < 0.000$

Figura 48. Ganglis afectats i supervivència global



Per a l'anàlisi dels paràmetres segons la variable ganglis metastàsics, el punt de tall ha estat tenir 4 o més ganglis afectats.

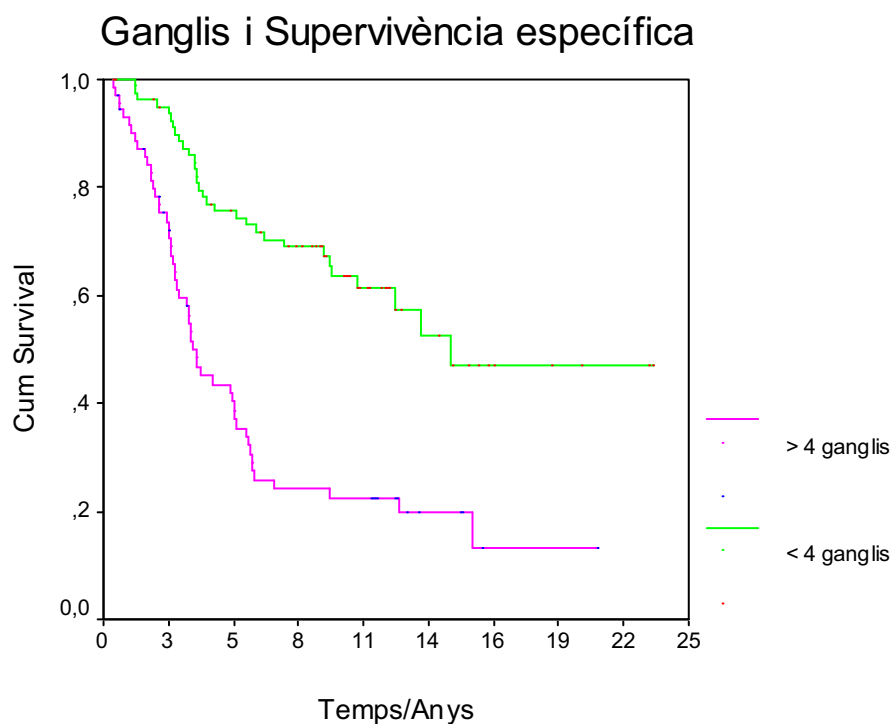
La diferència és estadísticament significativa i les pacients amb menys de 4 ganglis afectats sobreviuen més que la resta

Ganglis i Supervivència Específica

	< 4 Ganglis	> 4 Ganglis
Nombre	98	75
Morts	31	59
Mediana Supervivència	14.59	3.75
IC 95%	-	2.85-4.65

> 4 ganglis afectats vs. < ganglis afectats $P < 0.000$

Figura 49. Ganglis afectats i supervivència específica



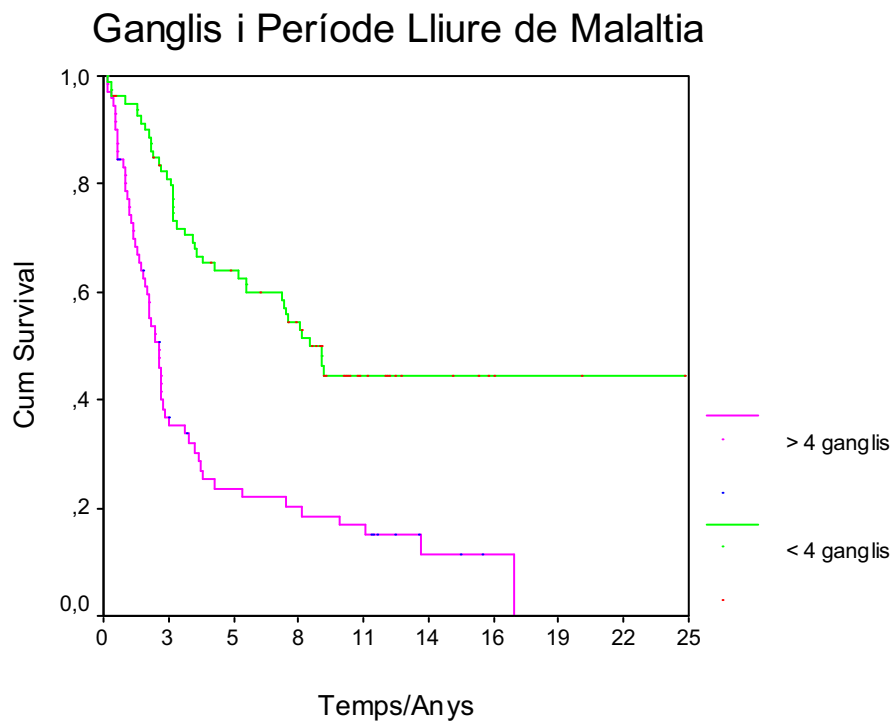
La diferència és clarament estadísticament significativa.

Ganglis Metastàsics i Període Lliure de Malaltia

	< 4 Ganglis	> 4 Ganglis
Nombre	98	75
Recidives	41	58
Mediana Supervivència	8.67	2.3
IC 95%	7.13-10.20	1.81-2.85

> 4 ganglis afectats vs. < ganglis afectats $P < 0.000$

Figura 50. Ganglis afectats i període lliure de malaltia



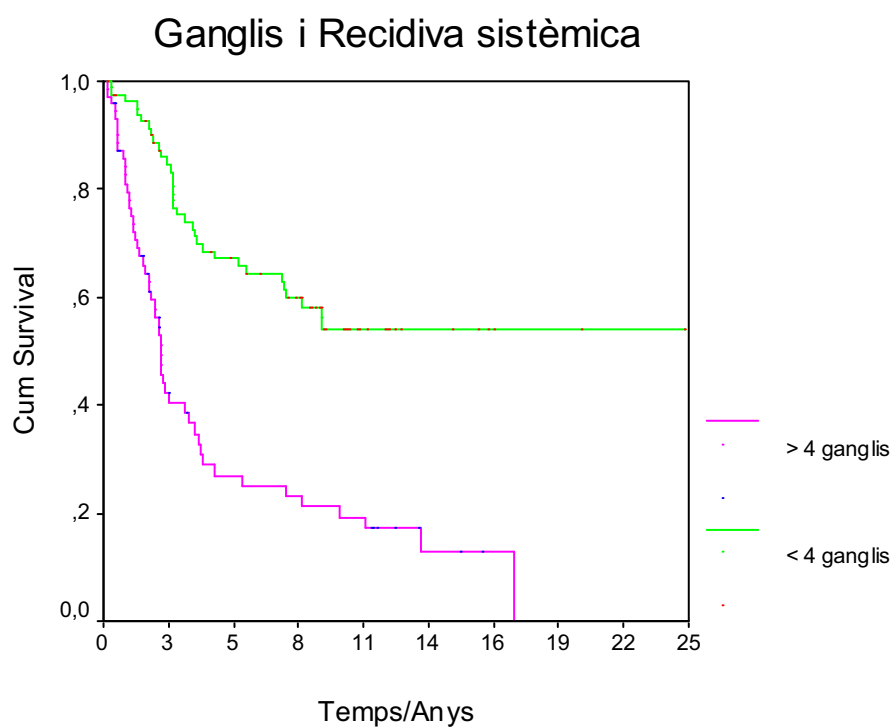
Trobem diferència significativa $P < 0.0001$, a favor de les pacients amb menys de 4 ganglis afectats.

Ganglis Metastàsics i Recidiva Sistèmica

	< 4 Ganglis	> 4 Ganglis
Nombre	98	75
Recidives	33	52
Mediana Supervivència	-	2.43
IC 95%	-	2.08-2.77

> 4 ganglis afectats vs. < ganglis afectats $P < 0.00000$

Figura 51. Ganglis afectats i període lliure de recidiva sistèmica



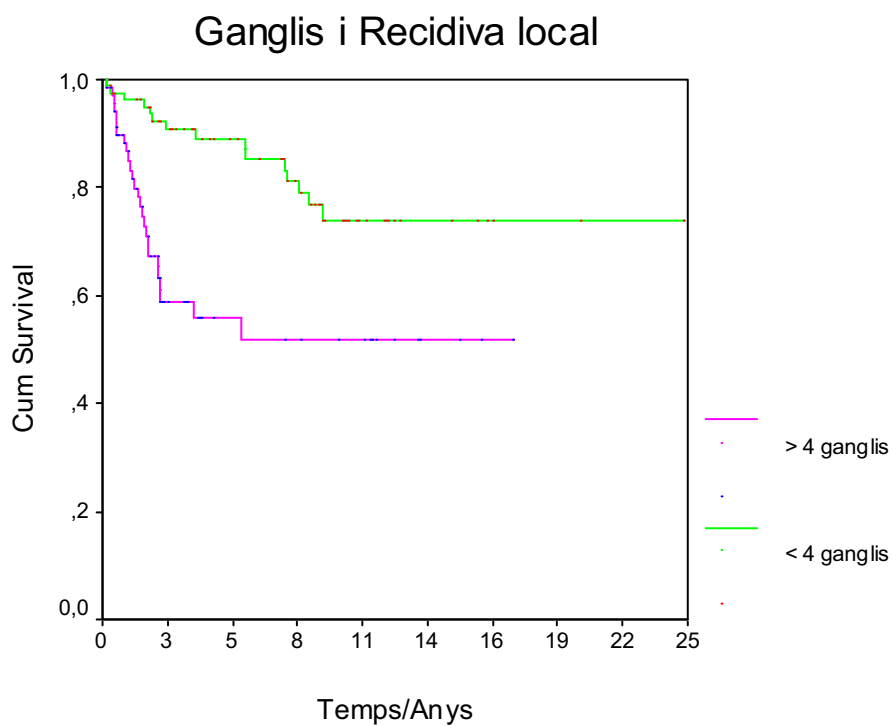
La diferència és significativa

Ganglis Metastàsics i Recidiva Local

	< 4 Ganglis	> 4 Ganglis
Nombre	98	75
Recidives	15	26
Mediana Supervivència	-	-
IC 95%	-	-

> 4 ganglis afectats vs. < ganglis afectats $P < 0.0002$

Figura 52. Ganglis afectats i període lliure de recidiva local



La diferència entre els dos grups és estadísticament significativa

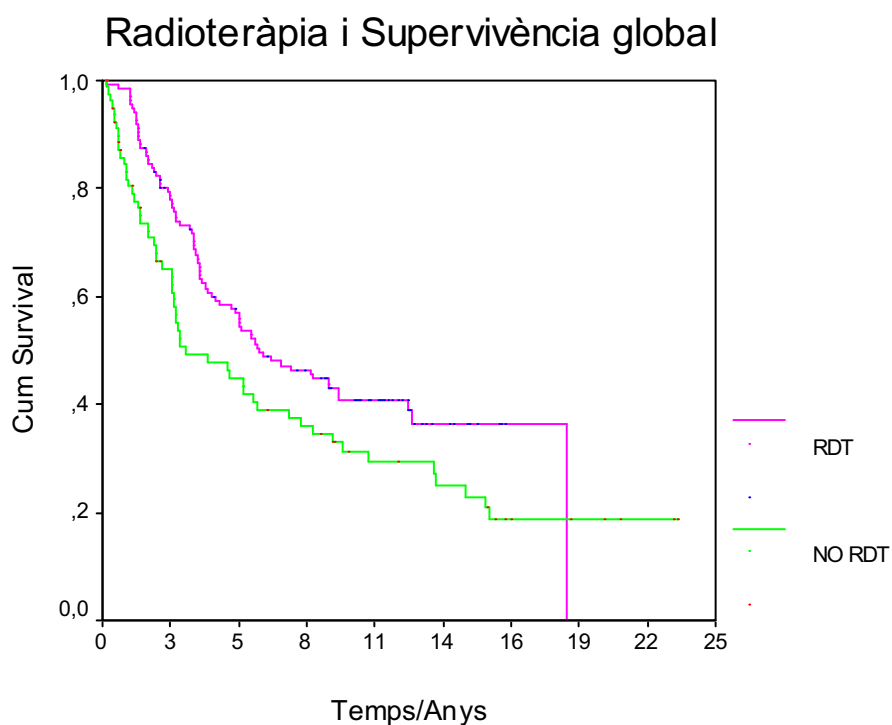
6.10. RADIOTERÀPIA

Radioteràpia i Supervivència Global

	Radioteràpia	No Radioteràpia
Nombre	159	82
Morts	79	55
Mediana Supervivència	6.32	3.43
IC 95%	3.93-8.72	0.95-5.75

Radioteràpia vs. No radioteràpia $p=0.02$

Figura 53. Radioteràpia i supervivència global



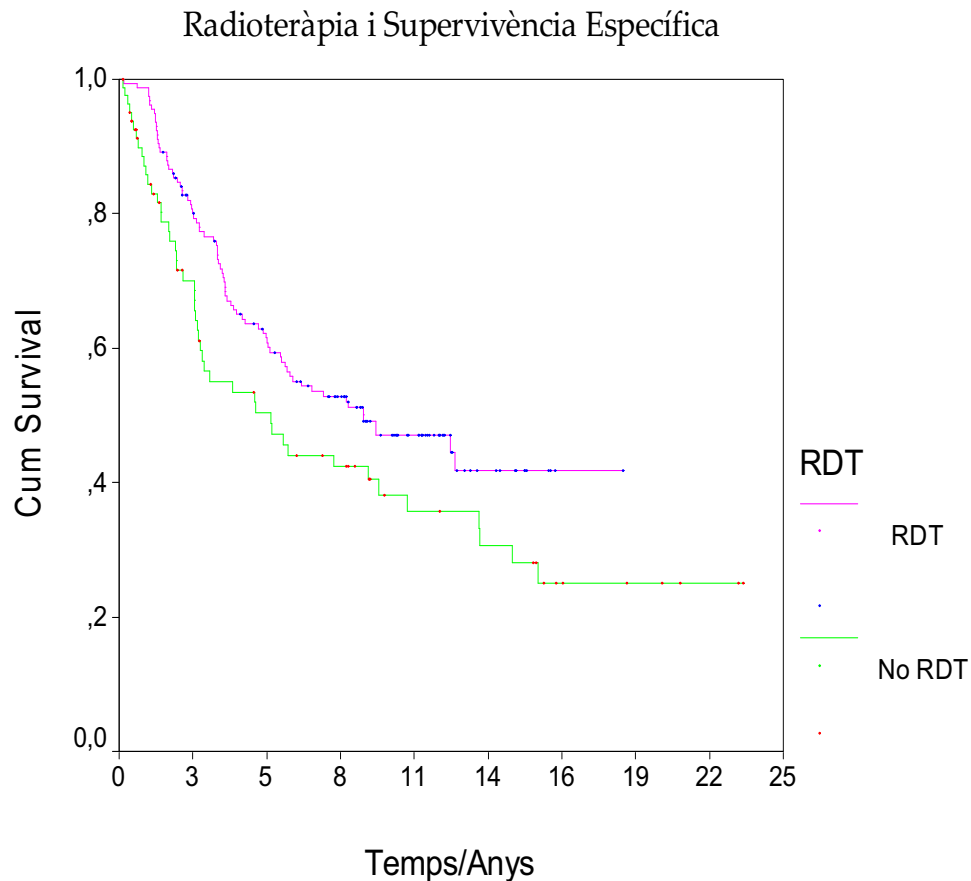
La diferència és estadísticament significativa i les pacients que han fet radioteràpia tenen millor supervivència que les que no l'han fet.

Radioteràpia i Supervivència Específica

	Radioteràpia	No Radioteràpia
Nombre	159	82
Morts	76	47
Mediana Supervivència	9.07	5.62
IC 95%	4.45-13.6	2.48-8.76

Radioteràpia vs. No radioteràpia p=0.03.

Figura 54. Radioteràpia i supervivència específica



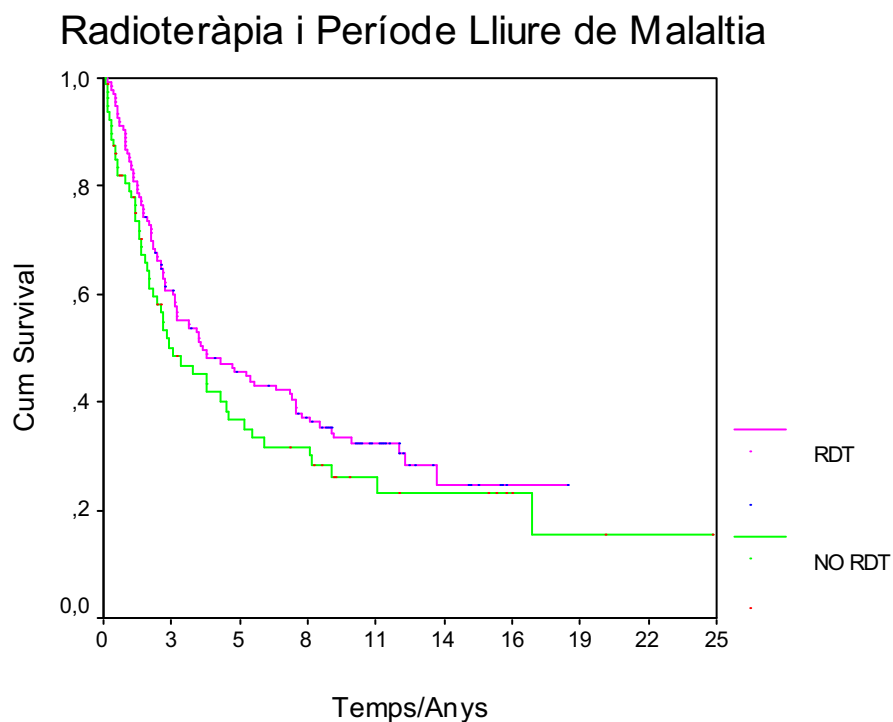
Hi ha diferència significativa, tot i que al grup radioteràpia s'hi inclou un grup heterogeni de pacients que no han fet radioteràpia bé per criteris del propi facultatiu o bé per que la pacient estava amb una condició precària que no permetia cap altre tractament.

Radioteràpia i Període Lliure de Malaltia

	Radioteràpia	No Radioteràpia
Nombre	159	82
Recidives	90	51
Mediana Supervivència	3.99	2.81
IC 95%	1.73-6.25	1.85-4.47

Radioteràpia vs. No radioteràpia p=0.18

Figura 55. Radioteràpia i període lliure de malaltia



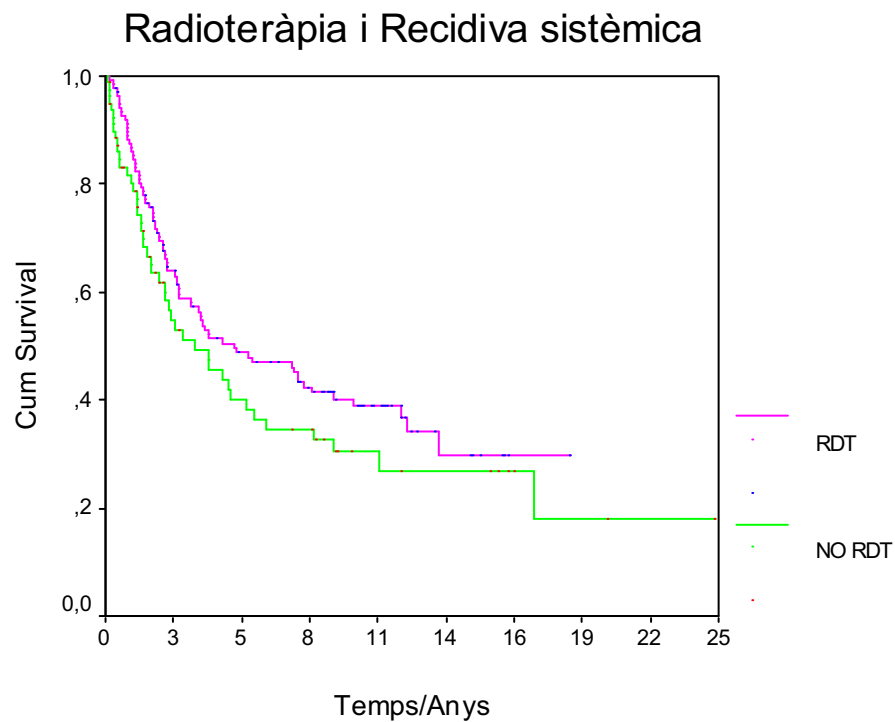
La diferència no és significativa. Pensem que això es deu a l'heterogeneïtat del grup no radioteràpia.

Radioteràpia i Recidiva Sistèmica

	Radioteràpia	No Radioteràpia
Nombre	159	82
Recidives	79	46
Mediana Supervivència	5.18	3.55
IC 95%	2.40-7.95	1.52-5.58

Radioteràpia vs. No radioteràpia p=0.15

Figura 56. Radioteràpia i període lliure de recidiva sistèmica



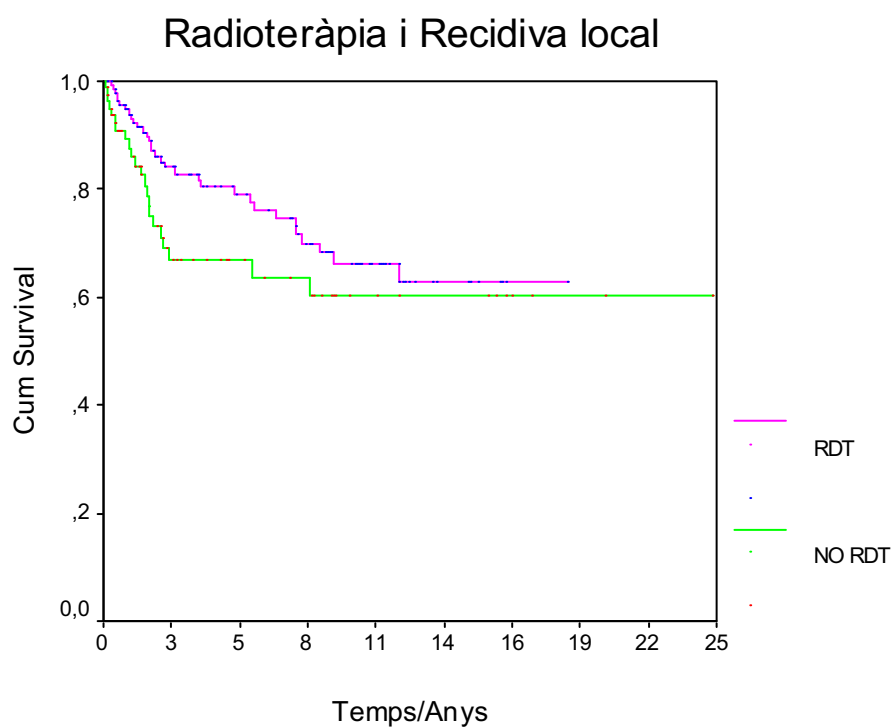
No hi ha diferència significativa

Radioteràpia i Recidiva Local

	Radioteràpia	No Radioteràpia
Nombre	159	82
Recidives	32	22
Mediana Supervivència	-	-
IC 95%	-	-

Radioteràpia vs. No radioteràpia $p=0.09$

Figura 57. Radioteràpia i període lliure de recidiva local



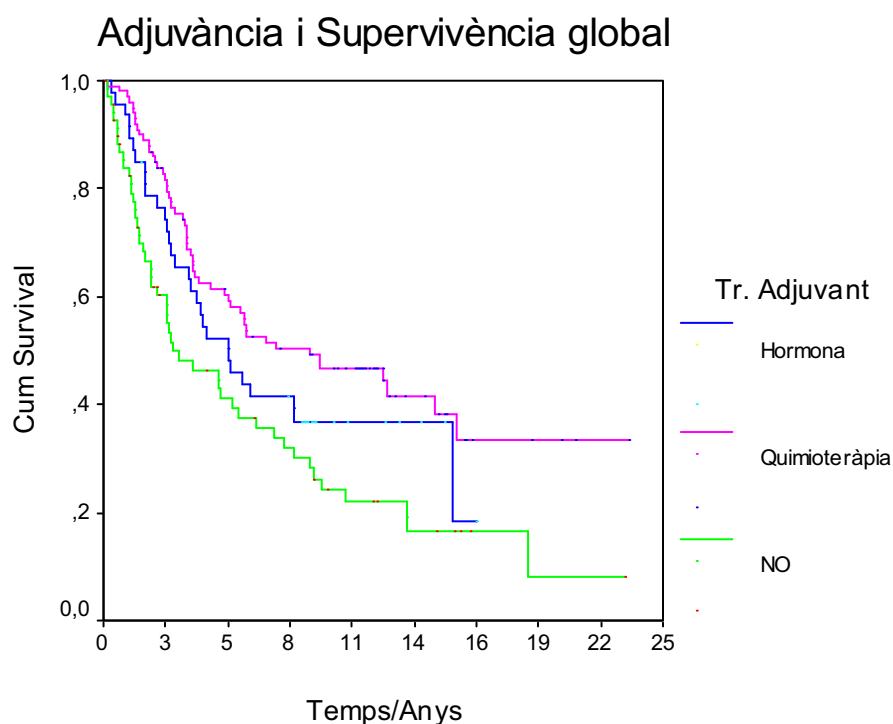
Malgrat que observem tendència, la diferència no és significativa $p=0.09$. Sí que semblaria que al grup RDT es retarda l'aparició de la recidiva local, ja que als primers anys sembla que hi ha més casos al grup no RDT.

6.11. TRACTAMENT ADJUVANT

Adjuvència i Supervivència Global

	No adjuvència	QT adjuvant	HT adjuvant
Nombre	71	114	56
Morts	50	54	30
Mediana Supervivència	3.08	2.75	5.53
IC 95%	0.42-5.75	3.66-14.47	3.52-7.54

Figura 58. Tipus de tractament adjuvant i supervivència global



La diferència és estadísticament significativa a favor de les pacients que van fer quimioteràpia.

Adjuvència i Supervivència Específica

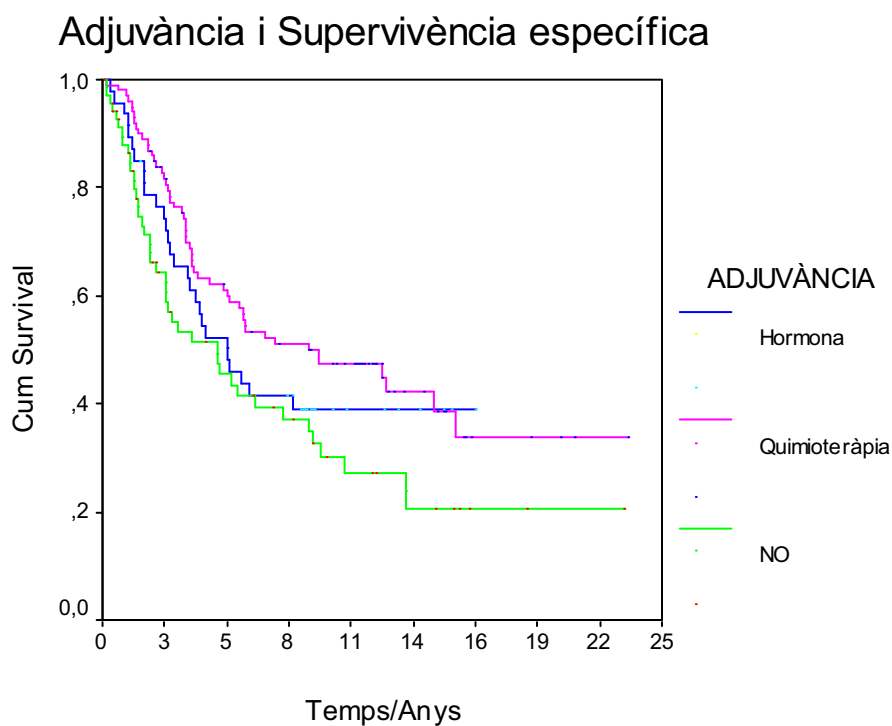
	No adjuvència	QT adjuvant	HT adjuvant
Nombre	71	114	56
Morts	42	53	28
Mediana Supervivència	5.03	9.07	5.53
IC 95%	2.18-7.88	3.21-14.92	3.52-7.54

No adjuvència vs. Quimioteràpia adjuvant $p=0.0097$

No adjuvència vs. Hormona adjuvant $p=0.26$

Hormona vs. Quimioteràpia adjuvant $p=0.19$

Figura 59. Tractament adjuvant i supervivència específica



La Supervivència específica és també superior a les pacients que van fer QT adjuvant.

Adjuvència i Període Lliure de Malaltia

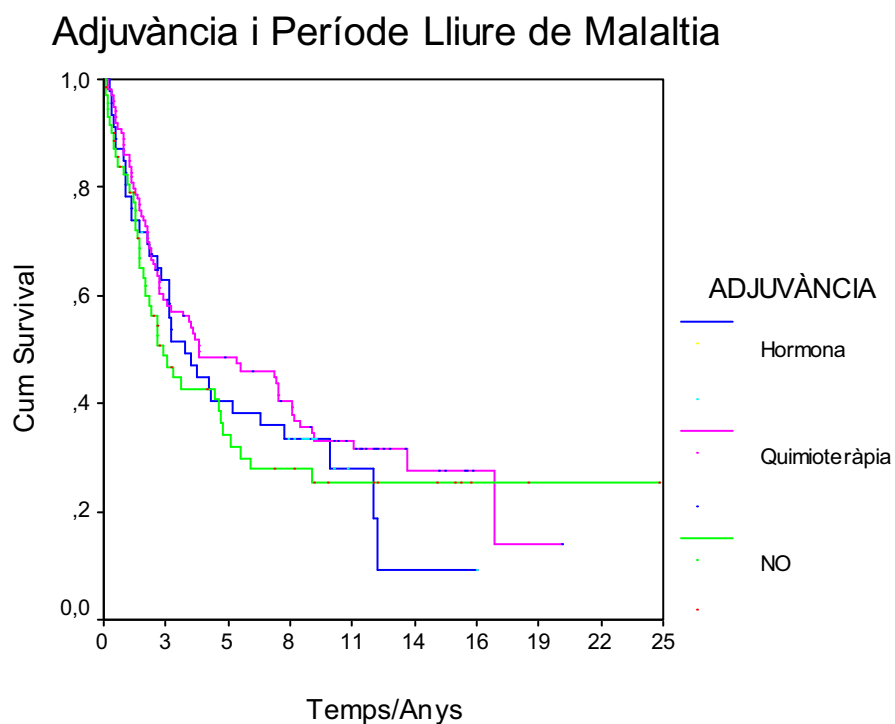
	No adjuvència	QT adjuvant	HT adjuvant
Nombre	71	114	56
Recidives	42	66	33
Mediana Supervivència	2.66	4.16	3.55
IC 95%	1.60-3.71	0.49-7.83	1.94-5.16

No adjuvència vs. Quimioteràpia adjuvant $p=0.71$

No adjuvència vs. Hormona adjuvant $p=0.21$

Hormona vs. Quimioteràpia adjuvant $p=0.4$

Figura 60. Tractament adjuvant i període lliure de malaltia



Adjuvència i Recidiva Sistèmica

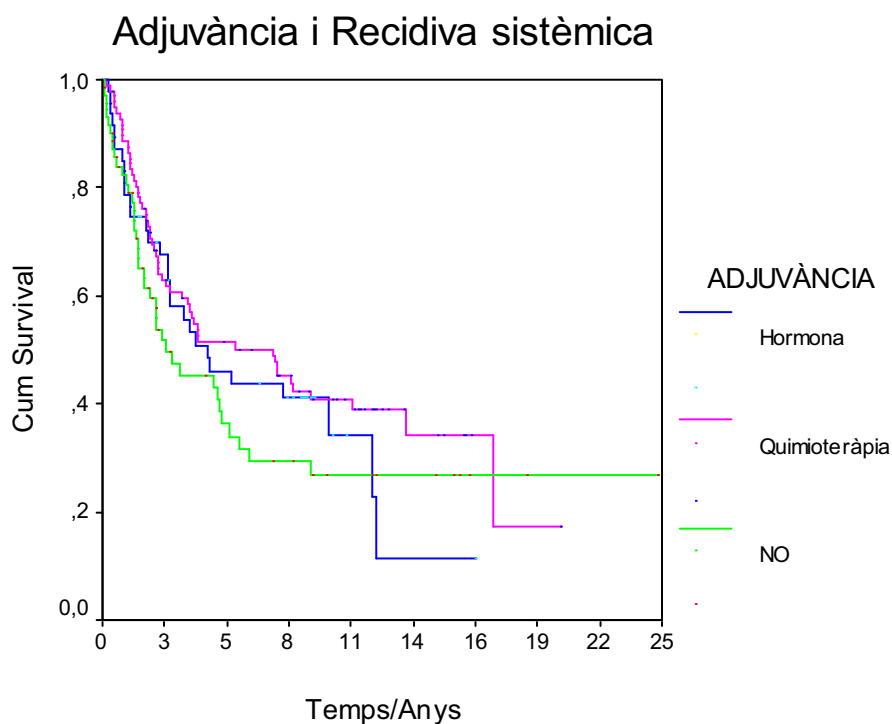
	No adjuvència	QT adjuvant	HT adjuvant
Nombre	71	114	56
Recidives	40	56	29
Mediana Supervivència	2.81	7.53	4.67
IC 95%	0.19-5.43	3.79-11.26	2.02-7.31

No adjuvència vs. Quimioteràpia adjuvant $p=0.44$

No adjuvència vs. Hormona adjuvant $p=0.09$

Hormona vs. Quimioteràpia adjuvant $p=0.42$

Figura 61. Tractament adjuvant i període lliure de recidiva sistèmica



En aquest estudi no hem trobat diferències estadísticament significatives entre els tres grups, ja que aquí només s'ha valorat l'administració o no de tractament després de la teràpia local. Com veurem en el context d'interdisciplinarietat sí que hem trobat diferències.

Adjuvència i Recidiva Local

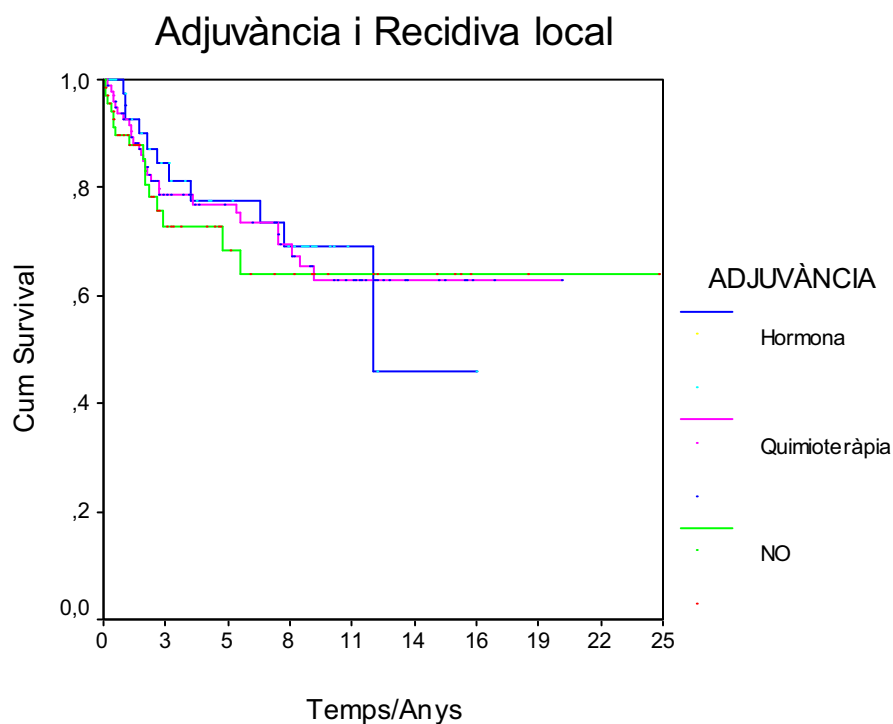
	No adjuvència	QT adjuvant	HT adjuvant
Nombre	71	114	56
Recidives	16	27	11
Mediana Supervivència	-	-	-
IC 95%	-	-	-

No adjuvència vs. Quimioteràpia adjuvant $p=0.63$

No adjuvència vs. Hormona adjuvant $p=0.52$

Hormona vs. Quimioteràpia adjuvant $p=0.8$

Figura 62. Tractament adjuvant i període lliure de recidiva local



No hem trobat diferències estadísticament significatives entre els grups, però el nombre de recidives locals és molt petit de manera que no s'arriba a la mediana de suervivència.

6.12. TRACTAMENT INTERDISCIPLINAR

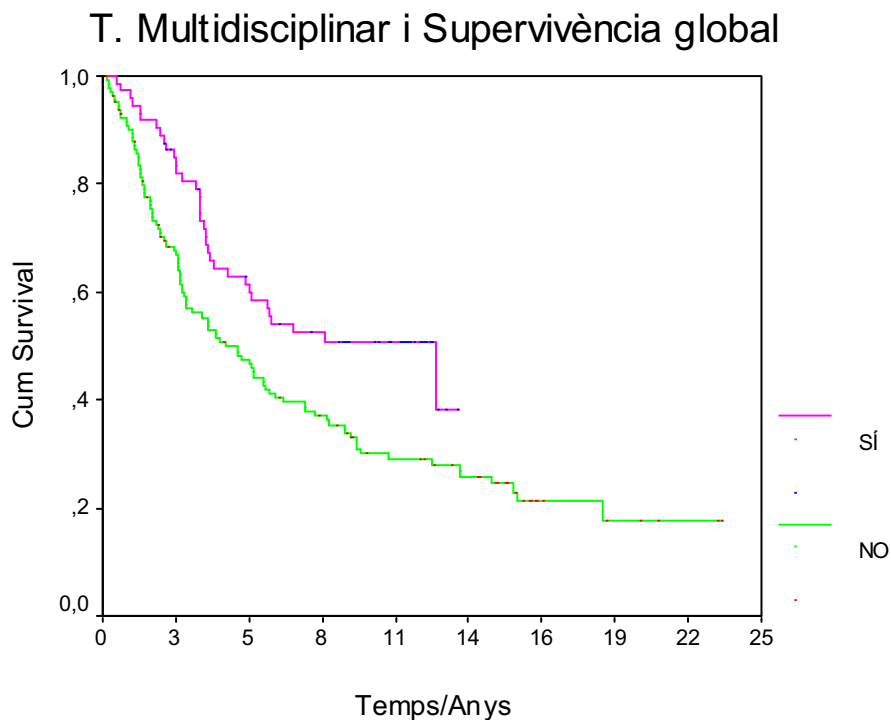
S'han agrupat les pacients segons si havien seguit un esquema de tractament sistèmic d'entrada, amb tractament quirúrgic i tractament adjuvant posterior i veure si hi havia diferències amb aquelles que no havien seguit aquest esquema de tractament multidisciplinari. No s'ha tingut en compte aquí el tractament amb Radioteràpia.

Tractament interdisciplinar i Supervivència Global

	T. Interdisciplinar	No T. Interdisciplinar
Nombre	104	137
Morts	35	99
Mediana Supervivència	12.48	4.56
IC 95%	4.08-20.88	3.04-6.09

Tr. interdisciplinar vs. No tr. interdisciplinar $p=0.005$

Figura 63. Tractament interdisciplinar i supervivència global



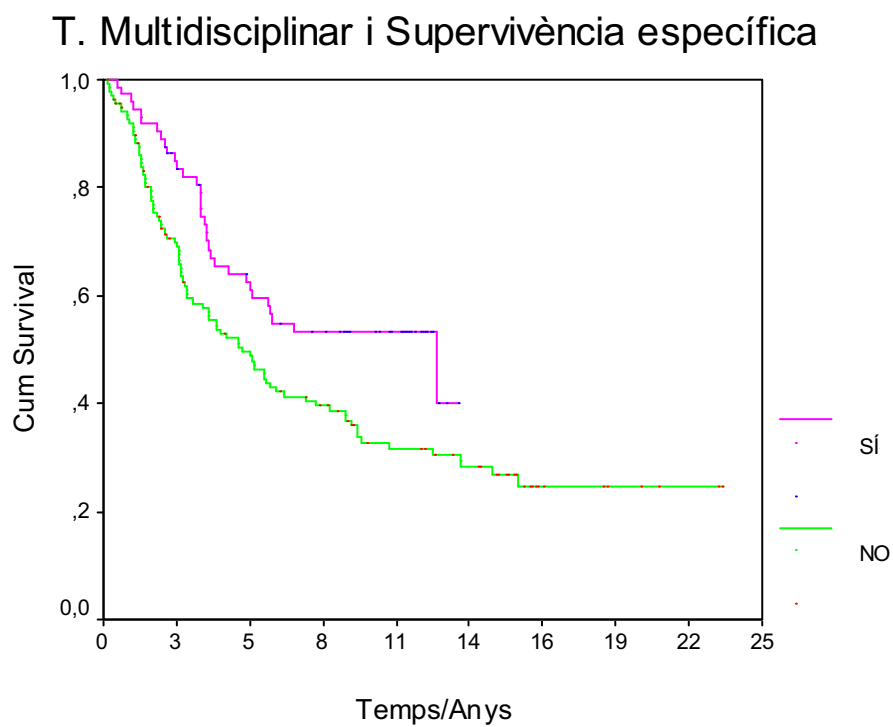
La diferència és estadísticament significativa

Tractament interdisciplinar i Supervivència Específica

	T. Interdisciplinar	No T. Interdisciplinar
Nombre	104	137
Morts	33	90
Mediana Supervivència	12.48	5.18
IC 95%	3.24-21.65	3.49-6.86

Tr. interdisciplinar vs. No tr. interdisciplinar $p=0.009$

Figura 64. Tractament interdisciplinar i supervivència específica



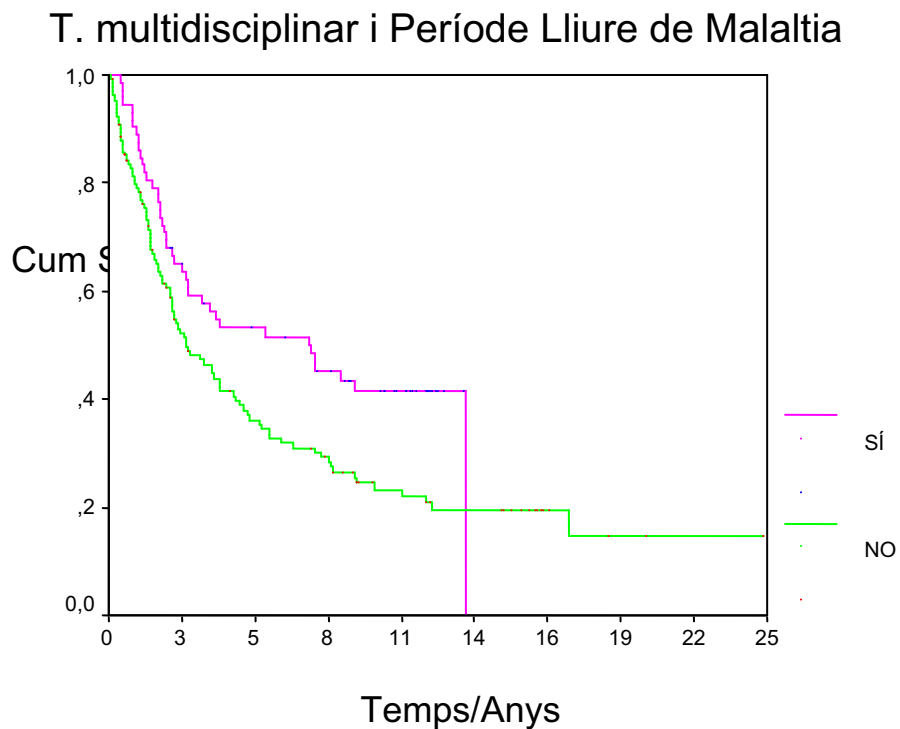
La diferència és significativa.

Tractament interdisciplinar i període lliure de malaltia

	T. Interdisciplinar	No T. Interdisciplinar
Nombre	104	137
Recidives	45	100
Mediana Supervivència	7.61	2.89
IC 95%	3.08-12.13	1.74-4.04

Tr. interdisciplinar vs. No tr. interdisciplinar $p=0.012$

Figura 65. Tractament interdisciplinar i període lliure de malaltia



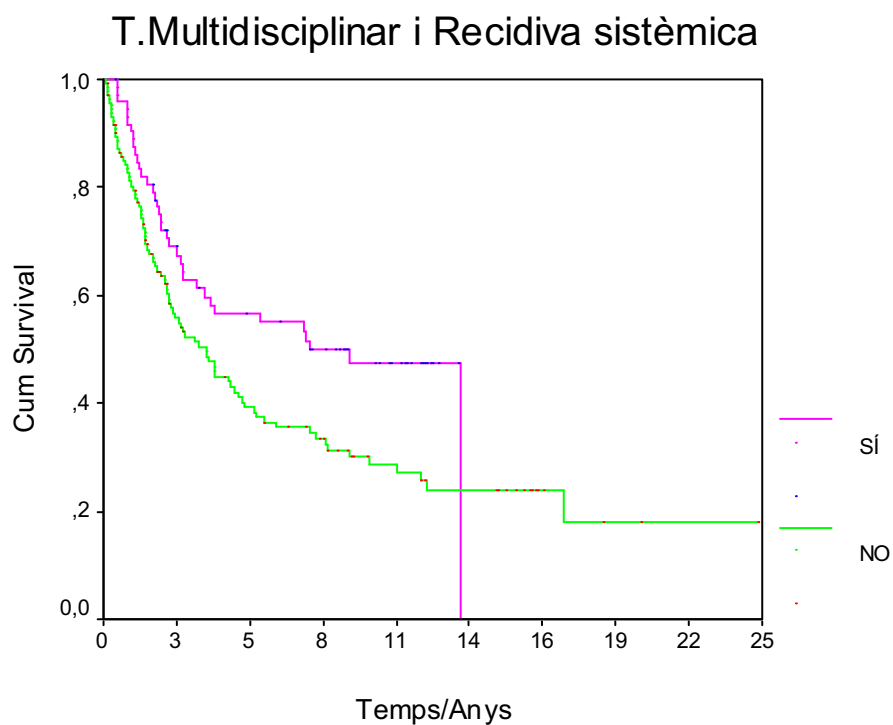
La diferència és significativa.

Tractament interdisciplinari i Recidiva Sistèmica

	T. Interdisciplinari	No T. Interdisciplinari
Nombre	104	137
Recidives	38	89
Mediana	7.7	3.84
Supervivència		
IC 95%	5.75-9.69	2.61-5.07

La diferència és estadísticament significativa, $p=0.014$.

Figura 66. Tractament interdisciplinat i període lliure de recidiva sistèmica



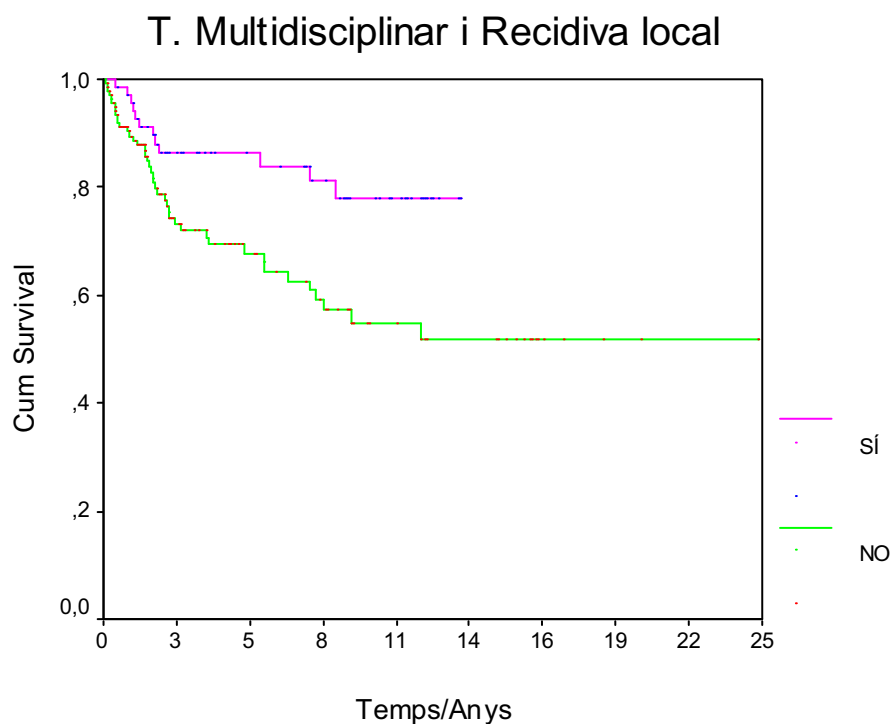
La diferència és significativa.

Tractament Interdisciplinar i Recidiva Local

	T. Interdisciplinar	No T. Interdisciplinar
Nombre	104	137
Recidives	14	42
Mediana Supervivència	-	-
IC 95%	-	-

Tr. interdisciplinar vs. No tr. interdisciplinar $p=0.007$

Figura 67. Tractament interdisciplinar i període lliure de recidiva local



La diferència és significativa.

6.13. TRACTAMENT QUIRÚRGIC

Tractament quirúrgic i Supervivència global

	No Cirurgia	Mastectomia	T. Conservador
Nombre	48	154	38
Morts	34	95	8
Mediana Supervivència	2.67	6	-
IC 95%	0-5.33	4.1-7.85	-

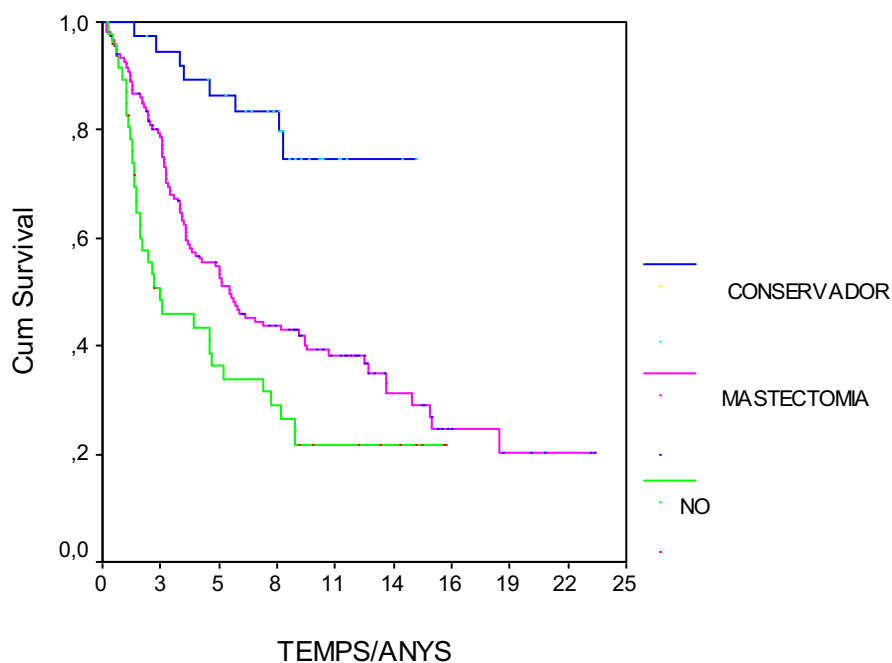
No Cirurgia- Mastectomia p=0.017

No Cirurgia - T. Conservador p=0.000

Mastectomia - T. Conservador p=0.0001

Figura 68. Tractament quirúrgic i supervivència global

CIRURGIA I SUPERVIVÈNCIA GLOBAL



Hem trobat diferències significatives entre els tres grups. Pensem que això és perquè les pacients del grup tractament conservador són pacients millor tractades

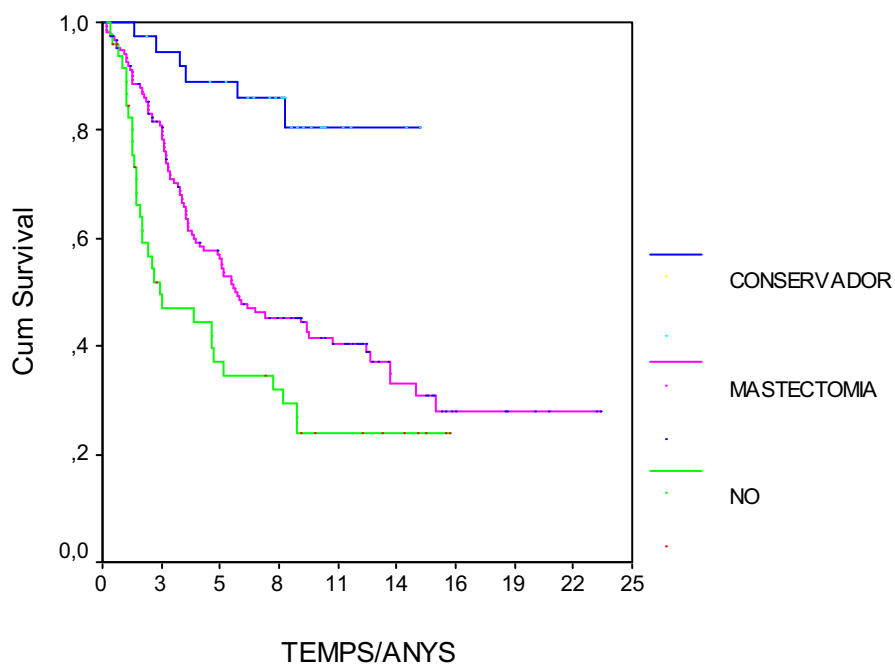
Tractament quirúrgic i Supervivència específica

	No Cirurgia	Mastectomia	T. Conservador
Nombre	48	154	38
Morts	32	87	7
Mediana Supervivència	2.67	6.25	-
IC 95%	0-5.33	3.36-9.14	-

No Cirurgia- Mastectomia $p= 0.01$
 No Cirurgia- T. Conservador $p= 0.0001$
 Mastectomia-T. Conservador $p=0.0000$

Figura 69. Tractament quirúrgic i període lliure malaltia

CIRURGIA I SUPERVIVÈNCIA ESPECÍFICA



Hem trobat diferències significatives entre els tres grups

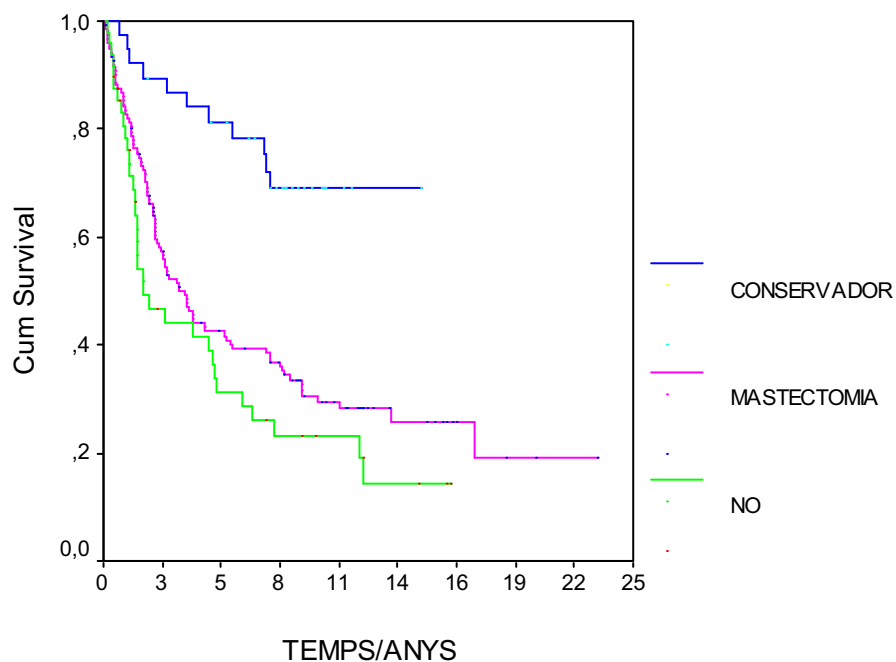
Tractament quirúrgic i Període lliure de malaltia

	No Cirurgia	Mastectomia	T. Conservador
Nombre	48	154	38
Recidives	14	54	11
Mediana Supervivència	1.84	3.78	-
IC 95%	0-3.46	2.8-4.76	-

No Cirurgia- Mastectomia $p=0.11$
 No Cirurgia- T. Conservador $p=0.000$
 Mastectomia-T. Conservador $p=0.0001$

Figura 70. Tractament quirúrgic i període lliure de malaltia

CIRURGIA I PERÍODE LLIURE DE MALALTIA



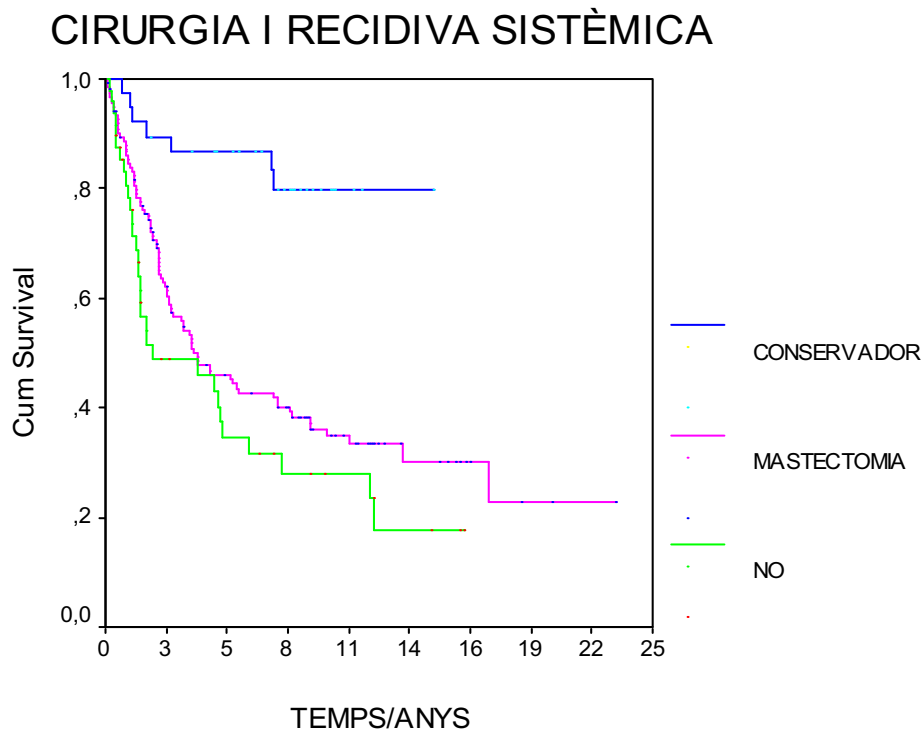
La diferència és significativa també entre els tres grups.

Tractament quirúrgic i Recidiva sistèmica

	No Cirurgia	Mastectomia	T. Conservador
Nombre	48	154	38
Recidives	17	65	7
Mediana Supervivència	2.13	4.12	-
IC 95%	0-5.9	2.42-5.83	-

No Cirurgia- Mastectomia $p=0.1$
 No Cirurgia- T. Conservador $p=0.0000$
 Mastectomia-T. Conservador $p=0.000$

Figura 71. Tractament quirúrgic i període lliure de recidiva sistèmica



La diferència és significativa entre els grup tractament conservador i la resta. També pensem que no és per la tècnica quirúrgica sino per que les pacients a qui es pot fer tractament conservador són pacients millor tractades i seleccionades.

Tractament quirúrgic i Recidiva local

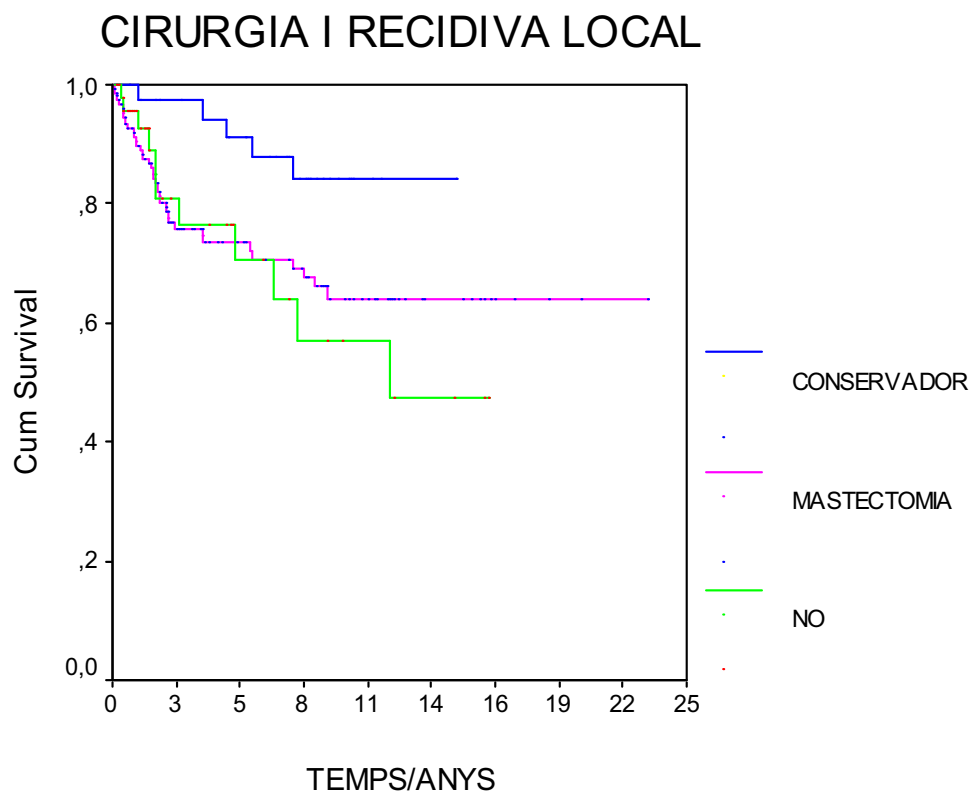
	No Cirurgia	Mastectomia	T. Conservador
Nombre	48	154	38
Recidives	11	40	5
Mediana Supervivència	11.1	-	-
IC 95%	-	-	-

No Cirurgia- Mastectomia $p=0.75$

No Cirurgia- T. Conservador $p=0.019$

Mastectomia-T. Conservador $p=0.025$

Figura 72. Tractament quirúrgic i període lliure de recidiva local



El grup tractament conservador té un període lliure de malaltia més llarg que la resta de pacients de manera significativa.

DISCUSSIÓ

Aquest estudi és en part retrospectiu i analitza l'experiència històrica d'un grup des dels seus inicis fins a la seva consolidació en el camp del tractament del càncer de mama. Un dels objectius, des de la seva constitució com a Unitat Funcional de Mama, va ser oferir la cirurgia conservadora al màxim nombre de pacients a qui fos possible, sense modificar el control local o sistèmic de la malaltia. Donat que existeix un percentatge considerable de malaltes, la forma de presentació de les quals és en forma de càncer localment avançat, era lícit pensar que potser també aquestes pacients es podrien beneficiar del tractament quirúrgic conservador.

Quin hauria de ser l'esquema de tractament del càncer localment avançat?

Com ja hem vist a la introducció, el càncer de mama localment avançat és una malaltia amb un pronòstic desfavorable a curt o mig termini, que es caracteritza per la progressió local i sistèmica ràpida, que porta a la progressió i a un desenllaç fatal en un curt període de temps. L'aplicació de tècniques locals (cirurgia o radioteràpia) no va aconseguir modificar la història natural de la malaltia. L'aparició del tractament sistèmic o adjuvant, associat a tractament local va aconseguir millorar de manera significativa la supervivència o el període lliure de malaltia en el càncer estadi III. Posteriorment l'adveniment de la teràpia neoadjuvant ha comportat canvis notables en el tractament d'aquestes pacients

Aquesta afirmació es manifesta en el nostre estudi en l'anàlisi de la supervivència en comparar els tres períodes terapèutics que d'alguna manera ens mostren els canvis entre els diferents esquemes de tractament, amb un

avantatge clarament superior per a aquelles pacients tractades en el darrer període i per tant tractades dintre d'un context d'interdisciplinarietat.

Per això pensem que l'esquema de tractament del càncer localment avançat precisa d'un abordatge multidisciplinar, és a dir, en el que hi intervingui tant la teràpia sistèmica com la local i en totes les seves aplicacions.

En aquest estudi hem observat una diferència estadísticament significativa de manera clara en comparar les pacients que havien seguit un esquema de tractament multidisciplinar (és a dir a les qui s'havia administrat quimioteràpia /hormonoteràpia

neoadjuvant; seguidament tractament quirúrgic; tractament adjuvant i radioteràpia) amb les que no. Com ja hem vist les diferències són clarament significatives. Així, tant la supervivència global, la supervivència específica, el període lliure de malaltia o les recidives són millors en aquelles pacients que han seguit un esquema de tractament multidisciplinar.

Per tant el nostre grup ha defensat des de la seva creació l'any 1990 l'aplicació de tractament interdisciplinar en totes les pacients amb càncer de mama estadi III.

Quin hauria de ser l'ordre d'administració dels tractaments?

Des del punt de vista de la interdisciplinarietat, nosaltres proposem que l'inici del tractament sigui sistèmic, és a dir que cal que el tractament d'entrada consisteixi en quimioteràpia. També l'hormonoteràpia en pacients seleccionades, bàsicament aquelles pacients amb patologia associada que no permeti l'administració d'un règim de quimioteràpia o per edat avançada, es mostra com una bona alternativa en la neoadjuvència amb taxes acceptables de resposta i de control local de la malaltia.

La interdisciplinarietat comporta que el tractament primer sigui la quimioteràpia o l'hormonoteràpia, és a dir el tractament sistèmic, tot i que en el nostre estudi no hem trobat diferències significatives entre aquelles malalties que van fer primer un tractament local o un tractament sistèmic. Vam comparar les pacients segons el tractament d'entrada rebut per veure si la seqüència, influïa a la Supervivència o al Període Lliure de Malaltia. En un primer moment es van separar les pacients segons el tipus de tractament rebut; cirurgia, hormonoteràpia o quimioteràpia, però no vam trobar diferències estadísticament significatives entre el tres grups, ni quan a les supervivències, ni al període lliure de malaltia, o a les recidives.

Posteriorment en estudiar en conjunt segons si havien rebut tractament d'entrada local (és a dir cirurgia) o bé sistèmic (quimioteràpia o hormonoteràpia) tampoc no vam trobar diferències si bé, sí que apreciem als gràfics una tendència al millor pronòstic en aquelles pacients que van iniciar el tractament amb teràpies sistèmiques.

El tractament sistèmic d'entrada o primari permet per una banda actuar sobre les cèl·lules del tumor primari però també sobre les micrometàstasis que puguin ser presents al moment de la diagnosi, el que permetria actuar doncs sobre la disseminació a distància del tumor en un moment precoç de la malaltia. També la neoadjuvència permet testar *in vivo* la resposta de la malaltia a la terapèutica i corregir-la si no és l'adequada.

Bonadonna defensa la utilització de Quimioteràpia primària donat que a part d'eliminar massa tumoral, permet aplicar tractaments locals menys agressius, i permet assajar *in vivo* els efectes de la Quimioteràpia sobre el tumor primari. A la vegada aquest fet fa que els clínics puguin valorar l'efecte de la terapèutica

sobre la pacient i si el tractament no és eficaç, poder oferir-li teràpies alternatives. I d'altra banda possibilita la investigació bàsica a les cèl·lules tumorals dels efectes de la quimioteràpia.

En el cas del càncer de mama localment avançat seria lògic pensar que si les micrometàstasis a distància (ja presents al moment de la diagnosi) són les responsables de la disseminació del tumor i per tant les responsables últimes del pronòstic de la malaltia, quan abans s'administri un tractament capaç controlar-les, més podríem millorar el pronòstic de la pacient.

Hi ha autors que discrepen d'aquesta afirmació. *Skipper*¹¹ i col·laboradors han intervingut afegint una consideració controvertida. Aquests autors sostenen que el comportament de les cèl·lules del tumor primari no és indicatiu del comportament de les micrometàstasis. Si el creixement d'aquestes cèl·lules és més ràpid, llavors aquestes cèl·lules seran més sensibles a drogues citotòxiques amb el que augmentarà l'eficàcia de la teràpia neoadjuvant.

L'administració de tractament d'inici sistèmic, obliga a l'avaluació de la resposta de les pacients. A la majoria dels estudis de quimioteràpia primària o neoadjuvant la resposta esdevé un dels factors de pronòstic amb més impacte. En aquest estudi s'ha arribat a una taxa de Resposta del 55.8%, en totes aquelles pacients que van rebre tractament sistèmic d'entrada. Es va obtenir Remissió Completa Clínica al 13.7% de les pacients.

Si revisem les dades a la Literatura veiem que les nostres xifres de Resposta obtingudes són inferiors a les que hi ha publicades:

Taula 50. Resposta al tractament neoadjuvant.

Autor	Resposta (%)	Remissió Completa (%)
Gardin ⁷	65%	10%
Hortobagyi	83%	15%
Perloff ⁹	77%	22%
Swain ^{*10}	93%	49%

**És un assaig clínic, on el nombre de cicles de Quimioteràpia és variable fins assolir la Resposta màxima.*

Creiem que això es degut per una part a que es tracta per una part d'un estudi universal on s'han inclòs a totes les pacients diagnosticades de càncer de mama en estadi III, sense cap criteri d'inclusió, i d'altra banda a una manca d'uniformitat en els criteris de d'avaluació de la Resposta, per la llarga durada de l'estudi i el fet que durant un període la revisió hagi estat retrospectiva. En el càncer de mama localment avançat, és difícil avaluar la Resposta possiblement perquè en alguns casos la simple desaparició de l'edema o l'eritema de la pell ja s'ha valorat com Resposta.

També hem de tenir en compte que en avaluar la resposta incloent-hi també les pacients que van fer Hormonoteràpia primària, fa que la taxa de resposta global baixi. Ja hem dit que en molts casos a les pacients a qui es va administrar hormonoteràpia adjuvant com tractament primari, l'únic que es buscava era mantenir una pacient d'edat avançada en situació de Malaltia Estable.

En canvi en desglossar-ho segons el tractament rebut els resultats obtinguts amb quimioteràpia d'entrada s'acosten més als obtinguts per d'altres autors, de

manera que a les pacients que van seguir quimioteràpia neoadjuvant s'ha observat Resposta en el 51.1% de les pacients, amb Remissió Completa Clínica al 22.2% de les malaltes.

Quan s'avaluen les supervivències, a la nostra experiència hi ha correlació entre la Resposta al tractament neoadjuvant i la supervivència global, la supervivència específica i el període lliure de malaltia la recidiva sistèmica o la recidiva local .

Alguns estudis han aixecat la polèmica, ja que en un treball de *Gardin*⁷ després d'administrar quimioteràpia neoadjuvant tipus FAC a 125 pacients amb càncer localment avançat s'obté una taxa de resposta del 64.8% amb una remissió completa patològica del 10%. Però en estudiar la supervivència global i la supervivència lliure de malaltia, ell no troba diferències estadísticament significatives entre les pacients que responen al tractament primari i les que no ($p=0.6$). En canvi sí que proposa com factors predictius de bon pronòstic la no presència de component inflamatori al debut de la malaltia i l'afectació de tres ganglis o menys.

A l'estudi de *Low* i col.laboradors²⁰ tampoc no es troben diferències significatives entre les pacients que van respondre a la teràpia neoadjuvant i les que no, si bé ells ho justifiquen per la mida de la mostra (estudien només 33 pacients), per la heterogeneïtat del tractament adjuvant administrat un cop avaluada la resposta amb diversos règims de quimioteràpics amb o sense sincronització amb hormonoteràpia i per possibles falsos negatius al moment de quantificar la resposta.

Per justificar aquests fets s'argumenta però, que el pronòstic de la malaltia es deuria a causes intrínseques del tumor, i per tant l'evolució de la malaltia no

dependria únicament de la seva resposta al tractament neoadjuvant. La quimioteràpia neoadjuvant faria una selecció dels tumors, de manera que els tumors que responen són aquells que *per se* seguirien una bona evolució i és possible que ho haguessin fet igualment malgrat que haguessin fet només tractament adjuvant.

Per la nostra experiència creiem que la Resposta a la teràpia neoadjuvant és un bon indicador de l'evolució del la malaltia i a la vegada ens permet seleccionar aquell subgrup de pacients que podran d'una banda beneficiar-se de tractaments locals menys agressius, i determinar també, aquell subgrup de pacients a qui s'haurà de modificar el règim de quimioteràpia adjuvant.

Hi ha d'altres factors que es beneficien de la teràpia sistèmica d'inici. Les pacients que van seguir tractament primari sistèmic tenen un Període Lliure de Recidiva Local més llarg ($p=0.03$). Pensem que això és degut per una part a que les pacients que han seguit tractament sistèmic d'entrada, s'engloben al grup que ha seguit un tractament multidisciplinar i per tant englobat al darrer període de l'estudi, i això ha fet que a la majoria de les pacients, s'administrés Cirurgia i Radioteràpia com a tractament local aconseguint un control local millor.

La teràpia sistèmica d'inici permet a més, aplicar posteriorment un tractament local menys agressiu, també en pacients seleccionades . Malgrat que al nostre estudi, iniciar el tractament amb teràpia sistèmica no ofereix una millora de la Supervivència Global o el Període Lliure de Malaltia, sí que observem que en 36 de les 38 pacients a qui es va poder conservar la mama havien seguit tractament neoadjuvant. Les altres dues pacients que van conservar el pit pertanyen al grup tractament primari Cirurgia i estaven classificades com Estadi III per la seva patologia axil·lar.

Es pot aconseguir un control local adequat de la malaltia?

El càncer de mama estadi III es caracteritza per la dificultat en el control local de les pacients. Ja hem vist com a les sèries històriques la recidiva local era un seriós problema de les pacients amb càncer avançat que els condicionava la recidiva sistèmica i en definitiva el pronòstic. Actualment el control local de la malaltia esdevé un clar objectiu per tal de millorar la qualitat de vida de les pacients, però sabem que la millora de la supervivència s'aconsegueix controlant la disseminació a distància del càncer. Així diversos treballs il·lustren l'impacte dels diferents tractaments en el control local de la malaltia, i la supervivència.

A un estudi de *Pérez i col.laboradors*³¹ s'estudien retrospectivament 281 pacients segons el tractament rebut:

- 35 pacients Radioteràpia sola,
- 33 pacients Radioteràpia i Cirurgia,
- 81 pacients Cirurgia i Radioteràpia,
- 132 pacients Quimioteràpia neoadjuvant amb Cirurgia i Radioteràpia.

Quan a la Supervivència global ells troben diferències significatives al grup de quimioteràpia amb cirurgia i radioteràpia ($p=0.0001$) i quan al fracàs locoregional també hi ha diferència a favor d'aquest grup ($p<0.0001$). El grup amb pitjors resultats és el grup radioteràpia sola, a la vegada que és el grup que presenta més morbiditat deguda al tractament.

Alguns autors defensen la Radioteràpia com a terapèutica imprescindible dins el tractament d'aquests tumors. Al treball de *Victor i col.laboradors*⁵, es compara l'administració o no de Radioteràpia, en grups de pacients a qui prèviament

s'ha aplicat Cirurgia o Quimioteràpia, o ambdues. Ells veuen com la supervivència global o el període lliure de malaltia empitjoren en aquell subgrup de pacients a qui no s'ha administrat radioteràpia.

En un estudi randomitzat del *Eastern Cooperative Oncology Group*, *Olson*⁴⁷ i col·laboradors estudien l'efecte de la Radioteràpia en 332 pacients amb càncer de mama localment avançat, després de la Cirurgia i el tractament adjuvant. En un braç de l'estudi hi ha 164 pacients que segueixen radioteràpia de consolidació després de mastectomia i quimioteràpia adjuvant i en l'altre 148 pacients són observades després del tractament, sense radioteràpia. Ells no troben diferències significatives en la supervivència global (46% vs. 47% en 9 anys de seguiment) ni a la recidiva (60% vs. 56% als 9 anys). En canvi veuen que a les pacients del grup Radioteràpia, la primera seu de recidiva va ser sistèmica (50% vs. 35% del grup Observació) amb una diferència estadísticament significativa. Així doncs en aquest estudi s'assumeix la premissa que la recidiva locoregional és *per se* un factor de mal pronòstic quan a risc de recidiva sistèmica, però no l'origen de la recidiva sistèmica en sí. És per això que la radioteràpia en aquest estudi faria baixar la taxa de recidiva local, si bé després les pacients que han fet radioteràpia sembla que recidivarien abans a nivell sistèmic. Així doncs *Olson* i col·laboradors creuen que cal un abordatge sistèmic tant per al tractament a distància de la malaltia, com per a la recidiva locoregional, tot i que recomanen la radioteràpia, seleccionant estrictament a aquelles pacients en alt risc de recidiva locoregional.

En un treball de *Pierce* et al⁴⁸ administren quimioteràpia neoadjuvant a totes les pacients i després n'avaluen la resposta patològica mitjançant biòpsia. Aquelles a qui no es troba tumor residual i per tant són en situació de resposta patològica completa, només els dona Radioteràpia, mentre que a aquelles a qui encara queda tumor residual se'ls fa mastectomia i radioteràpia posterior. Malgrat que

aquestes pacients tindrien en teoria un pronòstic pitjor ja que la resposta ha estat inferior a l'anterior grup, els resultats quan a control local, són millors que al grup sense tumor residual, tractat amb radioteràpia sola, amb una taxa de Recidiva local del 5% als 6 anys.

També *Valagusa*³⁵ del grup de Milà, estudia 277 pacients amb càncer estadi III a qui administra un règim neoadjuvant d'antraciclins seguit de tractament local (radioteràpia/ cirurgia/ cirurgia i radioteràpia) i troba les següents taxes de recidiva local:

Taula 51. Recidiva local

Tractament	Recidiva local %
Quimioteràpia + Radioteràpia	32%
Quimioteràpia + Radioteràpia + QT adjuvant	25%
Quimioteràpia + Cirurgia + QT adjuvant	12%

Per tant es conclou primer, que el benefici de la cirurgia és superior al de la radioteràpia en el control local dels tumors estadi III, i segon, queda manifest el benefici de les teràpies sistèmiques en el control local de la malaltia, ja que afegir adjuvència al tractament local rebaixa la taxa de recidiva local més d'un 50%.

En el nostre estudi les xifres de recidiva local són molt baixes. Només hem documentat recidiva local pura en 56 pacients, el que suposa un 23% del total de les pacients. La majoria d'aquestes recidives s'han produït al primer període:

Taula 52. Recidiva local

Període	Nombre	Recidives
1980-1985	47	17 (36%)
1986-1990	61	19 (31%)
1991-1995	133	17 (13%)

Evidentment això es justifica pel fet que les pacients tractades al darrer període són pacients millor tractades, és a dir que han seguit un esquema de tractament interdisciplinari, amb teràpia sistèmica afegida a la teràpia local.

Així quan analitzem el nombre de pacients amb recidiva local segon la interdisciplinarietat els resultats són els següents:

Taula 53. Recidiva local

Interdisciplinarietat	Nombre	Recidives
Sí	104	14 (7.5%)
No	137	42 (30.7%)

D'altra banda hem de destacar que en aquest estudi la radioteràpia no ha millorat la xifra de recidiva local, i no hem trobat diferències significatives en comparar les xifres de recidiva local segons si les pacients l'havien rebut o no, tot i que al gràfic s'hi adverteix una tendència. Pensem que això es deu a l'heterogeneïtat dels grups. No vam separar les pacients ja que dins dels

objectius del treball no contemplàvem avaluar el paper de la radioteràpia per sí sola.

Al grup Radioteràpia s'hi inclouen 137 pacient de les quals 112 la van rebre com a consolidació de tractament local després de la cirurgia, però també hi ha 25 pacients que la van rebre com a únic tractament local. Al grup No Radioteràpia en canvi hi ha 80 pacients, i són tant malaltes operades, com pacients que havien rebut tractament sistèmic.

Com ja hem dit en aquest estudi només s'adverteix una tendència a la millora del període lliure de recidiva local en totes aquelles pacients a qui s'havia administrat radioteràpia, però pensem que per una part com ja hem dit l'heterogeneïtat del grup, i la baixa incidència de recidiva local, que fa que no s'arribi a l'interval de confiança fan que aquesta dada del nostre estudi sigui discordant amb la literatura.

En qualsevol cas dins el context de la multidisciplinarietat cal defensar la Radioteràpia com un graó més dins de l'arsenal terapèutic, que millora el control local de la malaltia. I a més el nostre grup defensa l'aplicació del tractament quirúrgic conservador, i així doncs la radioteràpia serà d'obligada administració.

Quina seria doncs la millor cirurgia, en el càncer localment avançat?

La resposta a aquesta pregunta ens sembla òbvia, la millor cirurgia serà aquella que garanteixi un bon control local a curt i mitjà termini i a la vegada això s'acompleixi sense perjudici del control sistèmic de la malaltia.

Amb el canvi de paradigma hem vist com els tractaments locals que en un principi van erigir-se en l'arma més important del tractament del càncer de mama localment avançat, passen a ser un graó més dins de la terapèutica. Després de veure l'evolució històrica, queda clar que actualment no es pot justificar el buscar una major efectivitat (en termes de supervivència i període lliure de malaltia) utilitzant tractaments locals agressius.

El càncer de mama estadi III es caracteritza per ser una malaltia que deixada a la seva lliure evolució té una progressió local ràpida, el que condiona a la vegada una progressió sistèmica precoç i fatal. La teràpia local per si sola no ha aconseguit frenar aquesta evolució, malgrat que fos agressiva (cirurgia tipus Halsted o dosis elevades de radioteràpia). Ha calgut la teràpia sistèmica per modificar aquesta evolució, de manera que amb el canvi de paradigma hem vist com l'extensió de la teràpia local no modificava, com es pensava, l'evolució de la malaltia.

Ara sabem que el control local de la malaltia és una manifestació més de l'eficàcia del tractament del càncer de mama i que la terapèutica ha d'anar encaminada no només al control local *per se* si no a controlar la recidiva local com expressió del fracàs del tractament.

Sabem que es pot aconseguir un control local correcte aplicant a la vegada tractaments locals i sistèmics. Si bé l'ordre d'administració no sembla decisiu

en el pronòstic de la malaltia, sí que hem vist com l'interdisciplinarietat ha millorat de manera significativa el pronòstic d'aquestes pacients. Això vol dir que el tractament d'inici serà sempre que sigui possible sistèmic. Sabem també que la teràpia sistèmica neoadjuvant contribueix entre d'altres coses a reduir la massa tumoral .

Arribats a aquest punt, era lògic preguntar-se si seria possible oferir teràpia conservadora en la cirurgia del càncer localment avançat. Altres autors ho havien fet prèviament.

*Singletary*³⁸ i col·laboradors van aplicar quimioteràpia neoadjuvant a 193 pacients amb càncer de mama en estadis IIB i III. Retrospectivament van observar que el 23% de les pacients havien respost a la Quimioteràpia, (l'edema de la pell havia desaparegut o la mida tumoral residual era suficient per a garantir un resultat estètic acceptable) i per tant haguessin pogut beneficiar-se de tractament quirúrgic conservador. En totes aquestes pacients el tractament quirúrgic conservador complia els seus objectius, és a dir garantia un control local correcte de la malaltia, i donava una informació acurada quan a factors biològics i de pronòstic, per tal d'administrar posteriorment el tractament adjuvant.

*Zambetti*⁴³ a Milà en un estudi el 1999 administrà un règim d'antraciclina i va aconseguir reduir el volum de tumoral a < 2 cm. a 28 de 84 pacients (32%) a les qui va poder oferir doncs, tractament conservador. Ella afirma que els criteris de selecció són empírics ja que és difícil la comprovació prèvia de la remissió completa patològica, i per tant ell ofereix tractament conservador a aquelles pacients amb tumors de volum < 2 cm., no existència de microcalcificacions extenses o multifocalitat i desaparició de l'edema cutani. En el seguiment de les

pacients ell observa que el tractament quirúrgic no afecta la supervivència o el fracàs local.

Shen⁴² i col·laboradors de la Universitat de Texas estudien un grup de 33 pacients amb càncer localment avançat a qui administren un règim de quimioteràpia neoadjuvant seguit de tractament quirúrgic conservador, radioteràpia i quimioteràpia adjuvant i en un seguiment a 7 anys obtenen una supervivència global als 5 anys del 78 %, amb un període lliure de malaltia del 70% actuarial als 5 anys, amb el que conclouen que la teràpia conservadora es pot oferir a pacients seleccionades amb càncer de mama estadi III.

És per això que en un moment donat de la història de la Unitat Funcional de Mama i un cop assolit el tractament quirúrgic conservador en el càncer estadi I i II, vam pensar que potser hi havia un subgrup de pacients a l'estadi III a qui es podria conservar el pit. En aquest treball hem estudiat si era possible aplicar tractament quirúrgic conservador també a pacients amb tumors estadi III, sense que això afectés de manera negativa el control local o sistèmic de la malaltia.

Per poder oferir el tractament quirúrgic conservador estàndard (aquell que no requereix tècniques d'Oncoplàstia) cal que això sigui per començar, tècnicament factible. Això no hagués estat possible sense els tractaments neoadjuvants, que han permès en els casos de respostes clíniques favorables (>50%), la reducció de la massa tumoral o la desaparició de l'afectació cutània, fets que ajuden a poder conservar l'òrgan en no haver de fer cirurgia extensa.

D'alguna manera ja estem fent una selecció de pacients al moment d'aplicar tractament conservador donat que per una banda ja triem, primer aquelles que han seguit tractament sistèmic d'inici i d'altra banda dins d'aquest grup el subgrup de pacients amb resposta favorable.

Així doncs hi apareixen de manera paral·lela dos fets de gran impacte cara a la supervivència o les recidives, la Resposta i la Multidisciplinarietat, i que en el nostre estudi han mostrat ser estadísticament significatius. La supervivència o la taxa de recidiva és millor en aquelles pacients que han seguit un esquema de teràpia multidisciplinar, i a aquest factor de bon pronòstic hi hem d'afegir un altre marcador favorable, ja que en aquestes pacients la resposta al tractament d'inici és superior al 50%.

En el nostre estudi de les 191 pacients que es van intervenir, 38 (19%) van poder beneficiar-se de tractament quirúrgic conservador; 24 pacients després de quimioteràpia neoadjuvant, 12 després d'hormonoteràpia neoadjuvant, i 2 pacients que, malgrat haver fet cirurgia d'entrada, tenien un tumor N₂.

Si tenim en compte que simplement, del grup quimioteràpia neoadjuvant, 18 pacients van presentar una remissió completa patològica (22.2%) i 27 pacients (33.3%) una remissió > al 50%, a posteriori pensem que retrospectivament el nombre de pacients que s'haguessin pogut beneficiar de tractament conservador podria arribar fins a 83 malaltes (43%).

En comparar el tractament quirúrgic conservador amb la mastectomia o la no cirurgia, la diferència ha estat clarament significativa a favor de les pacients que havien seguit tractament quirúrgic conservador en tots els paràmetres estudiats. La supervivència, el període lliure de malaltia o els períodes lliures de recidiva són millors en aquelles pacients a qui es va poder conservar el pit.

Pensem que aquesta millora es deu a múltiples factors:

1.- Les pacients que han fet tractament conservador són aquelles el tractament quirúrgic de les quals és només un graó més del tractament pluridisciplinar. Ja hem vist com la majoria d'elles han seguit un esquema de tractament multidisciplinar, se'ls han aplicat tot els tractaments a l'abast (neoadjuvència, cirurgia, adjuvència i radioteràpia) i per tant podem dir que són pacients millor tractades.

2.- Són pacients seleccionades, ja que són aquelles pacients que ha presentat una resposta favorable a la teràpia neoadjuvant, i això d'entrada ja els condiciona un millor pronòstic. A la vegada al cirurgià, li permet poder fer una cirurgia menys extensa, i per això poder conservar l'òrgan.

Cal destacar que aquesta diferència en canvi no existeix quan es comparen les pacients a qui es va fer una mastectomia com a tractament quirúrgic amb les pacients del grup no cirurgia. Aquest fet pensem que és molt indicatiu de tot l'anterior.

Primer per que la mastectomia *per se* no és garantia d'un bon control, tant local com sistèmic, ja que no ofereix com a mínim avantatges teòrics, a les pacients que s'hi sotmeten. Així ni la supervivència global, l'específica o els períodes lliures de malaltia o recidiva no han resultat significatius en comparar la mastectomia amb la no cirurgia.

Cal ser molt prudent ja que defensar el tractament quirúrgic conservador no vol dir que menyspreem el paper de la mastectomia en l'arsenal quirúrgic del càncer de mama localment avançat. Hem de tenir en compte que el grup mastectomia del nostre estudi és un grup heterogeni de pacients, algunes de les quals només van rebre tractament quirúrgic sense cap altre tipus de tractament. També el grup no cirurgia inclou pacients amb estat general precari que no es

podien sotmetre a cap altre tipus de tractament local o sistèmic com la quimioteràpia.

Ja hem dit que la cirurgia és bàsica per a aconseguir un control local adequat de la malaltia. Ara bé el que queda clar és que una cirurgia més extensa no és garantia d'èxit, i que per tant el tractament quirúrgic conservador és una alternativa possible en el càncer localment avançat i l'hem de poder oferir a totes les pacients candidates sense que això els suposi cap risc en el seu pronòstic.

Actualment la tècnica quirúrgica s'ha beneficiat de les tècniques d'Oncoplàstia, de manera que podem oferir gràcies a alternatives reconstructores, cirurgia conservadora a pacients els tumors de les quals, en d'altres circumstàncies no ho haguessin permès, com microcalcificacions extenses o volum residual excessiu pel que no s'obtidria un resultat cosmètic acceptable amb la cirurgia conservadora estàndard.

Si seguim parlant de tècniques que minimitzem la cirurgia, l'aparició de l'exèresi selectiva del gangli sentinella axil·lar com a mètode per a determinar l'estat axil·lar d'un pacient sense necessitat de completar-ne la limfadenectomia, ha comportat un avenç important en les pacients amb càncer de mama estadi I, de manera que avui ningú no dubta de l'efectivitat de la tècnica per a l'estudi de l'aixella en aquestes pacients.

Breslin i col·laboradors al M.D.Anderson⁴⁶ han estudiat l'efectivitat de la detecció del gangli sentinella axil·lar en pacient amb tumors estadi II i III que havien seguit tractament neoadjuvant i han conclòs; per una part que, un cop superat el període d'aprenentatge la detecció del gangli sentinella en aquestes pacients arriba al 94.1%, similar a les sèries on no s'ha seguit quimioteràpia

prèvia, i que per tant la tècnica és correcta a l'hora de predir l'estat dels ganglis axil·lars.

Si tenim en compte que a les pacients a qui ja s'ha administrat tractament neoadjuvant d'antuvi sabem que seguiran tractament adjuvant, la biòpsia del gangli sentinella en aquestes malalties ens permetrà una avaluació acurada de l'estat del gangli axil·lars a la vegada que també ens permet avaluar l'eficàcia de la quimioteràpia neoadjuvant a l'aixella.

Així doncs si parlem en termes de bioètica pensem que la millor cirurgia serà aquella que ens porta al millor control local sense perjudici del control sistèmic de la malaltia i ens remetria al principi de beneficència, però paral·lelament i pensant també en el principi d'autonomia del pacient hem de pensar en que les pacients puguin escollir de manera lliure aquell tractament que els confereixi la mínima alteració de la seva imatge corporal.

És per això que una dona després de rebre informació acurada i basada en l'evidència científica, ha de poder triar entre totes les opcions quirúrgiques possibles i en pacients seleccionades amb del càncer de mama estadi III pensem que el tractament quirúrgic conservador s'ha convertit en una alternativa segura.

CONCLUSIONS

- I. Al càncer de mama localment avançat l'abordatge interdisciplinar millora el pronòstic de la malaltia.***

- II. Al càncer de mama localment avançat l'ordre d'administració dels tractaments no modifica la supervivència.***

- III. L'administració conjunta de tractament sistèmic i tractament local permet el control locoregional a llarg termini de la malaltia.***

- IV. L'abordatge pluridisciplinar de la malaltia permet aplicar tractament quirúrgic conservador en pacients seleccionades amb càncer de mama estadi III, sense augmentar la recidiva local.***

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher B: *The evolution of paradigms for the management of Breast Cancer: a personal perspective*. Cancer Res 52:2371-2383, 1992
2. Kuhn T.S. *La estructura de las revoluciones científicas* 17 Ed. Fondo de Cultura Económica. Mexico 1975
3. Beltran A. Thomas S. Khun *¿Qué son las revoluciones científicas? Y otros ensayos*. Ed. Paidós . Barcelona 1989
4. Cid F *Breve Historia de las Ciencias Médicas* 2 Ed. Espaxs Publicaciones Médicas. Barcelona 1985
5. Baum M. *Breast Cancer 2000 BC to 2000 AC. Time for a paradigm shift?* Acta Oncol 32 3-8 1993
6. Halsted WS *The radical operation for the cure of carcinoma of the breast*. John Hopkins Hospital Reports 1898;28:557.
7. Lacour J. Bucalossi P. Cacers E. Jacobelli G Koszarowski T. Le M. Rumeu C Veronesi U. *Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection*. Cancer 37:206-214, 1976
8. Fischer, B. and Fisher, E. *The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumour cell dissemination*. Surg. Gynecol. Obstet., 122:791-798, 1966.
9. Fisher B. et al. *Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation*. N.Engl. J. Med., 312:674-681, 1985.
10. Fisher B. et al. *Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. N. Engl. J. Med.. 320: 822-828, 1989.
11. Fisher B et al. *Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy*. The Lancet 338:327-331, 1991
12. Veronesi et al. *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancer of the breast*. N.Engl.J.Med, 305:6-11, 1981.
13. Veronesi et al. *Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results*. Eur J Cancer Clin Oncol 22: 1085-1089, 1986.
14. Fisher B, Schlak N, Katrych D, Wolmark N. *Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy*. Surg. Gynecol. Obstet., 14:528-534, 1975.
15. Fisher B. et al. *L-Phenylalanine mustard in the management of primary breast cancer: a report of early findings*. N. Engl. J. Med., 292:117-122, 1975.
16. Bonadonna G. et al *Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer*. N. Engl. J. Med., 294:405-410, 1976.

17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer.* N Engl. J. Med.,319:1681-1692,1988
18. Fisher, B. et al. *Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from NSABP B-16.* J. Clin Oncol., 8:1005-1018,1990
19. Fisher, B. et al. *Tamoxifen and Chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor positive breast cancer.* J Natl Cancer Inst 89:1673-1682.1997
20. Fisher, B Wolmark, N. *New concepts in the management of primary breast cancer.* Cancer (Phila.), 36:627-632, 1975.
21. Fisher, B. Brown, A. Mamounas, E, et al *The effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from NSABP B 18.* J. Clin Oncol 15:2483-2493.1997
22. Haagensen, CD. Stout, AP. *Carcinoma of the breast; criteria of operability.* Ann Surg 118: 859, 1943.
23. Fracchia, AA. Evans, JF. Eisenberg, BL. *Stage III carcinoma of the breast: a detailed analysis.*Ann Surg 192:705-710.1980.
24. Baclese, F. *Roentgen therapy as the sole method of treatment of cancer of the breast.* AJR 85:865-869.1949.
25. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. *Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy.* Cancer 37:1422-1431.1976.
26. Rao, D. Bedwinek J, Perez C, et al: *Prognostic indicators in Stage III and localized stage IV breast cancer.*Cancer 50:2037-2043.1982.
27. Sheldon et al. *Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer.* Cancer 60:1219-1225.1987.
28. Townsend C. Abston, S. Fish, J.: *Surgical adjuvant treatment of locally advanced breast cancer.* Ann Surg 201: 604.1985
29. Bedwinek, J. Rao, V. Perez, C. Lee, J. Fineberg, B. *Stage III and localized stage IV breast cancer: Irradiation alone vs. irradiation plus surgery.* Int J. Radiation Oncology Biol. Phys 8: 31-36. 1981
30. Montague, ED: *Radiation management of advanced breast cancer.* Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys4:305-307,1978.
31. Perez et al: *Management of Locally Advanced Carcinoma of the Breast. Noninflammatory.* Cancer 74:1, 453-465,1994
32. Skipper HE, et al: *Experimental evaluation of potential anticancer agents: XII. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia.* Cancer Chemother Rep35:1-111,1964
33. Hortobagyi G, Buzdar A. *Locally advanced breast cancer: A review including the M.D. Anderson experience.* A: Ragaz J, Ariel, I (eds) *High Risk breast cancer.Therapy.* Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York, 1991 pp 382-415.

34. Swain S et al: *Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer.* Cancer Research 47:3889-3894,1987
35. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. *Prognostic factors in locally advanced breast cancer. Long terms results following primary chemotherapy.* Breast Cancer Research and Treatment. 15:137-147, 1990
36. Perloff M. et al *Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for Stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B Study.* J.Clin Oncol 6:261-269.1988.
37. Bonadonna G, et al. *Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors of three centimeters or more.* J.Natl.Cancer Inst. 82:1539,1990
38. Singletary E, McNeese M, Hortobagyi G. *Feasibility of Breast-Conservation after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma.* Cancer 69:2849-2852.1992
39. Booser et al. *Response to induction chemotherapy for breast cancer: a prospective multimodality treatment program.* Proceed Am Soc Clin Oncol.11:82,1992
40. Schwartz G, Birchansky C, Komarnicky L, et al: *Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast.* Cancer 73:362, 1994
41. Calais G, Descamps P, Chapet S et al: *Primary chemotherapy and radiosurgical breast conserving treatment for patients with locally advanced operable breast cancers.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:37, 1993
42. Shen et al. *Effective local control and Long Term Survival in patients with T4 Locally Advanced breast cancer treated with breast conservation therapy.* Ann Surg Oncol, 11 (9): 854-860, 2004.
43. Zambetti M et al. *Combined sequential approach in locally advanced breast cancer.* Ann Oncol 10:305-310,1999
44. Chen M.A, et al, *Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the M.D Anderson Cancer Center experience.* J Clin Oncol 22 (12)2303-2312,2004
45. Cance WG, et al *Long term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows local control and survival.* Ann Surg 236(2) 295-302 2002
46. Breslin TM et al: *Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.* J Clin Oncol 18(20):3480-3486, 2000
47. Olson J et al: *The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma. Results of a randomized trial by the eastern cooperative oncology group.* Cancer 79:1138-1149,1997
48. Pierce L J: *The effect of systemic therapy on local regional control in locally advanced breast cancer* I J Rad Oncol Biol Phys 23:994-960, 1992