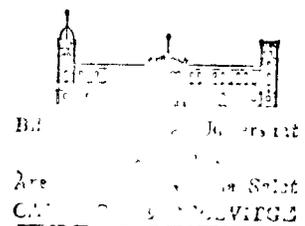


DEPARTAMENT DE OBSTETRICIA I GINECOLOGIA,
PEDIATRIA I RADIOLOGIA I MEDICINA FÍSICA.
FACULTAT DE MEDICINA.
DIVISIÓ DE CIENCIES DE LA SALUT.
UNIVERSITAT DE BARCELONA.

ASOCIACIÓN DE ELECTRONES DE ALTA ENERGÍA Y
RAYOS GAMMA PARA EL TRATAMIENTO NO
MUTILANTE DEL CARCINOMA DE LA MAMA DE LA
MUJER.

*Tesis presentada por JOAN PERA FABREGAS para optar al grado de doctor
en Medicina y Cirugía*

BARCELONA 1994.



A SOCO, ANGELS Y DANIEL.

AGRADECIMIENTOS:

- A Rosa Ballester, que ha recopilado la mayor parte de datos de nuestro registro de cancer de mama.

- A Xavier Castellsagué, por su colaboración y consejos en la elaboración de los datos estadísticos.

- A Josefina Ribes, por su ayuda en la edición de esta tesis.

- A Lourdes Pétriz, Salvador Villà, María Cambray, M^a Dolores Arnáiz, Ramón Galiana, Juan Carlos Menéndez, Sussana Marín y Cristina Gutiérrez, médicos especialistas del Servicio de Oncología Radioterápica de Bellvitge, que han tratado directamente a las pacientes y han colaborado en la elaboración de esta tesis con sus críticas, consejos y correcciones.

- A M^a Cruz Lizuain, Concepción Cinos, Dolores Linero, Cristina Picón, Isabel Febrian y Antonio Castel, físicos, por su colaboración y ayuda en el sistema de tratamiento con radiaciones en el cancer de mama.

- A Manuel Hernandez Prieto, que compartió su tiempo y sus ilusiones profesionales conmigo.

- A Alfonso Villar, Antonio Arellano, Ferràn Moreno y al profesor Mariano Badell, compañeros y maestros en el oficio de la radioterapia.

- A los Médicos Residentes y Ex-residentes, que se han formado en el Servicio de Oncología Radioterápica de la Ciudad Sanitaria de Bellvitge, por todo lo que juntos hemos aprendido.

- A los enfermeros, técnicos, auxiliares, administrativos y celadores del Servicio de Oncología Radioterápica de la C.S.U. Bellvitge, ya que sin su ayuda, no se hubiera podido realizar este estudio.

- A los compañeros del área oncológica, especialmente a los miembros del Comité del Cáncer de mama por su colaboración aportando datos.

Gracias a todos



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Divisió de Ciències de la Salut



Campus de Bellvitge
c/ Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
(Barcelona)

Facultat de Medicina

LLORENÇ BALAGUERO LLADO, Professor Titular
d'Obstetrícia i Ginecologia de la Universitat de
Barcelona

C E R T I F I C A que,

JOAN PERA FABREGAS, ha realitzat sota la meua
direcció la Tesi Doctoral que porta per títol:
ASOCIACION DE ELECTRONES DE ALTA ENERGIA Y RAYOS
GAMMA PARA EL TRATAMIENTO NO MUTILANTE DEL
CARCINOMA DE LA MAMA DE LA MUJER, i que
l'esmentada Tesi està en condicions d'esser
presentada.

El que faig constar a L'Hospitalet de Llobregat el dia
deu de Març de 1994

INDICE

0- OBJETIVOS DE ESTA TESIS.	8
1- PRESENTACIÓN DEL TEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
2- REVISIÓN HISTÓRICA Y BIBLIOGRÁFICA DEL TEMA	14
2.1 El Cáncer de la mama.	15
2.2 La radioterapia en el tratamiento no mutilante del Cáncer de mama.	29
3- ESTUDIO DE LA SERIE DE PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA TRATADAS CONSERVADORAMENTE QUE HAN RECIBIDO LA RADIOTERAPIA EN LA CSU DE BELLVITGE.	61
3.1 Protocolo terapéutico utilizado.	62
3.2 Descripción del grupo de pacientes tratadas.	67
3.3 Seguimiento de las pacientes.	90
3.4 Estudio de la supervivencia.	92
3.5 Estudio de la supervivencia libre de enfermedad.	111
3.6 Estudio de las pacientes en recaída.	129
3.7 Estudio de la incidencia de metástasis a distancia.	134
3.8 Estudio de la incidencia de recaídas locorregionales.	153
3.9 Estudio de la recaída ganglionar.	166
3.10 Estudio de la supervivencia libre de recaída local.	167
3.11 Estudio de los resultados estéticos.	183
3.12 Complicaciones y secuelas en el tratamiento conservador del cáncer de mama.	225

4- COMPARACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON LA LITERATURA.	230
5- CONCLUSIONES.	236
6- BIBLIOGRAFIA.	241

-0-

**OBJETIVOS
DE ESTA
TESIS**

1- Estudiar la factibilidad, en nuestro medio, de un tratamiento no mutilante, que combina la cirugía con la radioterapia, en el cáncer de mama de la mujer.

2- Valorar la supervivencia, la supervivencia libre de enfermedad y las recaídas y compararlas con la literatura.

3- Valorar los factores que influyen en la supervivencia, la supervivencia libre de enfermedad y las recaídas.

4- Estudiar los resultados estéticos, la evolución en el tiempo, y los factores que pueden influirlos.

5- Valorar si existen diferencias, en las recaídas, los resultados estéticos, las complicaciones y las secuelas, entre sobredosificar el lecho tumoral utilizando electrones o utilizando braquiterapia intersticial.

-1-

PRESENTACIÓN
DEL
TEMA
Y
JUSTIFICACIÓN

1.1 EL TRATAMIENTO CON RADIACIONES IONIZANTES EN LA CIUDAD SANITARIA Y UNIVERSITARIA DE BELLVITGE (CSUB).

A finales de 1978 se iniciaron los tratamientos con radiaciones ionizantes de alta energía en la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge con la puesta en marcha de un aparato de telecobaltoterapia. Cuatro años después, en 1982 se puso en marcha un acelerador lineal de electrones. Se me encargó el tratamiento de las pacientes que padecían un cáncer de la mama, que en aquellos momentos se limitaba al de las pacientes con tumores localmente avanzados y a la radioterapia post mastectomía en las pacientes con riesgo de recaída local.

Influidos por la escuela francesa de radioterapia, especialmente por los trabajos del profesor Pierquin ⁽¹⁾, que sugerían que la mastectomía radical puede no ser imprescindible en el tratamiento del Cáncer de la mama y que la asociación de cirugías limitadas con radioterapia podían producir los mismos resultados que las mastectomías radicales, permitiendo conservar la mama a la mujer, y por la presión de algunos compañeros cirujanos de la propia Ciudad Sanitaria y de otros Hospitales, decidimos poner en marcha un sistema de tratamiento no mutilante para los pequeños carcinomas de la mama de la mujer, utilizando la radiación gamma del telecobalto para la irradiación de la mama y de las cadenas ganglionares y los electrones del acelerador lineal para la sobredosis al tumor o al lecho tumoral.

En 1987 se puso en funcionamiento una nueva unidad de telecobaltoterapia y un acelerador lineal de electrones capaz de producir Rx de 10 Mv, ubicados en el Hospital Duran i Reynals de la CSUB, que también se utilizaron para la irradiación de la mama.

En 1988 inició su funcionamiento la unidad de braquiterapia practicándose a partir de aquel momento implantes de Iridio 192 sobre el tumor o su lecho.

En 1990 se editó el protocolo de tratamiento del Cáncer de Mama de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge que incluía nuestro sistema de tratamiento⁽²⁾.

1.2 JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS.

Desde el inicio de la terapéutica conservadora en el carcinoma de la mama de la mujer decidimos controlar la calidad de nuestro tratamiento y compararlo con otras instituciones que realizaran tratamientos semejantes. Especialmente nos interesaba conocer si el resultado estético utilizando electrones en la sobredosis era comparable a los obtenidos con implantes de Iridio 192 por la escuela de Pierquin⁽¹⁾.

Para recoger los datos de las pacientes se construyó una base de datos, utilizando el programa DBASE III+ de la Ciudad Sanitaria, que contenía datos de identificación, pronósticos, de tratamiento, de resultados y de seguimiento. Actualmente esta base de datos está formada por más de seiscientos casos.

Sobre la explotación de esta base de datos está construida esta tesis doctoral.

1.3. PRETENSION DE ESTA TESIS DOCTORAL.

Pretendo, pues efectuar una revisión del tema, describir el sistema de tratamiento realizado, describir el grupo de pacientes

tratadas, valorar los resultados estéticos a través de los años, valorar la supervivencia y compararla con otras series y valorar las recaídas y el seguimiento de las pacientes y sacar de ello algunas conclusiones.

-2-

REVISIÓN
HISTÓRICA
Y
BIBLIOGRÁFICA
DEL
TEMA

2.1- EL CÁNCER DE MAMA.

2.1.1 EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia y la mortalidad por cáncer de mama varía a través de la geografía y se observa que es cinco veces mayor en USA y norte de Europa que en los países de Asia y Africa. Por su parte los países de la zona mediterránea y América del Sur tienen unos índices intermedios. ⁽³⁾

Ha llamado la atención que las asiáticas que emigran a Estados Unidos mantienen las mismas tasas de incidencia que en su región de origen mientras que aumenta en las generaciones sucesivas hasta igualarse con las de los norteamericanos. ⁽³⁾

En Cataluña las tasas de incidencia y mortalidad pueden sacarse del registro poblacional del cáncer de la provincia de Tarragona.

Tarragona en 1988 tenía una población de 523.833 habitantes, 259.609 eran hombres (49,5%) y 264.274 mujeres (50,5%).

En el registro poblacional de Tarragona, entre los años 1980 y 1989 se registraron 18.208 neoplasias, 10.141 correspondían al sexo masculino y 8.067 al femenino. La media anual es de 1.820 casos, 1.014 en hombres y 806 en mujeres. Si descartamos los tumores in situ y los tumores cutáneos no melanoma la media anual es de 1.476, 825 en hombres y 651 en mujeres; de ellos 155 serán neoplasias de mama.

A partir de estos datos, y hechas las correcciones por la edad y el sexo de la población, la Región sanitaria nº 5 de Catalunya, que es la que tiene asignada la Ciudad Sanitaria y universitaria de Bellvitge, le corresponden 2.800 casos nuevos de cáncer cada año, de ellos 1.500 incidirán en hombres y 1.300 en mujeres. Entre los cánceres de las

mujeres el más frecuente es el cáncer de la mama y son de esperar 310 casos nuevos de cáncer de mama por año para nuestra Región Sanitaria.

Extrapolando los datos a Catalunya hay que prever 1.500 casos nuevos de cáncer de mama por año ⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Y para toda España 13 000 ⁽⁶⁾.

La tasa de incidencia específica para el cáncer de mama en la mujer española, corregida por la edad, oscila entre 30 y 50 por 100.000 habitantes y año. Y la tasa de mortalidad es de 14,36 por 100.000 ⁽⁷⁾. Con ello es el tumor más frecuente entre la población femenina española y la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer.

La supervivencia relativa ha ido aumentando a lo largo de los años, aunque gran parte de esta variación debe atribuirse a una mayor proporción de diagnósticos realizados en estadios localizados ⁽⁷⁾.

2.1.2 FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE UN CÁNCER DE LA MAMA.

2.1.2.1 Menstruales:

La menarquia precoz y la menopausia tardía aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. El riesgo disminuye con la castración quirúrgica o radioterápica, y disminuye tanto más cuanto más precoz es. ⁽³⁾.

2.1.2.2 Reproductivos:

La edad en el momento del primer embarazo hace variar el riesgo para el cáncer de mama de forma que si es temprano el riesgo disminuye y si es tardío aumenta. Algunos estudios sugieren que la multiparidad protege. ⁽³⁾

2.1.2.2 Familiares:

La presencia de familiares con cáncer de mama aumenta el riesgo especialmente si son de primer grado ⁽³⁾. Lynch y colaboradores sugieren que un subgrupo de cánceres de mama estimado en un 5% podrían ser hereditarios ⁽⁸⁾

2.1.2.3 Mastopatía benigna:

En algunas series se asocia como antecedente antiguo al cáncer de mama. ⁽³⁾

2.1.2.4 Radiaciones ionizantes:

Aumentan el riesgo para el cáncer de mama entre las supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, en las pacientes con múltiples radioscopias por tuberculosis y entre las mastitis tratadas con radioterapia ⁽³⁾.

2.1.2.5 Estrógenos:

La administración de estrógenos como tratamiento del síndrome menopáusico aumenta el riesgo para el carcinoma de la mama. No se ha demostrado que lo aumente la administración de preparados anticonceptivos que contengan estrógenos y progestágenos ⁽³⁾.

2.1.2.6 Dieta:

Diversos estudios en animales y en grupos de pacientes con neoplasias de mama comparándolas con grupos controles han sugerido que las dietas ricas en grasas animales y/o deficitarias en vitamina A pueden suponer un factor de riesgo para el cáncer de mama. La verdadera naturaleza y significación que esto tiene no está bien definida ⁽⁹⁾.

2.1.3 FACTORES PRONÓSTICOS

2.1.3.1 Sexo:

En los varones tiene peor pronóstico, aunque normalmente se asocia a un estadio local más avanzado. ⁽¹⁰⁾

2.1.3.2 Edad:

En las mujeres de una edad menor a los 35 años el pronóstico es peor que en el resto. La mayor supervivencia corresponde al grupo de 36 a 45 años. ⁽¹⁰⁾

2.1.3.3 Estado Hormonal:

El pronóstico es peor en las post menopáusicas en algunos trabajos, en otros no se demuestra que este factor sea pronóstico. El embarazo empeora el pronóstico si coincide con el cáncer de la mama. Si el embarazo tiene lugar dos o más años después del Cáncer de mama no parece empeorar el pronóstico. ⁽¹⁰⁾

2.1.3.4 Raza:

En la raza blanca tiene peor pronóstico que en la raza amarilla. ⁽¹⁰⁾

2.1.3.5 Factores de riesgo:

La ausencia de factores de riesgo para padecer un cáncer de mama empeora el pronóstico. ⁽¹⁰⁾

2.1.3.6 Tipo Histológico:

Los tumores no infiltrantes tienen un pronóstico mejor. Dentro de los tumores infiltrantes se pueden hacer tres grupos: En un grupo estarían el Carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma lobulillar infiltrante. En otro grupo de mejor pronóstico figurarían el medular, el papilar, el tubular y el adenoide quístico. Finalmente un grupo de muy mal pronóstico lo formaría el carcinoma inflamatorio de la mama. El pronóstico de la enfermedad de Paget del pezón va asociado al del tipo tumoral que acompaña ⁽¹⁰⁾.

2.1.3.7 Grado histológico:

La clasificación de los tumores en tres grados según el tamaño de los núcleos , el tamaño de las células, el pleomorfismo, y el número de mitosis, ha permitido dar un pronóstico peor cuando mayor es el grado. ⁽¹⁰⁾. Las recaídas locales aumentan con el grado del tumor ⁽¹¹⁾.

2.1.3.8 Grado de diferenciación nuclear:

Puede ser un factor pronóstico importante, siendo peor para los poco diferenciados, pero tiene problemas de reproductibilidad y en la aplicación clínica tiene escasa fiabilidad ⁽⁷⁾.

2.1.3.9 Tipo de limite tumoral:

Los tumores con un límite neto tienen mejor pronóstico que los que tienen un límite difuso. ⁽¹⁰⁾ Los tumores difusos tienen un mayor número de recaídas locales que los bien delimitados ⁽¹¹⁾.

2.1.3.10 Invasión linfática, venosa, perineural o intramamaria:

No se ha conseguido demostrar que su presencia empeore el pronóstico. ⁽¹⁰⁾

2.1.3.11 Presencia de receptores hormonales:

Los tumores con Receptores Estrogénicos tienen un mejor pronóstico. ⁽¹⁰⁾ Si no poseen receptores estrogénicos la supervivencia es más baja ⁽¹¹⁾.

2.1.3.12 Tamaño tumoral:

Cuando el tamaño tumoral es grande el pronóstico es peor y el riesgo de recaída local mayor ⁽¹⁰⁾. El pronóstico es especialmente bueno para los tumores de menos de 1 cm de diámetro con la axila libre con una supervivencia del 88% a los 20 años según Rosen ⁽⁷⁾.

2.1.3.13 Velocidad de Crecimiento:

El pronóstico empeora al aumentar la velocidad de crecimiento del tumor. Va ligado al concepto de brote evolutivo (PEV) de la escuela Francesa ⁽¹⁰⁾.

2.1.3.14 Localización:

La localización central parece ligada a un peor pronóstico ⁽¹⁰⁾.

2.1.3.15 Afectación de la piel:

La presencia de este signo disminuye la supervivencia y aumenta las recidivas locales. Especialmente grave es la forma inflamatoria de

la afectación cutánea con afectación carcinomatosa de los linfáticos dérmicos ⁽¹⁰⁾. El edema de la piel de la mama se asocia estadísticamente a una mayor número de recidivas locales ⁽¹¹⁾.

2.1.3.16 Invasión de la pared torácica:

La fijación del tumor a la pared torácica empeora el pronóstico siendo este tanto peor cuanto más planos afecta el tumor ⁽¹⁰⁾.

2.1.3.17 Multicentricidad:

La presencia de múltiples focos tumorales no empeora el pronóstico, siendo este semejante al del foco tumoral mayor ⁽¹⁰⁾.

2.1.3.18 Invasión ganglionar:

En la enfermedad localizada locorregional, es el factor pronóstico independiente más importante en la mayoría de estudios. La afectación ganglionar disminuye la supervivencia y aumenta las recidivas locales y las metástasis a distancia ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

2.1.3.19 Metástasis a distancia:

La presencia de metástasis hematógenas es un signo de mal pronóstico en cuanto a la supervivencia. El pronóstico es especialmente grave en las metástasis linfangíticas pulmonares, hepáticas y cerebrales. Cuanto mayor sea el número de territorios afectados y la cantidad de metástasis peor es el pronóstico ⁽¹⁰⁾.

2.1.3.20 La actividad proliferativa del tumor:

El índice de captación de la timidina se ha mostrado como un factor pronóstico importante. La citometría de flujo permite determinar la cantidad de DNA y la ploidía de la muestra y calcular el porcentaje de células en fase S (capacidad proliferativa). Ello permitiría identificar un

grupo de buen pronóstico: pacientes con ganglios negativos, células diploides y bajo porcentaje de células en fase S ⁽⁷⁾.

2.1.3.21 Factores de crecimiento:

La presencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico se correlaciona con el riesgo de recidiva y muerte, especialmente en pacientes con ganglios negativos ⁽⁷⁾.

2.1.3.22 Oncogenes:

La detección del HER-2/neu parece tener un valor predictivo en las pacientes con ganglios positivos ⁽⁷⁾.

2.1.3.23 Proteasas lisosómicas:

Un nivel elevado de Catepsina-D en el tumor se correlaciona con una disminución significativa del intervalo libre de enfermedad y del intervalo de supervivencia ⁽⁷⁾.

2.1.3.24 Tratamiento:

La supervivencia media de las pacientes con carcinoma de mama que no reciben tratamiento está entre 2 y 5 años. Esta supervivencia mejora con el tratamiento, y es algo diferente según el tratamiento aplicado ⁽¹⁰⁾. Según Bloom la supervivencia a los 10 años para las pacientes no tratadas es de 3,6% y la de las pacientes tratadas de 34% ⁽¹²⁾.

2.1.3.25 Estado de salud:

El mal estado general , performance status , índice de Karnofsky, bajos se asocian con un pronóstico peor. ⁽¹⁰⁾

2.1.4 CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA

La clasificación TNM para el cáncer de mama según las ideas de Pierre Denoix en 1945, aceptadas por la Unión Internacional contra el Cáncer en 1953, fue la primera clasificación TNM que se puso en marcha y viene usándose desde 1959. Ha sufrido diversas modificaciones. A continuación refiero la traducción del sistema TNM actualmente en uso. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

2.1.4.1 Reglas de clasificación

La clasificación TNM hace referencia exclusivamente al carcinoma y se ha de confirmar histológicamente la enfermedad. En el caso de neoplasias múltiples simultáneas a la misma mama, se ha de utilizar para la clasificación el tumor de la categoría T más elevada. En el caso de neoplasias múltiples bilaterales, los cánceres se han de clasificar independientemente.

Para realizar la clasificación TNM, se utilizan los procedimientos siguientes:

Categoría T: examen físico e imagen (p.ej. mamografía).

Categoría N: examen físico e imagen.

Categoría M: examen físico e imagen.

2.1.4.2 Tumor primario (T).

T_x...Tumor primario no valorable.

T₀...No hay evidencia de un tumor primario.

T_{is}...Carcinoma "in situ" (ductal, lobular o enfermedad de Paget sin evidencia de tumor primario).La enfermedad de Paget asociada con un tumor se clasifica según el tamaño del tumor.

T₁...Tumor de 2 cm o menos de diámetro máximo.

T_{1a}...Tumor de 0'5 cm o menos.

T_{1b}...Tumor de entre 0'5 y 1 cm.

T_{1c}...Tumor de entre 1 y 2 cm.

T₂...Tumor de entre 2'1 y 5 cm de diámetro máximo.

T₃...Tumor de más de 5 cm de diámetro máximo.

T₄...Tumor de cualquier tamaño que afecta la pared torácica o la piel. La pared torácica incluye las costillas, los músculos interpectorales o el músculo serrato anterior, pero no el músculo pectoral.

T_{4a}..Afectación de la pared torácica.

T_{4b}..Edema o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites a la misma mama del tumor.

T_{4c}..Afectación de los dos anteriores 4a y 4b.

T_{4d}..Carcinoma inflamatorio. El carcinoma inflamatorio se caracteriza por la induración difusa de la piel con borde eisipeloide, normalmente sin ninguna masa palpable subyacente. Cuando se estadía histológicamente un carcinoma inflamatorio con biopsia negativa y sin ninguna masa palpable, la categoría histológica es pT_x.

2.1.4.3 Ganglios linfáticos regionales (N).

N_x ...Ganglios no valorables.

N_0 ...No hay metástasis ganglionares.

N_1 ...Metástasis al/a los ganglio/s axilar/es ipsilateral/es i móvil/es.

N_2 ...Metástasis al/a los ganglio/s axilar/es ipsilateral/es fijado/s entre ellos o a otras estructuras.

N_3 ...Metástasis al/a los ganglio/s de la cadena mamaria interna ipsilateral.

2.1.4.4 Metástasis a distancia (M).

M_x ...Metástasis a distancia no valorables.

M_0 ...Ausencia de metástasis a distancia.

M_1 ...Metástasis a distancia (incluidos los ganglios supraclaviculares ipsilaterales)

2.1.4.5 Tumor primario anatomopatológico (pT).

pT_x...Tumor primario no valorable

pT₀...No hay evidencia de ningún tumor primario

pT_{is}...Carcinoma "in situ" (ductal, lobular o enfermedad de Paget sin ninguna evidencia de tumor primario)

pT₁...Tumor de 2 cm o menos de diámetro máximo

pT_{1a}..Tumor de entre 0'5 cm o menos

pT_{1b}..Tumor de entre 0'5 y 1 cm

pT_{1c}..Tumor de entre 1 y 2 cm

pT₂...Tumor de entre 2 y 5 cm de diámetro máximo

pT₃...Tumor más grande de 5 cm de diámetro

pT₄...Tumor de cualquier tamaño que afecta la pared torácica o la piel.

pT_{4a}..Afectación de la pared torácica

pT_{4b}..Edema o ulceración de la piel de la mama y nódulos cutáneos satélites del tumor a la misma mama.

pT_{4c}..Afectación de los dos anteriores 4a y 4b.

pT_{4d}..Carcinoma inflamatorio.

Notas:

El carcinoma inflamatorio clínico sin ninguna confirmación histológica ni ningún tumor detectable clínicamente, se clasifica pT_x.

Solo se mide el componente infiltrante del tumor. Así, un carcinoma intraductal de 4 cm con un foco infiltrante de 0'5 cm se clasifica como pT₁.

2.1.4.6 Ganglios linfáticos regionales (pN).

pN_x...Ganglios no valorables.

pN₀...No hay metástasis ganglionares.

pN₁...Metástasis al/a los ganglio/s axilar/es ipsilateral/es y móvil/es.

pN_{1a}..Sólo hay micrometástasis (ninguna no es más grande de 0'2 cm).

pN_{1b}..Metástasis ganglionares; alguna más grande 0'2 cm.

pN_{1bi}..Metástasis de un diámetro máximo de entre 0,2 y 2 cm en 1-3 ganglios linfáticos.

pN_{1bij}..Metástasis de un tamaño entre 0,2 y 2 cm en 4 o más ganglios linfáticos.

pN_{1biii}..Metástasis ganglionar con extensión por fuera de la cápsula al ganglio, más pequeña de 2 cm de diámetro máximo.

pN_{1biv}..Metástasis ganglionar de más de 2 cm de diámetro máximo (independientemente del número de ganglios).

pN₂...Metástasis al/a los ganglio/s axilar/es ipsilateral/es fijado/s entre ellos o a otras estructuras.

pN₃...Metástasis al/a los ganglio/s de la cadena mamaria interna ipsilateral.

2.1.4.7 Estadios

Estadio 0	T_{is}	N_0	M_0
Estadio I	T_1	N_0	M_0
Estadio IIA	T_0	N_1	M_0
	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_0	M_0
Estadio IIB	T_2	N_1	M_0
	T_3	N_0	M_0
	T_0	N_2	M_0
Estadio IIIA	T_1	N_2	M_0
	T_2	N_2	M_0
	T_3	N_1, N_2	M_0
	T_4	Cualquier N	M_0
Estadio IIIB	Cualquier T	N_3	M_0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M_1

2.2 LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO NO MUTILANTE DEL CANCER DE MAMA.

2.2.1 HISTORIA.

Después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen en 1895, inmediatamente, se iniciaron los usos médicos de esta radiación y se citan casos tratados con el antiguo tubo de rayos catódicos ya en 1896.

La radiactividad natural fue descubierta en 1896 por Becquerel y Marie y Pierre Curie anunciaron el descubrimiento del radio en 1898. La literatura ya cita implantes con agujas de Radio en el cáncer de mama, en 1908 por Finzi en Inglaterra ⁽¹⁵⁾.

Antes de 1930 la radioterapia en el cáncer de la mama se limitaba a administrar pequeñas dosis de radiación de forma pre o postoperatoria.

Jeffrey Keynes, cirujano en el St. Bartholomew's Hospital en Londres, trataba cánceres de la mama con implantes intersticiales de agujas de Radio en el tumor primario y en la axila. En 1937 publicó curas permanentes en pacientes tratados antes de 1932.

El interés inicial de Baclesse junto a Tailhefer, cirujano de la fundación Curie, fue la irradiación preoperatoria a dosis más altas de las que se acostumbraban a dar en aquellos días. En 1939 publicó unos resultados en los que administraba una dosis de 5000 Roentgens al tumor en 8 a 13 semanas y entre 4 y 8 semanas más tarde practicaba una mastectomía radical, hallando que en una tercera parte de los casos no aparecía tumor en el espécimen quirúrgico.

Aunque en esta publicación se concluía que no estaba indicado sustituir la resección quirúrgica por la radioterapia exclusiva, Barclesse, animado por los resultados obtenidos, trató entre 1936 y 1945, 145

pacientes, algunas con tumores operables y otras con tumores inoperables con estas experiencias presentadas en 1948 y en 1953 Baclesse demostró: que para esterilizar el tumor de la mama se precisaban dosis entre 4000 y 9000 Roentgens; que cuanto mayor era el tumor peor era el control local obtenido; que aumentando la dosis total y el intervalo total de tratamiento mejoraba el control local; y que en los casos en que se había extirpado el tumor se conseguía mejor control local ⁽¹⁶⁾.

En el simposio de Strasburgo en junio de 1972 sobre tratamientos no mutilantes del carcinoma de la mama, Mustakallio, presentó su experiencia, en el University Central Hospital de Helsinki, iniciada en 1937. El tratamiento consistía en la escisión amplia seguida de roentgenterapia sobre la mama y las cadenas axilares consiguiendo unas supervivencias a los 10 años del 73 % para los T1 y 49 % para los T2. Recomendaba este tratamiento como alternativa a la mastectomía ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

Las bases para el tratamiento conservador hay que buscarlas en una serie de trabajos ya clásicos. Los dividiremos en los trabajos históricos retrospectivos y los trabajos prospectivos randomizados.

2.2.2 TRABAJOS HISTÓRICOS RETROSPECTIVOS COMO BASE DEL TRATAMIENTO NO MUTILANTE.

2.2.2.1 Experiencia de Robert Calle, en el Institute Curie de París.

Desde 1937 Baclesse y sus colegas en el Institute Curie trataron el carcinoma de la mama de forma conservadora publicando sus resultados sobre un gran número de pacientes en 1960 y en 1965. Desafortunadamente los resultados cosméticos no fueron buenos y las complicaciones fueron frecuentes debido a los equipos de ortovoltaje

utilizados. A partir de 1960 ya se utilizaron equipos de alto voltaje con lo que se consiguieron mejorar los resultados.

En el Instituto Curie, entre 1960 y 1971, se trataron una serie de 606 pacientes portadoras de un cáncer de mama operable, considerando como tal aquellos tumores menores o iguales a 7 cm de diámetro que no afectaban la piel ni la pared torácica, sin piel de naranja y con la axila clínicamente libre de ganglios o con ganglios móviles. No se incluyeron las pacientes de más de 70 años ni las que presentaban tumores bilaterales.

Se utilizaron dos tipos de tratamiento conservador:

1.-Tumorectomía seguida de telerradioterapia. Se aplicó en aquellas pacientes que presentaban tumores menores de 3cm con axila clínicamente libre.

2.-Irradiación exclusiva sin tumorectomía previa. Este tratamiento se aplicó a aquellas pacientes que presentaban una tumoración entre 3 y 7 cm independientemente de la afectación axilar o bien tumores de menos de 3 cm con afectación clínica de la axila.

Después de una biopsia o de la tumorectomía se procedía a irradiar la mama y la axila baja a una dosis de 55 Gy a 60 Gy, a razón de 10 Gy por semana, y los linfáticos homolaterales a 50 Gy.

En este momento se evaluaba de nuevo a la paciente clínica y mamográficamente. Si no se observaba una regresión se procedía a una mastectomía con vaciado axilar después de dos o tres meses. Si se observaba una regresión del tumor se continuaba la irradiación con campos reducidos mediante Co 60 o electrones alcanzando una dosis de 80 Gy en el T inicial y de 60-70 Gy en la axila baja.

De las 143 pacientes que recibieron tumorectomía más radioterapia, 111 (78%) estaban vivas sin evidencia de enfermedad a los 10 años, de ellas 99 (89%) conservaban su mama, 12 pacientes presentaron una recurrencia loco regional que requirió cirugía de rescate.

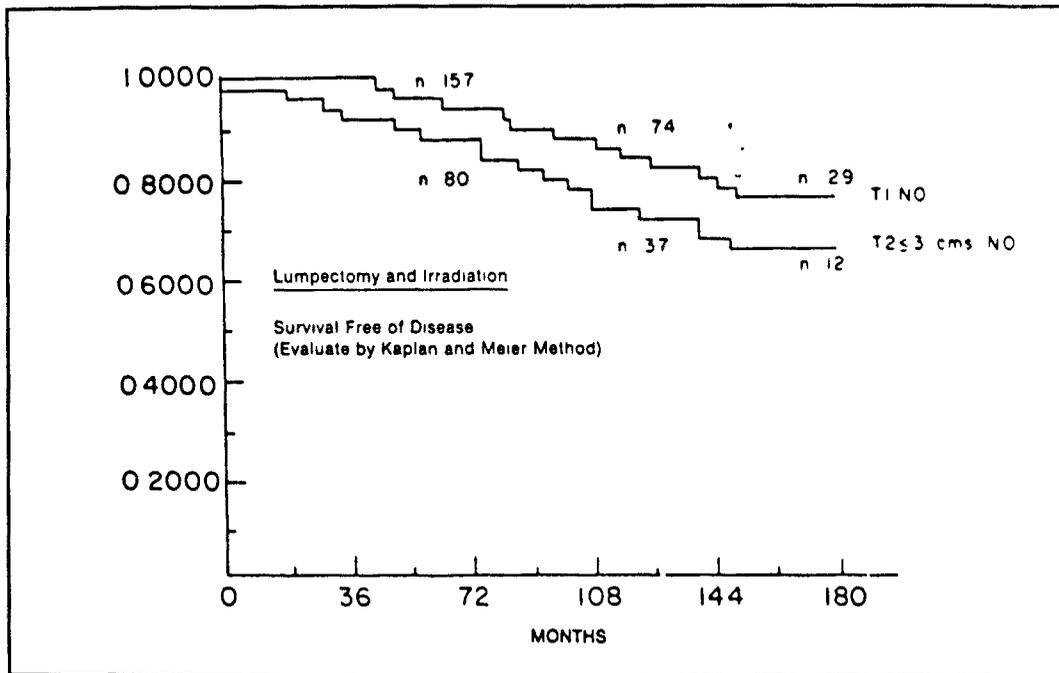


FIGURA 2.1 -Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad después de lumpectomía e irradiación con un seguimiento de hasta quince años. (Tomado de Calle y cols, 1983. ⁽¹⁹⁾)

El resultado cosmético fue bueno o excelente en 66 casos, regular en 29 y malo en 6. Como complicación entre las pacientes libres de enfermedad a los 10 años se describe un caso de parálisis braquial severa.

De las 463 pacientes que fueron tratadas con irradiación exclusiva sin tumorectomía previa, 163 (35%) tenían enfermedad persistente después de 50-60 Gy y se les practicó una mastectomía. Para este subgrupo la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años fue del 52%. 300 pacientes (65%) recibieron radioterapia exclusiva con mastectomía de rescate en las recaídas operables. De este grupo a los 10 años se hallaban libres de enfermedad 132 (44%) de las cuales el 81% conservaban la mama. Los resultados cosméticos a los 10 años entre el grupo libre de enfermedad que conservaba la mama, fueron excelentes o buenos en el 41% de los casos, regulares en el 44% y malos en el 15%. Seis pacientes presentaron secuelas severas a la radioterapia.

En esta experiencia retrospectiva del Institute Curie se demostraba que la tumorectomía seguida de dosis moderadas de radioterapia era un tratamiento plenamente justificable, que aparecía como el tratamiento de elección en los pequeños tumores de menos de 3 cm con ganglios negativos. Consiguiendo una preservación de la mama a los 10 años del 89% con buenos resultados estéticos y pocas complicaciones. Con una técnica adecuada de irradiación las recaídas mamarias eran del 7% a los 5 años y del 12% a los 10 años. La incidencia de recaídas axilares era menor al 2% a los 10 años.

Calle al revisar su experiencia se hace dos preguntas y sugiere sus respuestas:

¿Cuál es el tamaño máximo de la tumoración que se puede tratar por tumorectomía más radioterapia? Probablemente tiene relación entre el tamaño de la mama y el tamaño del tumor.

¿Es necesaria la disección axilar? Este procedimiento se practica para tener información pronóstica y de la indicación de la radioterapia. Es necesario extirpar un mínimo de 5 ganglios ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

2.2.2.2 La experiencia de Bernard Pierquin, en el Hospital Henri Mondor, Creteil, París.

Entre 1961 y 1982 trataron más de 900 casos de cáncer de mama de forma conservadora. Para este tratamiento se aceptaron las pacientes que no presentaban metástasis a distancia, que no padecían otros cánceres, la otra mama no presentaba neoplasia, no habían recibido otro tratamiento local excepto la lumpectomía y la afectación ganglionar era como mucho N1b, menor de 2 cm. de diámetro.

La estrategia terapéutica consistía en una simple lumpectomía para los T1 seguida de una irradiación radical de 45 Gy sobre la mama y los linfáticos regionales con telecobalto, seguido de sobredosis a la cadena mamaria interna de 15 Gy y a la axila baja de 24 Gy utilizando

electrones de 10 a 13 MeV. Sobre el área del tumor primario se administraba la sobredosis con un implante de Iridio 192 a una dosis de 25 Gy que se redujo a 15 Gy a partir de 1979. Para los tumores T2 y T3 no se practicaba tumorectomía y se trataban con radioterapia exclusiva utilizando una sobredosis al tumor primario, alta, de 37 Gy.

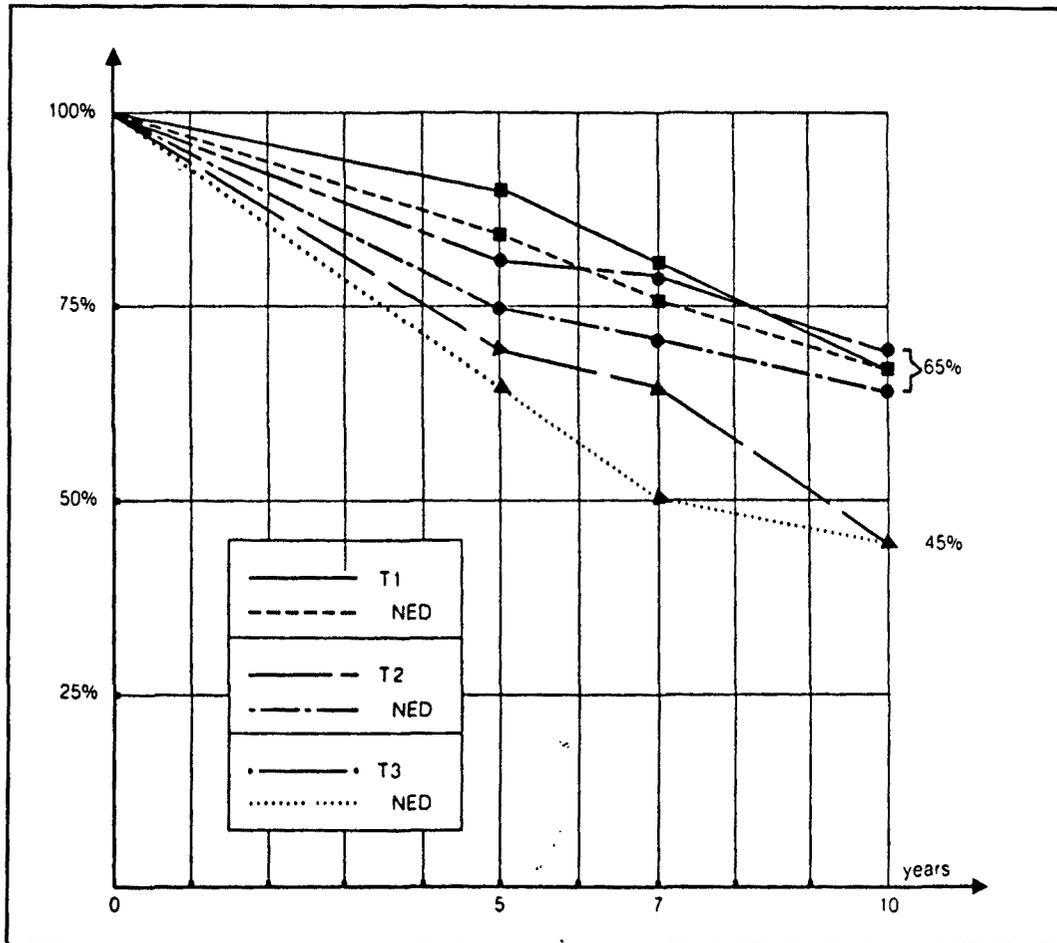


FIGURA 2.2 -Tasa de supervivencia para las pacientes a los 5, 7 y 10 años de seguimiento. (Tomado de Pierquin B. 1983. ⁽²¹⁾).

Para los T1 la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad fueron: A los 5 años 90% y 84%, a los 7 años 82% y 72%, a los 10 años 65% y 65%.

Para los T2 la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad fueron: A los 5 años 82% y 75%, a los 7 años 79% y 71%, a los 10 años 69% y 64%.

Para los T3 la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad fueron: A los 5 años 69% y 65%, a los 7 años 65% y 51%, a los 10 años 45% y 45%.

Las recaídas locales a los 5, 7 y 10 años fueron para los T1 3%,5% y 8%, Para los T2 6%,9% y 7% y para los T3 16%, 17% y 15%. Entre las pacientes libres de enfermedad, consiguió preservar la mama a los 10 años en el 94% de los T1 y T2 y en el 80% de los T3.

Los resultados estéticos fueron muy buenos para los T1, buenos para los T2 y aceptables para los T3. Cuando se practicó tumorectomía los resultados cosméticos fueron mejores ⁽¹⁾,⁽²¹⁾⁽²²⁾.

2.2.2.3 La experiencia de Robert Amalric, en el Institute du Càncer de Marsella.

La experiencia de Marsella agrupa una de las poblaciones afectas de carcinoma de mama más numerosas tratadas en un único Centro. En esta revisión de 1983 se estudian los resultados de 2216 pacientes tratadas desde 1960 con un seguimiento mínimo de cinco años. La media de edad del grupo era de 53 años y 55% eran postmenopáusicas.

El tratamiento incluía radioterapia con o sin cirugía limitada de entrada. La cirugía consistía en una lumpectomía o una escisión en cuña. Esta escisión previa a la radioterapia se efectuaba en tumores de menos de 5 cm de diámetro, con adenopatías mínimas o sin adenopatías, sin cambios cutáneos y sin datos clínicos ni termográficos de rápido crecimiento. A partir de 1970 la resección en cuña se transformó en la

lumpectomía con unos márgenes de resección peritumorales con tejido normal. Desde 1975 se añadió al procedimiento un vaciado axilar de los niveles bajo y medio de la axila. Los tumores que no tenían estos factores de buen pronóstico se trataron solo con radioterapia.

El tratamiento radiológico incluía la irradiación de la mama y la axila a 60 Gy en 5 semanas con telecesio. La región supraclavicular y de la mamaria interna recibían 40 o 50 Gy.

El tumor se sobredosificó a 75 Gy o 80 Gy si se había practicado una escisión previa utilizando electrones o telecesio a corta distancia foco piel. La axila se sobredosificó hasta 70 Gy si estaba clínica o histológicamente afectada.

Los resultados de este trabajo mostraron una supervivencia libre de enfermedad para los T1-T2 N0 de 79 % a los 5 años, del 72 % a los 10 años y del 64 % a los 15 años. En el subgrupo de pacientes en los que se practicó tumorectomía estos porcentajes mejoraron manteniendo las recaídas locorregionales a los 10 años en el 14 %, permitiendo que las pacientes libres de enfermedad conservaran la mama en un mayor n° de casos (86%). Los resultados en cuanto a supervivencia y supervivencia libre de enfermedad son comparables a los obtenidos con la amputación. A pesar de no practicar la disección axilar las recaídas axilares exclusivas son raras, solo en el 1,4% de los casos. Las complicaciones del tratamiento son raras, les preocupa el braquiedema post vaciado axilar por lo que recomiendan no vaciar más arriba de la axila media ⁽²³⁾.

2.2.2.4. La experiencia del Hospital Princess Margaret de Toronto.

Relatan su experiencia en 800 pacientes, remitidas entre 1958 y 1980 a su Institución, afectas de cáncer de la mama, tratadas con mastectomía parcial sin evidencia clínica de afectación ganglionar. En la mayoría de casos no se practicó vaciado ganglionar de la axila.

A 177 pacientes no se les administró radioterapia, 252 se irradió solo la mama y a 248 la mama y todas las cadenas; el resto recibió irradiación sobre alguno de los volúmenes descritos.

La radioterapia se administró a razón de 250 cGy por sesión en 16 sesiones durante 3 semanas hasta los 40 Gy utilizando la radiación gamma del Co 60. En el 34 % de los casos se sobredosificó el tumor a 5 Gy en dos sesiones utilizando rayos X de 250 Kv o rayos gamma del Co 60.

La supervivencia fue de 79% a los 5 años y del 62 % a los 10 años.

Llama la atención que la mejor supervivencia se hallaba en el subgrupo de 70 a 75 años.

No se halló diferencias en la supervivencia según el volumen irradiado ni entre los que recibieron radioterapia y los que no.

Las recaídas locales a los 5 años fueron de 8,7% para las pacientes en que se irradió la mama y del 24,9 para las que no se irradió y a los 10 años del 13,3% y del 28,3%.

Entre las pacientes que habían recibido sobredosis y las que no, se observó en las primeras una reducción de las recaídas a los 5 años pero no a los 10 años.

La irradiación de la axila no mejoró las recaídas locales ni las recaídas axilares.

La recaída local empeoró ligeramente la supervivencia.

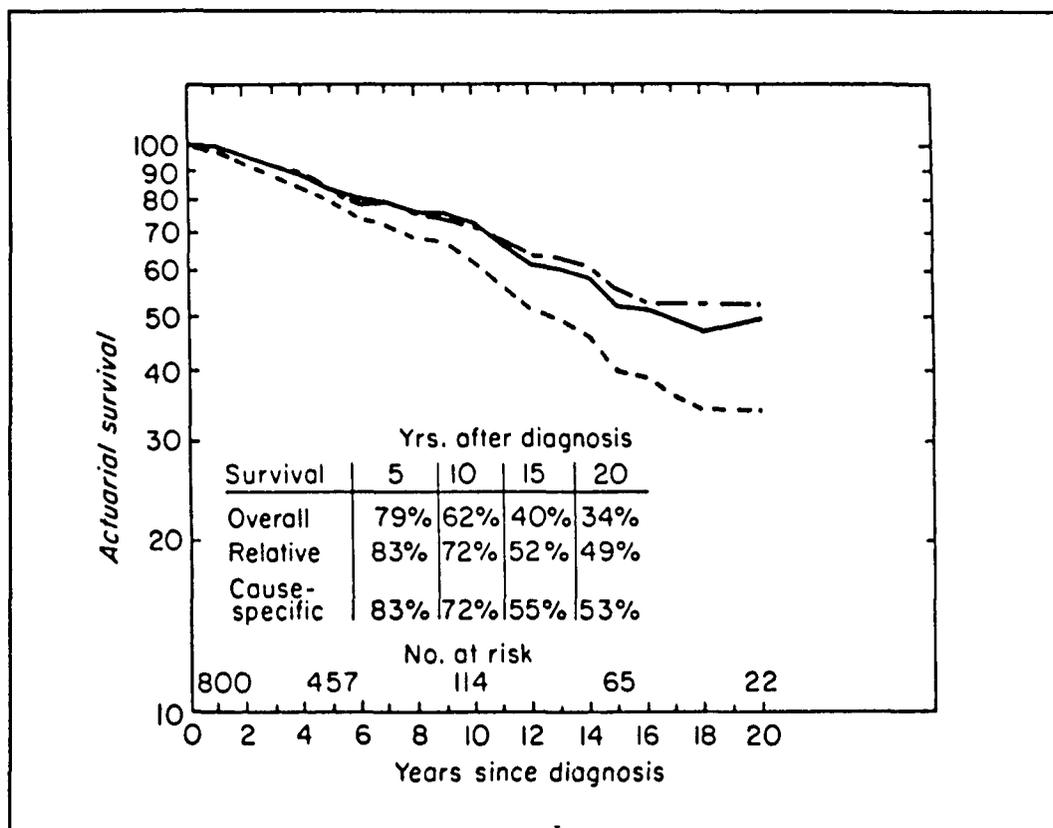


FIGURA 2.3 -Supervivencia actuarial. General, relativa (neoplasia y tratamiento) y causa específica (solo neoplasia). (Tomado de Clark 1983. ⁽²⁴⁾)

La recaída regional empeoró la supervivencia de manera muy significativa ⁽²⁴⁾.

2.2.2.5 La experiencia del M.D. Anderson Hospital de Texas.

Entre 1955 y 1979 mientras se trataban 675 pacientes con cáncer de la mama mediante mastectomía, 265 pacientes fueron tratados con una cirugía conservadora seguida de irradiación. En los inicios de este período las pacientes que formaban este grupo eran las que rechazaban la mastectomía, o aquellas en las que por la edad o el riesgo anestésico o quirúrgico se descartaba la cirugía; también aquellas pacientes que padecían un tumor situado en los límites de la mama. Hacia el final de

esta época se incluyeron otras pacientes valoradas individualmente por el cirujano, el radioterapeuta, el radiólogo y el patólogo.

Hasta el año 1974 no se efectuaron de forma sistemática vaciados ganglionares. En cuanto al tratamiento local la mayoría de pacientes sufrieron una biopsia excisional sin ningún intento de conseguir unos márgenes libres. A partir de 1974 se llevó a cabo de forma sistemática una mastectomía segmentaria con un vaciado de la axila.

La radioterapia perseguía administrar una dosis de 50 Gy a todo el volumen con enfermedad subclínica. Si se había extirpado el tumor primario con los márgenes libres no se contemplaba la sobredosis pero si quedaba tumor sí que se administraba esta.

La supervivencia libre de enfermedad fue semejante a la obtenida en el grupo de mastectomía: 94% a los 5 y 10 años para la enfermedad mínima, 88% y 80% para el estadio I y 67% y 60% para el estadio II.

Las recidivas locales fueron del 4,9% para el grupo de tratamiento conservador y de 8,4% para el grupo de la mastectomía.

El braquiedema fue más frecuente en el grupo en que se practicó vaciado axilar además de la radioterapia ⁽²⁵⁾.

2.2.2.6. Conclusiones de los trabajos históricos.

Estas experiencias corresponden a estudios retrospectivos y sirven para sostener algunas ideas:

La mastectomía y la cirugía local con radioterapia, son dos tratamientos que pueden conseguir el control local en el cáncer de mama de forma semejante. Las comparaciones hay que hacerlas precisamente sobre este control local.

A pesar de ello no hay que olvidar el estudio de la supervivencia ya que alguno de los tratamientos podría empeorarla. No es así en las experiencias valoradas.

La valoración del control local indica que, si se extirpa el tumor hay pocas recurrencias en el grupo de radioterapia, comparables a las del grupo con mastectomía. Cuando no se extirpa el tumor el control local es inferior.

Los resultados cosméticos post radioterapia empeoran con el tiempo.

Las recaídas locales tras radioterapia son más fácilmente tratables y tienen mejor pronóstico que las recaídas locales post mastectomía.

2.2.3 TRABAJOS PROSPECTIVOS RANDOMIZADOS COMO BASE DEL TRATAMIENTO NO MUTILANTE.

2.2.3.1 El trabajo del Institute Goustave Roussy.

Auspiciado por la Organización Mundial de la Salud entre 1972 y 1980 llevaron a cabo un trabajo randomizado.

En un primer escalón las pacientes eran randomizadas en dos grupos, a un grupo se le practicaba mastectomía y al otro se le practicaba una escisión amplia seguida de radioterapia sobre la mama. En ambos grupos se practicaba una exploración quirúrgica de la axila baja con un estudio patológico peroperatorio si se hallaban ganglios invadidos se procedía a un vaciado de la axila. Alrededor del 20 % de cada grupo sufrieron un vaciado axilar de entrada en lugar de una exploración de la axila baja.

En un segundo escalón se randomizaron las pacientes que presentaban afectación de la axila entre recibir irradiación de las cadenas ganglionares o no.

La radioterapia se administró utilizando una unidad de telecobaltoterapia a una dosis de 45 Gy en 18 sesiones en 1 mes sobre la mama y las cadenas en su caso. Se sobredosificó el lecho tumoral hasta alcanzar en esta zona los 60 Gy.

Se trataron 179 pacientes que en el primer escalón les correspondió mastectomía a 91 y escisión amplia más radioterapia a 88. En el segundo escalón a 41 pacientes les correspondió recibir radioterapia ganglionar y a 31 no.

La estratificación originó dos grupos comparables en el primer escalón para los factores de riesgo habituales. En el segundo escalón al grupo de irradiación nodal le correspondieron pacientes de más edad que al grupo de no irradiación.

La supervivencia actuarial a los cinco años fue semejante entre el grupo de mastectomía, 91%, y el grupo de tumorectomía, 95%. Igualmente la supervivencia libre de enfermedad fue semejante: 72% y 84% respectivamente. Las recaídas locales en el grupo de tratamiento conservador fueron del 6%.

Entre las pacientes con ganglios positivos que recibieron la irradiación de las cadenas ganglionares y las que no la recibieron, no se demostraron diferencias ni en la supervivencia ni en la supervivencia libre de enfermedad que en ambos casos fue mejor para el grupo de no radioterapia.

Los resultados estéticos fueron buenos o excelentes en el 92% de los casos ⁽²⁶⁾.

2.2.3.2 El trabajo de Milán.

Realizaron un trabajo controlado y randomizado entre 1973 y 1980. Incluía pacientes afectas de cánceres de la mama menores de 2 cm sin nódulos palpables.

Después de una biopsia confirmativa las pacientes eran randomizadas en dos grupos de tratamiento. A las pacientes del primer grupo se les practicaba una mastectomía tipo Halstead. El segundo grupo de pacientes recibía una cuadrantectomía y un vaciado axilar seguido de una irradiación del resto de tejido mamario ipsilateral (QUART).

Entre 1973 y 1975 las pacientes con ganglios positivos se randomizaron entre recibir o no irradiación de las cadenas ganglionares de la subclavia y de la mamaria interna. De 1976 a 1980 no se irradiaron las cadenas ganglionares en cambio estas pacientes recibieron quimioterapia adjuvante (CMF x 12 ciclos).

La radioterapia se administraba a 50 Gy calculados a plano medio de la mama mediante dos campos paralelos y opuestos utilizando el Co 60 o Rx de 6Mv. Se administraba una sobredosis de 10 Gy a la piel que rodeaba la cicatriz utilizando ortovoltage. La irradiación se iniciaba a los 15 o 20 días post cirugía y duraba unas 6 semanas. Hasta 1975 las pacientes N+ se randomizaban entre recibir o no radioterapia a 40- 45 GY en las cadenas subclavia y mamaria interna.

Entraron 701 pacientes evaluables, 349 en el grupo de Halstead y 352 en el grupo de QUART. La estratificación fue correcta siendo los grupos comparables.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fue semejante para los dos grupos para los ganglios positivos la supervivencia libre de enfermedad fue mejor para el subgrupo QUART, para el subgrupo de ganglios negativos fue semejante.

La irradiación ganglionar no mejoró los resultados ⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾.

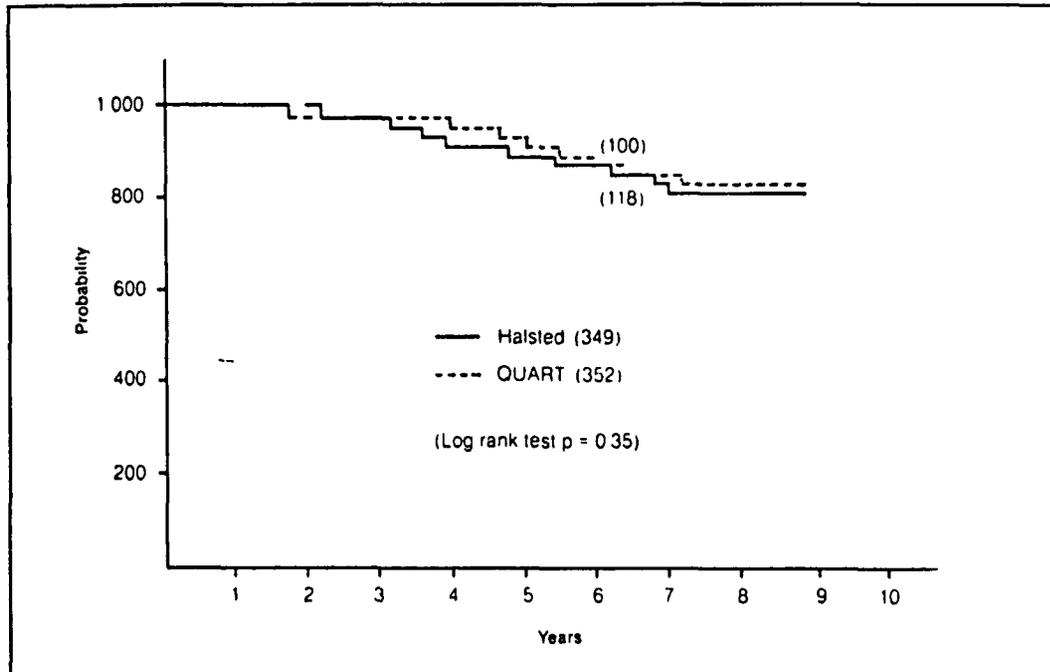


FIGURA 2.4 -Supervivencia actuarial en las pacientes tratadas con mastectomía de Halstead y en las tratadas con cuadrantectomía, disección axilar y radioterapia (QUART). (Tomado de Veronessi y cols., 1983. ⁽²⁷⁾).

2.2.3.3 El trabajo de NSBAP de Bernard Fisher.

Se trata de un trabajo controlado randomizado y multicéntrico destinado a demostrar:

- 1.-La efectividad de la resección parcial en la preservación de la mama.
- 2.-Si la radioterapia reduce la incidencia de tumores en la mama ipsilateral después de la mastectomía segmentaria.
- 3.-Si la conservación de la mama se traduce en un aumento del riesgo de metástasis a distancia.
- 4.-La importancia clínica de la multicentricidad tumoral.

Las pacientes elegibles para este trabajo debían tener el tumor limitado a la mama o a la mama y a la axila homolateral. El tamaño

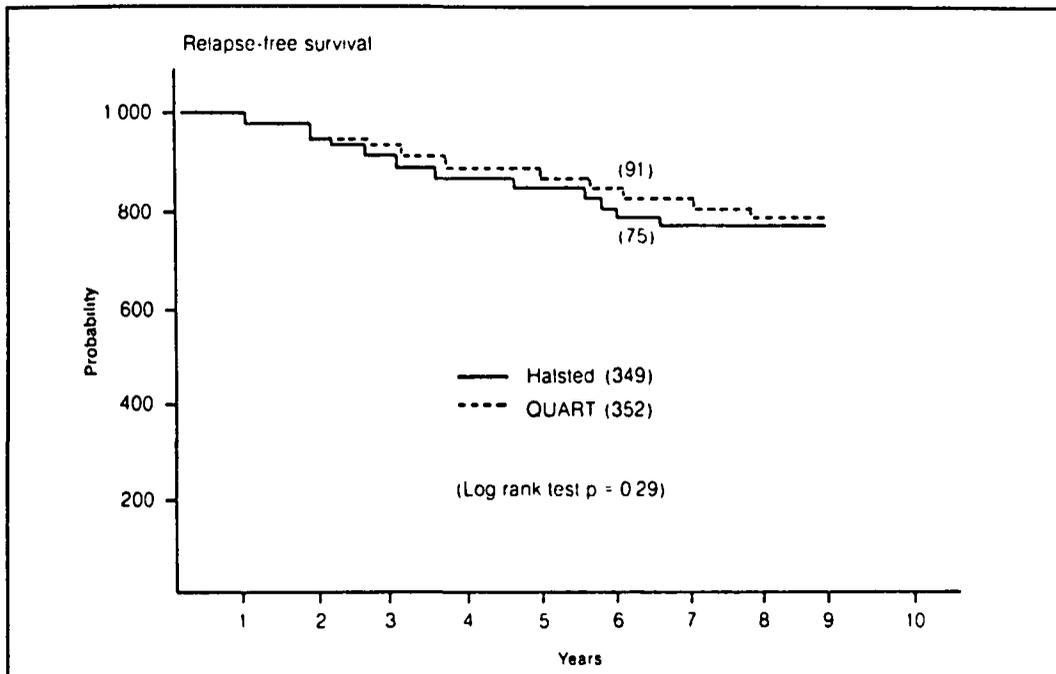


FIGURA 2.5 -Supervivencia actuarial libre de enfermedad en las pacientes tratadas con mastectomía de Halstead y en las tratadas con cuadrantectomía, vaciado axilar y radioterapia (QUART). (Tomado de Veronessi y cols., 1983⁽²⁸⁾).

máximo del tumor en la mayor dirección era de 4 cm. El tumor debía ser móvil sin afectar la pared torácica, ni el músculo pectoral, ni la piel. Además el tamaño de la mama debía permitir que una extirpación del tumor permitiera un buen resultado estético.

Las pacientes se randomizaron a uno de los tres tratamientos: Mastectomía radical, mastectomía segmentaria o mastectomía segmentaria + radioterapia.

En todas las pacientes se practicó un vaciado axilar. Las pacientes con ganglios positivos recibieron quimioterapia adjuvante con Melfalán y Cinco-fluoracilo.

En las mastectomías segmentarias el patólogo comprobó que los márgenes de resección estaban libres de tumor, si esto no se conseguía se practicaba una mastectomía radical pero, para la evaluación, las pacientes permanecían en el mismo grupo que les había sido asignado.

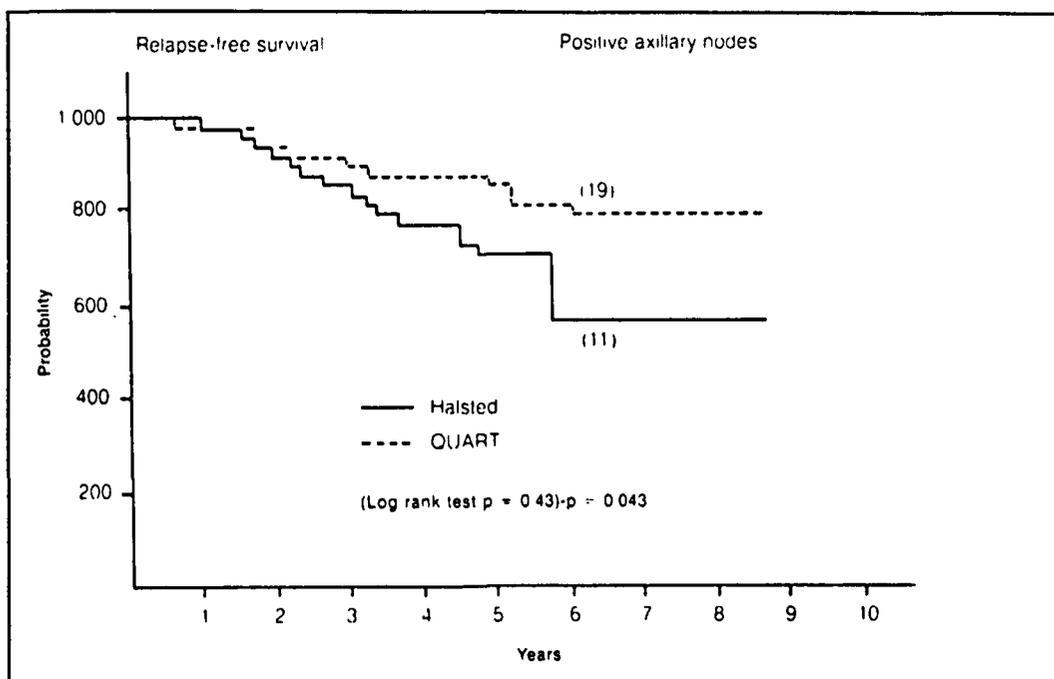


FIGURA 2.6 -Supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con ganglios axilares positivos. (Tomado de Veronessi y cols., 1983⁽²⁸⁾).

En los grupos de mastectomía segmentaria la presencia de un nuevo tumor en la mama homolateral se trato con mastectomía radical pero no se consideró un fallo del tratamiento ya que el grupo de mastectomía radical no estaba expuesto a este riesgo.

Los intervalos de supervivencia se contaron a partir de la intervención quirúrgica. Las recaídas en la pared torácica, en el lecho tumoral o en la cicatriz se consideraron fallos locales. La recaída en los ganglios supraclaviculares, axilares o de la mamaria interna homolateral se consideraron fallos regionales. Cualquier otra localización de la recaída se consideró un fallo a distancia.

La irradiación debía incluir la piel, el tejido mamario, los músculos, los linfáticos y toda la cicatriz de la mama. En las pacientes con ganglios negativos la radioterapia se inició antes de las 4 semanas post cirugía y cuando los ganglios fueron positivos se retrasó a la octava semana para permitir el primer ciclo de quimioterapia. Se administró una

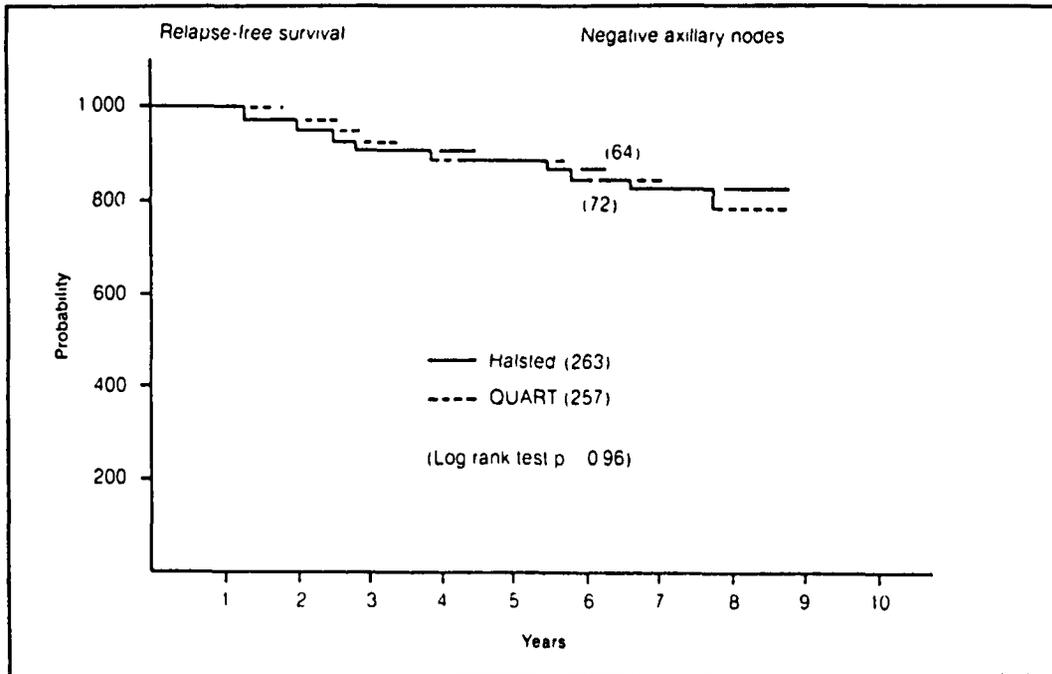


FIGURA 2.7 -Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglios axilares negativos. (Tomado de Veronesi y cols., 1983⁽²⁸⁾).

dosis de 50 Gy calculados a dos tercios de la profundidad entre la piel y la base de las puertas de entrada de los campos tangenciales a mitad de separación. Esta dosis se fraccionó a 2 Gy por sesión y 5 sesiones por semana.

Entre 1976 y 1984 entraron 2163 mujeres de las que se utilizaron 1843 para los análisis.

No se hallaron diferencias en cuanto a la supervivencia, la supervivencia libre de enfermedad, y la supervivencia libre de enfermedad a distancia. Se halló una diferencia significativa en cuanto al riesgo de recaída en la mama afecta cuando se comparó la mastectomía segmentaria sola con la mastectomía segmentaria más radioterapia; Mostrando la capacidad de la radioterapia de reducir el riesgo de recaída local, tanto en pacientes con ganglios positivos como con ganglios negativos.

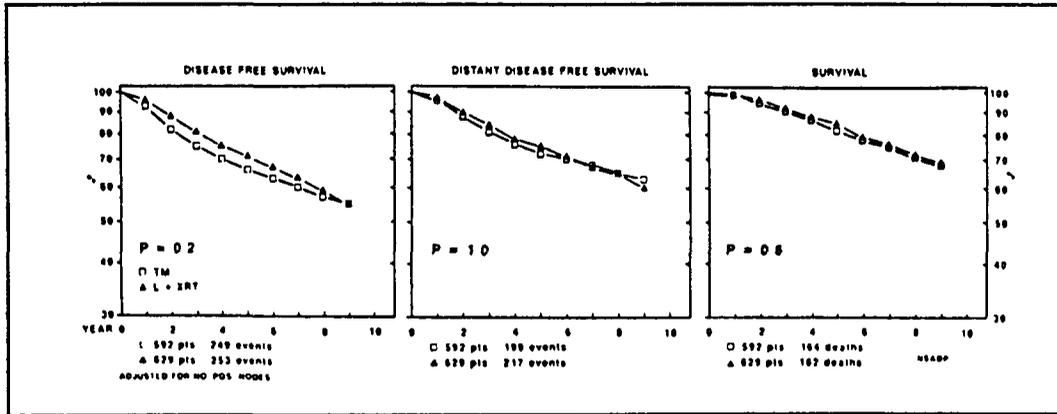


FIGURA 2.9 -Supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia de pacientes tratadas con mastectomía total frente a lumpectomía más irradiación. (Tomado de Fisher B, 1991⁽³⁰⁾).

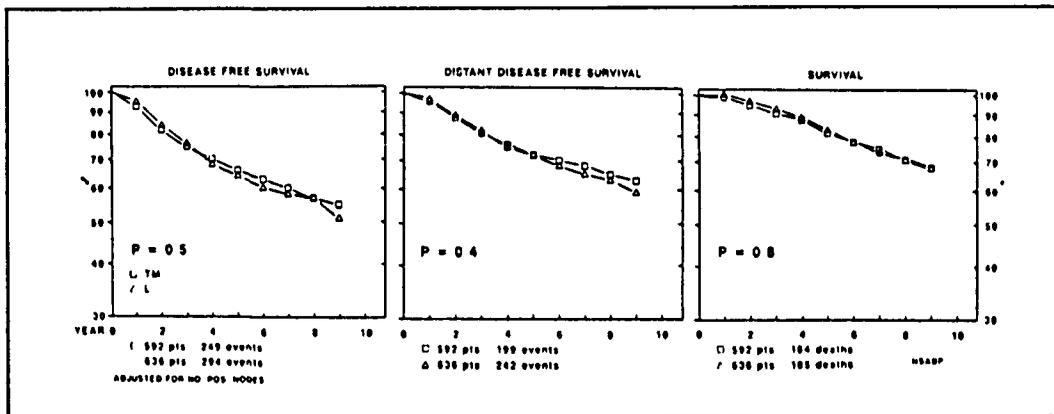


FIGURA 2.8 -Supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia de las pacientes tratadas con mastectomía total frente a las tratadas con lumpectomía. (Tomado de Fisher B, 1991⁽³⁰⁾).

El trabajo concluye que la mastectomía segmentaria es efectiva para preservar la mama, que la radioterapia reduce la incidencia de nuevos tumores o recaídas locales después de una mastectomía segmentaria, y que no se aumentan las recaídas a distancia ni las muertes por utilizar el tratamiento conservador. Hace notar que un 72% de las pacientes que solo recibieron mastectomía segmentaria se hallan libres de tumor a los cinco años para las que la radioterapia no habría sido útil

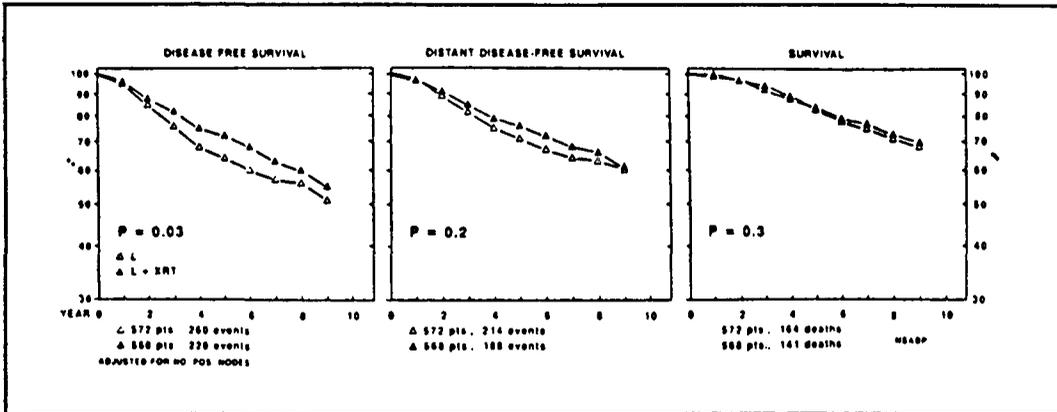


FIGURA 2.10 -Supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad a distancia, y supervivencia entre pacientes tratadas con lumpectomía o lumpectomía más radioterapia. (Tomado de Fisher B, 1991⁽³⁰⁾).

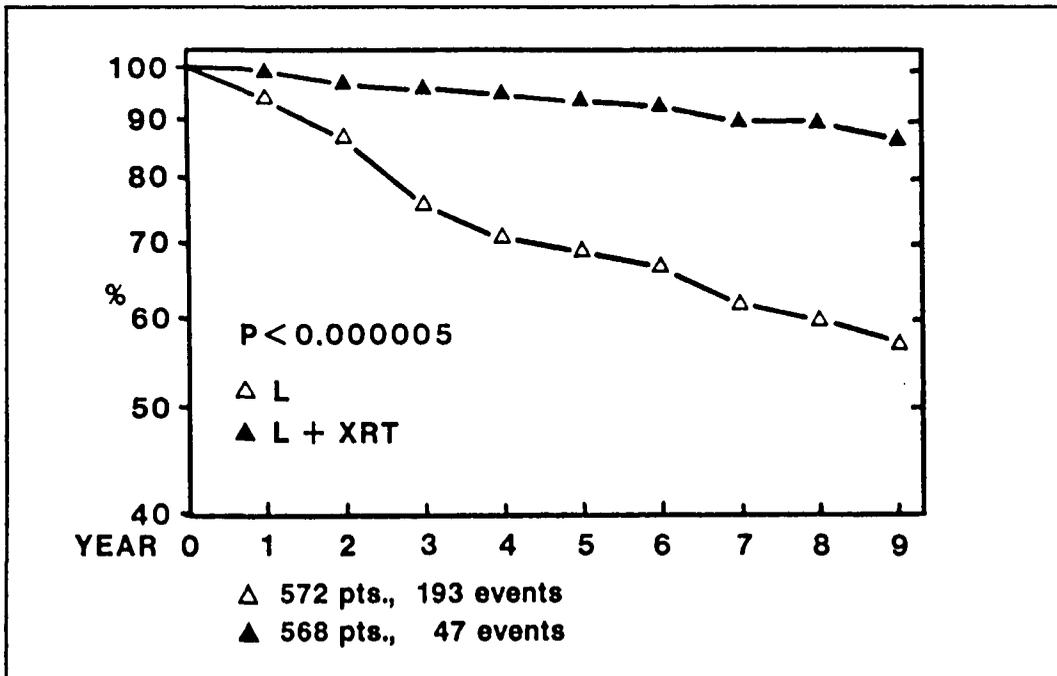


FIGURA 2.11 -Pacientes libres de tumor en la mama homolateral después de la lumpectomía con y sin irradiación de la mama. (Tomado de Fisher B, 1991⁽³⁰⁾).

y que por el momento no hay forma de seleccionar este grupo de pacientes⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾.

2.2.3.4 Conclusiones de la revisión de los trabajos randomizados.

Estos trabajos, serios y bien estructurados nos proveen de una base racional suficiente para utilizar la resección local del tumor seguida de radioterapia sobre la mama como tratamiento de elección en el cáncer pequeño de la mama de la mujer.

2.2.4 REVISIÓN DE LA LITERATURA. LA EXPERIENCIA DE DIVERSOS CENTROS EN EL TRATAMIENTO NO MUTILANTE DEL CÁNCER DE MAMA.

Para está revisión de la literatura, por una parte he estudiado los trabajos publicados en las revistas más conocidas y por otra parte he utilizado la base de datos bibliográfica Oncodisc ⁽³¹⁾, que está referida exclusivamente a literatura oncológica, y que me ha permitido revisar los resúmenes de diversas publicaciones y comunicaciones; las palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido "breast" y "conservative".

2.2.4.1 La experiencia del grupo de la Universidad de Pennsylvania.

En 1991, Fowble B L y colaboradores ⁽³²⁾, publican la revisión de 697 mujeres que padecían carcinoma de mama Estadio I o II y que recibieron tratamiento conservador. La supervivencia a los 10 años fue del 83%, 87% para Est. I y 77% para Est II. Las pacientes con ganglios negativos tuvieron una supervivencia del 86% y las que presentaban ganglios positivos del 74%. Las recaídas exclusivas en la mama fueron del 6% a los 5 años y del 16% a los 10 años. La supervivencia libre de enfermedad a los 10 años fue del 73%. Est. I 79%, Est II 67%, N- 78%, N+ 66%. La utilización de quimioterapia redujo la probabilidad

de recaída exclusiva en la mama pero no el riesgo global de recaída en la mama. Como complicaciones aparecieron edema en el brazo en el 5 % de los casos, neumonitis sintomática en el 1 %, fractura costal en el 1 %, plexopatía braquial en menos del 1 %. Los resultados cosméticos fueron buenos o excelentes en el 93 % de los casos.

En 1982, Fowble y colaboradores ⁽³³⁾, estudian 886 pacientes con carcinoma de mama sometidas a tratamiento conservador, según la localización del tumor primario en cuadrantes internos, externos, central o retroareolar y no hallan diferencia en la supervivencia, el intervalo libre de enfermedad, el n° de recaídas locales ni el n° de recaídas a distancia.

Asimismo, en 1982 Weiss y colaboradores ⁽³⁴⁾, estudian, en 879 pacientes con carcinoma de mama y tratamiento conservador, la influencia de la anatomía patológica sin hallar influencia en la supervivencia ni en el intervalo libre de enfermedad, ni en las recidivas locales, pero si en las metástasis a distancia que son más frecuentes para el carcinoma ductal infiltrante.

También estudian la importancia de la raza, Pierce L y colaboradores 1992 ⁽³⁵⁾, y comparan un subgrupo de 75 mujeres negras con 615 blancas tratadas conservadoramente por carcinoma de mama. Las recaídas locales en la mama son iguales para los dos subgrupos pero las recaídas regionales, y a distancia son mayores en el subgrupo de mujeres de raza negra, que, además, tienen un intervalo libre de enfermedad más corto y una supervivencia global menor, 82 % contra el 91 % de las mujeres de raza blanca. Los resultados estéticos a los 5 años son similares.

Sobre la administración de quimioterapia adjuvante con metotrexate al mismo tiempo que la radioterapia hallan que produce unos resultados estéticos peores, con un n° de complicaciones de neumonitis más alto. Por ello, Overmoyer y colaboradores en 1992 ⁽³⁶⁾, valoran 209

mujeres con carcinoma de mama Est. I y II que se trataron con excisión biopsia, vaciado axilar, radioterapia y con quimioterapia con ciclofosfamida y fluoracilo durante los 2 ciclos que coincidían con la radioterapia y luego ciclofosfamida, fluoracilo y metotraxate durante 6 ciclos. La supervivencia a los 5 años por cáncer de mama fue 90%, con un 77% libres de metástasis y 5% de recaídas en la mama. A los 10 años la supervivencia es del 82%, libre de metástasis 66% y recaídas en la mama del 14%. Los factores pronósticos más importantes siguen siendo el n° de ganglios positivos, el tamaño del tumor y el estado menopáusico y concluyen que esta supresión del MTX durante la radioterapia no parece que empeore la supervivencia manteniendo buenos resultados estéticos, excelentes o buenos en el 84 % de los casos, y pocas complicaciones.

En otro estudio publicado en 1990, Fowble y colaboradores ⁽³⁷⁾, estudian las recaídas locales ocurridas en su serie de 1.030 mujeres con carcinoma de mama Estadios I y II tratadas con biopsia excisional, vaciado axilar y radioterapia entre 1978 y 1986. 65 pacientes, 6.3%, presentaron una recaída en la mama, nueve con metástasis a distancia. La mediana de los intervalos a la recurrencia fue de 34 meses. El 65% de las recaídas ocurrieron en la vecindad del tumor original, no obstante a medida que aumentaba el intervalo de recaída aumentaba la distancia al tumor, así entre las recaídas más allá de los cinco años el 54% se ubicaron en otro cuadrante. Como tratamiento de rescate después de la confirmación biopsica de la recaída local se practicó una mastectomía que consiguió el control local en el 95% de los casos. Trece de las piezas de mastectomía no mostraban tumor después de la biopsia pero no halla ningún factor pronóstico que le permita predecir cuales serán los casos en los que la tumorectomía será un tratamiento de rescate suficiente. La supervivencia a los 5 años después de la mastectomía de rescate fue de 84 %, y la supervivencia libre de enfermedad del 59%.

En el mismo trabajo, en el que para el seguimiento se utilizaban mamografías seriadas, las recaídas en la mama se hallaron solo en las mamografías en el 29 % de los casos, solo con la exploración física en el 50%, y con la mamografía y la exploración física en el 21%. ⁽³⁷⁾

Finalmente, en una monografía del Instituto nacional del Cáncer de Estados Unidos de América de 1992 ⁽³⁸⁾, Fowble B., expone las conclusiones a que le han llevado los trabajos de su grupo: Son candidatas a cirugía conservadora y radioterapia aquellas pacientes con un tumor menor de 4-5 cm sin evidencia de grandes multicentricidades o microcalcificaciones difusas. Las pacientes con un componente intraductal extenso requieren conseguir unos márgenes de resección negativos. La microinvasión de los márgenes de resección sin componente intraductal extenso obliga a administrar una sobredosis de radioterapia, la juventud no es una contraindicación para el tratamiento conservador. La radioterapia precisa una dosis total de 4500-5000 cGy, con fracciones diarias inferiores a 250 cGy y una dosis semanal mayor de 800 cGy. El valor de la sobredosis de radiación en pacientes con márgenes negativos está actualmente en investigación. El campo para la mamaria interna puede omitirse especialmente en las pacientes que reciben quimioterapia. La mejor secuencia de radioterapia y quimioterapia está pendiente de estudios.

2.2.4.2 La experiencia del grupo de Marsella.

En 1989, Kurtz y colaboradores ⁽³⁹⁾, estudian la importancia de las recaídas locales, que en su serie suponen un 7% a los 5 años, un 14% a los 10, un 18% a los 15 y un 20% a los 20 años. Tratan 50 recaídas intramamarias tras tratamiento conservador mediante una resección amplia. Con un seguimiento medio de 51 meses aparecieron un 32% de segundas recaídas locales con un control local a los 5 años del rescate del 62%. En el análisis multivariado los únicos factores que influyen el

control local en el tratamiento de rescate, son un intervalo libre de enfermedad corto y los márgenes de resección afectos o escasos. La supervivencia media después de la segunda recaída fue de 33 meses y el control local en el tercer tratamiento se consiguió en 8 de 16 casos ⁽⁴⁰⁾. Por otro lado observan que las recaídas locales antes de los cinco años empeoran el pronóstico pero las que ocurren después de cinco años no, supervivencia a los 5 años tras el rescate de 61% para las recidivas precoces contra 84 % de las tardías ⁽⁴¹⁾. Concluyen que una excisión amplia es un buen tratamiento de rescate para las recaídas locales tardías si se consiguen unos márgenes de resección ampliamente libres de neoplasia.

Este grupo también estudia el problema de la multifocalidad de la neoplasia de la mama, Kurtz y colaboradores 1990 ⁽⁴²⁾, y halla, en una serie 61 pacientes con cáncer de mama Estadio I-II tratadas con tratamiento conservador en las que el tumor era multifocal, que el riesgo de recaída local era más importante, 25%, que una serie comparable de 525 pacientes en la que el porcentaje de recaídas fue del 11%. El riesgo de recaída en esta serie era más alto si la multifocalidad se diagnosticaba clínica o mamográficamente que si era un hallazgo macroscópico del anatomopatólogo. Si había más de dos focos el riesgo de recaída era mayor así como si los márgenes de resección estaban afectados o eran dudosos.

2.2.4.3 Experiencia del grupo del NSABP.

Bernard Fisher y colaboradores publican diversos trabajos en 1989 ⁽⁴³⁾ y 1990 ⁽⁴⁴⁾, en los que el seguimiento de la serie a los 8 y 9 años sigue demostrando que la supervivencia es la misma para los tres grupos de pacientes, mastectomía radical, mastectomía segmentaria y mastectomía segmentaria más radioterapia, y que ,en cuanto al control local, persiste la diferencia significativa entre el grupo de mastectomía

segmentaria, y el de mastectomía segmentaria más radioterapia. Un análisis multivariado muestra como factores de riesgo para la recaída local: el tratamiento, el grado histológico indiferenciado, y los tumores mayores de 2cm.

Para pacientes con ganglios negativos hallan en el análisis multivariado que los factores pronósticos para supervivencia son el grado histológico, el tipo anatompatológico y la raza ⁽⁴⁵⁾.

Para el grupo de pacientes tratadas con mastectomía segmentaria y radioterapia la recaída local ocurre en el mismo cuadrante en el 95 % de los casos lo que minimiza la importancia de la multicentricidad en el tratamiento del cáncer de mama. Como factor de riesgo solo halla el tener menos de 35 años y no encuentra ninguna significación con la presencia de componente intraductal extenso. Para la supervivencia los factores pronósticos significativos fueron estado ganglionar, grado nuclear, tipo histológico y recaída local ⁽⁴⁶⁾.

El hecho de que a pesar de que entre el grupo de mastectomía segmentaria y el grupo de mastectomía segmentaria más radioterapia hay una importante diferencia en las recaídas locales y no en la supervivencia les conduce a pensar que la recaída local no es la causa de las metástasis a distancia sino un marcador de mal pronóstico que en los grupos de mastectomía radical y de radioterapia se impide su expresión. Dado que la aparición de una recidiva local se asocia con un riesgo relativo de 3,4 para desarrollar metástasis a distancia hay que considerar la administración de quimioterapia a estas pacientes ⁽⁴⁷⁾.

En Junio de 1993, han publicado un trabajo referido al tratamiento del carcinoma intraductal de la mama ⁽⁸⁰⁾. Es un trabajo randomizado en el que, entre los años 1985 y 1990, un grupo de 818 mujeres afectas de un carcinoma ductal in situ, después de serles practicada una lumpectomía que asegure unos márgenes libres de resección y que en el caso de microcalcificaciones difusas las contenga todas, son

randomizadas entre recibir radioterapia sobre la mama a 50 Gy o seguir solamente controles. Los resultados muestran una supervivencia libre de enfermedad más alta para el grupo de radioterapia 84,4% contra 73,8%. Esta mejoría se hace sobre las recaídas en la misma mama ya que los otros eventos son similares en ambos grupos. Estudian las diferencias entre estas recaídas relacionándolas con su carácter invasivo o no y observan que la reducción debida a la radioterapia se produce sobre ambas pero es más importante sobre las recaídas invasivas.

2.2.4.4 Experiencia del grupo del Joint Cáncer for Radiation Therapy de Boston.

Vicini F.A. y colaboradores publican en 1992 ⁽⁴⁸⁾ un trabajo en el que se estudian 1396 pacientes tratadas entre 1968 y 1985, mediante una excisión amplia e irradiación de la mama, con o sin irradiación de las cadenas, incluyendo un 'boost' sobre la localización del tumor primario hasta 60 Gy. Con un seguimiento medio de 80 meses presentan a los 5 años un 8% (106/1396) de recaídas en la mama , y recaídas regional o a distancia del 16% (228/1396). Muchas recurrencias en la mama (75%) se desarrollan cerca de el tumor inicial. El factor más importante de recurrencia local es la presencia de un componente intraductal extenso peritumoral ⁽⁴⁸⁾.

En otro trabajo ⁽⁴⁹⁾, Vincini F.A. y colaboradores, al relacionar las recaídas locales con el tamaño de la tumoración, el volumen resecado y la presencia o no de carcinoma intraductal concluyen que las resecciones limitadas pueden ser adecuadas para tumores sin focos de carcinoma intraductal pero cuando el componente intraductal está presente se requiere una resección más amplia ⁽⁴⁹⁾.

Holland R. y colaboradores, en un trabajo publicado en 1990 ⁽⁵⁰⁾ estudian el componente intraductal extenso en piezas de mastectomía y

lo correlacionan con la posibilidad de encontrar otros focos de carcinoma en la mama. Hallan que está aumentada la probabilidad de encontrar otros focos de carcinoma, especialmente intraductales, cuando existe el componente intraductal extenso.

También, Recht A. y colaboradores 1991 ⁽⁵¹⁾, relacionan las recaídas locales en las pacientes con ganglios positivos tratadas con asociación de quimioterapia radioterapia y cirugía según el orden de administración de los diferentes tratamientos. Aparece un aumento significativo de las recaídas cuando la radioterapia se retrasa al final de toda la quimioterapia respecto a cuando se administra antes, durante o entre los ciclos de la quimioterapia. El retraso de la radioterapia a más de 16 semanas tras la cirugía también se traduce en un aumento de las recaídas. Se trata de un estudio no randomizado retrospectivo por lo que se requerirán otros estudios randomizados ⁽⁵¹⁾.

Por otra parte, Rose M.A. 1989 ⁽⁵²⁾, las pacientes premenopáusicas que reciben quimioterapia, a pesar de tener factores pronósticos peores que las que no la reciben, presentan menos recaídas locales por lo que sugieren que la quimioterapia puede potenciar el control local obtenido por la radioterapia ⁽⁵²⁾.

Valoran también el tratamiento de rescate, Vicini F.A. 1992 ⁽⁴⁸⁾, y refieren que las pacientes con recaída local exclusiva, fueron tratadas con mastectomía consiguiéndose una supervivencia libre de enfermedad del 56% a los 5 años post mastectomía.

Asimismo, Recht A. y colaboradores en 1991 ⁽⁵³⁾, analizan 38 recaídas regionales, que suponen un 2.3% con un seguimiento medio de 77 meses. Para los pacientes en que se practicó una disección axilar que fue negativa o positiva con menos de tres ganglios las recidivas fueron del 2.1%. Las pacientes que no presentaban afectación clínica de la axila (N0) y no se les practicó vaciado axilar pero recibieron radioterapia

sobre las cadenas ganglionares presentaron esta recidiva en el 0.8% de los casos. Solo se consiguió un rescate completo de esta recaída en el 47% de las pacientes. Concluyen que el vaciado axilar es un buen tratamiento para controlar la enfermedad axilar así como la radioterapia para controlar las axilas clínicamente negativas. No parece adecuado asociar ambos tratamientos en todas las pacientes para reducir este 2.3% de recaídas ⁽⁵³⁾.

Valoran los resultados cosméticos, La Rochefordiere A. 1992 ⁽⁵⁴⁾, que fueron excelentes o buenos en la mayoría de pacientes (87%) sin que esté influida por la técnica de la radioterapia, externa ni del boost, ni la administración de quimioterapia, ni el tamaño de la resección tumoral. La probabilidad de conseguir resultados excelentes sí que viene condicionada por el tamaño de la resección y la administración de quimioterapia ⁽⁴⁸⁾ ⁽⁵⁴⁾.

En otros trabajos, Pierce S.M. y colaboradores 1992 ⁽⁵⁵⁾, Lingos T.I. y colaboradores 1991 ⁽⁵⁶⁾, estudian las complicaciones atribuibles a la radioterapia en el tratamiento conservador del carcinoma de mama. La plexopatía braquial apareció en 20 de 1117 (1.8%) pacientes que requirieron irradiación supraclavicular con o sin axila con un tiempo medio de aparición de 10.5 meses. El riesgo de aparición aumentaba con la dosis de radiación de 1.3% <50GY a 5.6% >50gy, y con la quimioterapia de 0,6 sin quimioterapia a 4.5% con la administración de quimioterapia. La fractura costal apareció en 29 casos (1.8%). Las necrosis cutáneas que requirieran intervención en 3 casos (0.18%). La pericarditis en 3 de 831 pacientes que se irradiaron sobre la mama izquierda. Las neumonitis rásicas en 70 casos (4%) que se presentaron con síntomas de tos, fiebre, dísnea o cambios radiográficos que en todos los casos desaparecieron. La aparición de la neumonitis se relacionó con la utilización de un tercer campo supraclavicular y con la adición de quimioterapia. Asimismo aparecieron 3 sarcomas en el campo de

irradiación, 2 de ellos en la "match line" y 1 carcinoma basocelular. Concluyen que las complicaciones son bajas.

2.2.4.5 Experiencia del grupo de Milán.

Este grupo ha publicado en junio de 1993, Veronesi U. (57), un interesante trabajo en el que se randomiza un grupo de 567 mujeres afectas de un carcinoma de la mama de menos de 2,5cm de diámetro entre cuadrantectomía seguida de radioterapia y cuadrantectomía sola. A todas las pacientes se les practicó un vaciado axilar, y a las pacientes con ganglios positivos en la axila se les administró tratamiento sistémico: Las premenopáusicas y las postmenopáusicas con receptores de estrógenos negativos recibieron quimioterapia y las postmenopáusicas con receptores de estrógenos positivos antiestrógenos. Los resultados a cuatro años no muestran diferencias en las recaídas a distancia ni en la supervivencia pero si difieren en las recaídas locales más frecuentes en el grupo de cuadrantectomía sola, 8,8%, que en el de cuadrantectomía más Radioterapia, 0,3%. No halla diferencias según el número de ganglios invadidos pero si con el componente de carcinoma intraductal. También detecta un efecto de la edad siendo las recaídas raras por encima de los 55 años por lo que piensa que aquí podría identificarse un grupo de buen pronóstico que no precisaría radioterapia.

2.2.4.5. Otras experiencias. Valor de la radioterapia de Sobredosis o "Boost"

Otro tema por el que se han preocupado diversos autores es el valor del "Boost", la sobredosis de radiación, que se administra sobre el lecho del tumor. Algunos autores dicen que la no administración de esta sobredosis de irradiación disminuye la posibilidad de control local y el administrarlo sobre una zona de alto riesgo en lugar de hacerlo sobre toda la mama permite mejorar el resultado estético⁽⁵⁸⁾. Otros no aprecian

la ventaja de este tratamiento si se consiguen unos márgenes de resección libres de neoplasia ⁽²⁹⁾.

Ratmell A.J. y colaboradores 1991 ⁽⁵⁹⁾, utilizan la sobredosis al lecho tumoral en pacientes con riesgo de recaída local, así refieren el resultado de tratar 51 pacientes de mal pronostico para recaída local, mayoritariamente afectación de los límites de resección, con irradiación de la mama a 40 Gy en 15 fracciones en 3 semanas y un boost de 25 Gy con un implante de iridio-192 de 3 días de duración. Con un seguimiento medio de 38 meses les han recaído localmente 5 pacientes con una tasa de pacientes libres de recaídas del 87.8% a los 8 años. El resultado cosmético fue excelente o bueno en el 76% de los casos. Concluyen que la presencia de invasión de los límites de resección no obliga a una reintervención y es controlada por la sobredosis con Iridio ⁽⁵⁹⁾.

Otros grupos refieren que cuando se ha comprobado cuidadosamente por el patólogo que los límites de resección están ampliamente libres de tumor no es necesaria la administración de un "Boost" . Así en una serie de 54 casos con un seguimiento medio de 38 meses no tienen ninguna recaída local a, pesar de no utilizar "Boost"⁽⁶⁰⁾.

Entre los partidarios de administrar siempre una sobredosis hasta alcanzar los 60 Gy sobre el lecho tumoral hay grupos que proponen aumentar esta dosis si hay factores de riesgo, como márgenes de resección mínimos, hasta alcanzar los 70 Gy ⁽⁶¹⁾.

La localización del lecho tumoral para administrar la sobredosis puede ser difícil, especialmente si la cicatriz de la tumorectomía no coincide con la localización del tumor, cosa frecuente en las tumorectomías radiodirigidas, es conveniente marcar los límites de la cavidad de la tumorectomía con clips para después visualizarlos mediante radiografías o tomografías computarizadas ^{(58) (62) (63)}.

El volumen de tratamiento aparte del lecho tumoral debería incluir los galactóforos hasta el pezón especialmente si existe componente intraductal ⁽¹⁾ ⁽⁵⁸⁾.

Algunas escuelas prefieren administrar el "boost" antes que la radioterapia externa practicando un implante con Iridio 192 en el momento de la tumorectomía, utilizando una técnica de carga diferida. Ello ofrece la ventaja de una mayor precisión en la localización del lecho de la tumorectomía, lo que permite una cirugía más limitada y por tanto un mejor resultado estético. La serie de la universidad de Kansas y la serie del Hospital Necker de París tienen una tasa de recaídas locales a los 5 años del 2% ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾. El Guy's Hospital de Londres, que también utiliza esta técnica per operatoria, está realizando un estudio piloto con braquiterapia exclusiva sobre el lecho de la tumorectomía sin irradiación externa de la mama con resultados preliminares parecidos a los tratamientos habituales ⁽⁶⁷⁾.

La European Organization for Research and Treatment of Cáncer lleva a cabo desde 1990 un ensayo multicéntrico para valorar la utilidad del "boost" ⁽⁵⁸⁾.

Aunque no hay conclusiones definitivas parece que la indicación del "boost" y la dosis a administrar está ligada a la amplitud de la resección efectuada sobre el tumor: a resección más amplia menos "boost" y viceversa.

-3-

ESTUDIO DE LA SERIE DE PACIENTES
AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA
TRATADAS CONSERVADORAMENTE
QUE HAN RECIBIDO LA RADIOTERAPIA
EN LA CIUDAD SANITARIA Y
UNIVERSITARIA
DE BELLVITGE

3.1 PROTOCOLO TERAPÉUTICO UTILIZADO

3.1.1.- DEFINICIÓN

A efectos de este trabajo, llamamos tratamiento no mutilante, del carcinoma de la mama, a la asociación de una tumorectomía, un vaciado ganglionar de la axila, una irradiación sobre la mama y las cadenas ganglionares de drenaje de este órgano, con una sobredosis en el lecho del tumor.

3.1.2.- FINALIDAD

Tratar los carcinomas de pequeño tamaño de la mama, de la mujer, consiguiendo:

- A-. Conservar la mama con un buen resultado estético.
- B-. La misma probabilidad de supervivencia que con la mastectomía radical.
- C-. La misma probabilidad de control local que con la mastectomía radical.
- D-. La misma probabilidad de control a distancia que con la mastectomía radical.

3.1.3.- PACIENTES OBJETO DE ESTE TRATAMIENTO

Se incluirán en este protocolo de tratamiento no mutilante, del Cáncer de la mama de la mujer, aquellas pacientes que:

- A-. Padezcan un Carcinoma de la mama.
- B-. Correspondan a un T1 o T2 con N0 o N1a.
- C-. Exista una relación favorable entre el tamaño de la mama y el tamaño del tumor.
- D-. Acepten este tipo de tratamiento y el consiguiente seguimiento

3.1.4.- RECOMENDACIONES QUIRÚRGICAS.

3.1.4.1 Tumorectomía .

Por razones estéticas la intervención de elección es una tumorectomía, con unos márgenes de resección de 1 cm. Cuando se sobredosifica el lecho tumoral con radioterapia, las mastectomías segmentarias y las cuadrantectomías no parecen dar mejores resultados oncológicos que la tumorectomía y los resultados estéticos pueden ser inferiores.

3.1.4.2 Vaciado ganglionar de la axila.

Se recomienda con fines de estadiaje, especialmente en las pacientes premenopáusicas, en las que de éste dato dependa una quimioterapia adyuvante.

Se recomienda utilizar una incisión separada de la de la tumorectomía, excepto en los casos en que entre una y otra incisión la distancia sea inferior a 3 cm. para evitar necrosis isquémicas.

3.1.5 RADIOTERAPIA.

3.1.5.1 Mama.

Telecobaltoterapia.

Dosis total: 45 Gy referidos a la isodosis que rodea a la mama.

Fraccionamiento: 1,8 Gy por sesión y 5 sesiones por semana.

Técnica: dos campos tangenciales isocéntricos, con el borde superior conformado con un colimador secundario para evitar sobreposiciones con el campo supraclavicular; se rotará el colimador para adecuar los campos a la inclinación longitudinal de la pared torácica.

3.1.5.2 Cadena Subclavia.

Telecobaltoterapia.

Dosis total: 45 Gy calculados a 2 ó 3 cm. de profundidad a nivel del centro de la clavícula.

Fraccionamiento: 1,8 Gy por sesión y 5 sesiones por semana.

Técnica: Un campo directo del que se utilizará solo la mitad cefálica, respecto a la paciente, para disminuir la irradiación del pulmón. Se inclinará el cabezal 10 grados hacia la línea media de la paciente para disminuir la irradiación de la faringe y la médula espinal.

3.1.5.3 Cadena Mamaria Interna.

Se incluirá en el volumen de irradiación de la mama siempre que sea técnicamente posible. En caso contrario se utilizará un campo directo con cobalto 60 o electrones (9 ó 13 Mev)

Dosis total: 45 Gy.

En los casos en que el tumor sea de cuadrantes internos, la axila sea positiva y no se administre quimioterapia adyuvante se sobredosificará con electrones hasta una dosis total de 55 Gy.

3.1.5.4 Cadena axilar.

Sólo se irradiará cuando: A) no se practique vaciado de la axila, o en dicho vaciado la cápsula ganglionar esté rota y la metástasis se extienda a las partes blandas. B) en el vaciado de la axila se aislen más de 4 ganglios y no se administre quimioterapia adyuvante.

Dosis total: en el caso A) 60 Gy, en el caso B) 45 Gy.

Técnica: se ampliará el campo supraclavicular para incluir este volumen respetando la cabeza humeral y el borde del pectoral. Se calculará la dosis total que llega a la línea axilar media desde el campo axilo- supraclavicular y se completará hasta los 45 Gy a través de un campo axilar posterior. En el caso A) la sobredosis hasta los 60 Gy se

administrará a través de un campo axilar directo, horizontal, que pase entre el pectoral mayor y el dorsal ancho dirigido al vértice de la axila utilizando electrones (9 a 17 Mev).

3.1.5.5 Lecho tumoral (Sobredosis).

Volumen blanco: el lecho del tumor y el pezón.

Opción A

Radiación: Electrones de 6 a 17 MeV según el grosor de la mama medida en el TAC.

Dosis total: 60 Gy . Esta dosis se conseguirá sumando la administrada a la mama con telecobaltoterapia con la sobredosis de 16 GY sobre el lecho tumoral propiamente dicha administrada con electrones. En los casos en que la resección haya sido incompleta, en el estudio histológico los márgenes de resección estén invadido, o exista componente intraductal extenso la dosis total será de 70 a 76 Gy.

Fraccionamiento: 2 Gy por sesión.

Técnica: Un campo directo perpendicular a la pared torácica.

Opción B

Radiación: Rayos gamma procedentes de la desintegración del Iridio 192

Dosis total: 60 Gy . Esta dosis se conseguirá sumando la administrada a la mama con telecobaltoterapia con la sobredosis de 16 GY sobre el lecho tumoral propiamente dicha. En los casos en que la resección haya sido incompleta, en el estudio histológico los márgenes de resección estén invadido, o exista componente intraductal extenso la dosis total será de 70 a 76 Gy.

Técnica: Braquiterapia intersticial. implante con agujas vectoras o con tubos plásticos cubriendo el lecho de la tumorectomía y el pezón. Cargadas con alambres de Iridio 192.

3.2 DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE PACIENTES TRATADAS.

Entre Enero de 1985 y Diciembre de 1992 se han tratado, en el Servicio de Oncología Radioterápica de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge, un total de 608 pacientes afectas de un carcinoma de la mama a las que se les había practicado una mastectomía parcial o una tumorectomía y en la mayoría de los casos un vaciado ganglionar de la axila.

3.2.1 RECLUTAMIENTO

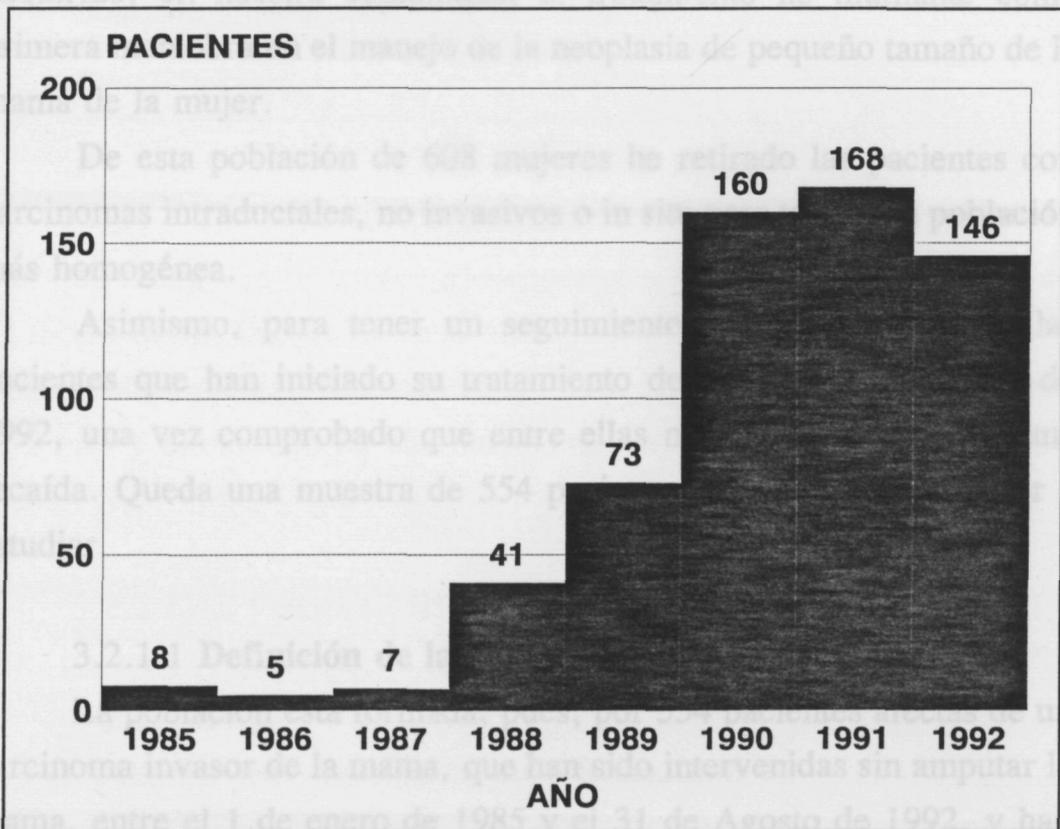


FIGURA 3.1 -Pacientes reclutadas por año.

El número de pacientes que se han tratado cada año no ha sido regular, sino progresivo, estabilizándose alrededor de 150 a partir de 1990, como se muestra en la tabla y la figura 3.1.

PACIENTES NUEVAS POR AÑO	
AÑO	PACIENTES
1985	8
1986	5
1987	7
1988	41
1989	73
1990	160
1991	168
1992	146

Este incremento en el número de pacientes que acuden cada año a nuestro servicio es una muestra de la progresiva importancia que ha adquirido, en nuestra comunidad, el tratamiento no mutilante como primera maniobra en el manejo de la neoplasia de pequeño tamaño de la mama de la mujer.

De esta población de 608 mujeres he retirado las pacientes con carcinomas intraductales, no invasivos o in situ para tener una población más homogénea.

Asimismo, para tener un seguimiento mínimo he retirado las pacientes que han iniciado su tratamiento después del 31 de Julio de 1992, una vez comprobado que entre ellas no había ocurrido ninguna recaída. Queda una muestra de 554 pacientes que vamos a proceder a estudiar.

3.2.1.1 Definición de la población.

La población está formada, pues, por 554 pacientes afectas de un carcinoma invasor de la mama, que han sido intervenidas sin amputar la mama, entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de Agosto de 1992, y han recibido radioterapia en el Servicio de Oncología Radioterápica de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.

3.2.1.2 Procedencia.

El Servicio de Oncología Radioterápica de Bellvitge recibe pacientes procedentes de los Servicios Clínicos del propio Hospital pero también actúa como centro de referencia recibiendo pacientes de otros hospitales de la propia región sanitaria o de otras partes de Catalunya o de España. La distribución de las pacientes según el centro de procedencia se muestra a continuación.

CENTRO	PACIENTES
CSU Bellvitge	193 (34.8%)
Hosp. Región 5	120 (21.5%)
Hosp. Mutua de Terrassa	61 (11.0%)
Hosp. Germans Trias.	27 (4.8%)
Otros Hospitales.	153 (27.6%)

3.2.1.3 Intervalo al diagnóstico.

Se recogió la fecha del primer síntoma y la fecha del diagnóstico. La media de los intervalos entre ambas fechas ha sido de **6,6 meses**, la mediana de 3 meses y la moda de un mes. El intervalo mínimo ha sido de 1 mes y el máximo de 131 meses con un rango de 130 meses.

3.2.2 LAS PACIENTES.

3.2.2.1 Sexo.

Todas las pacientes son de sexo femenino.

3.2.2.2 Edad.

En la primera visita en el Servicio de Oncología Radioterápica la media de las edades fue de **51,8 años**, la mediana de 51 años y la moda de 63 años. La mujer más joven tenía 23 años y la mayor 82 con un

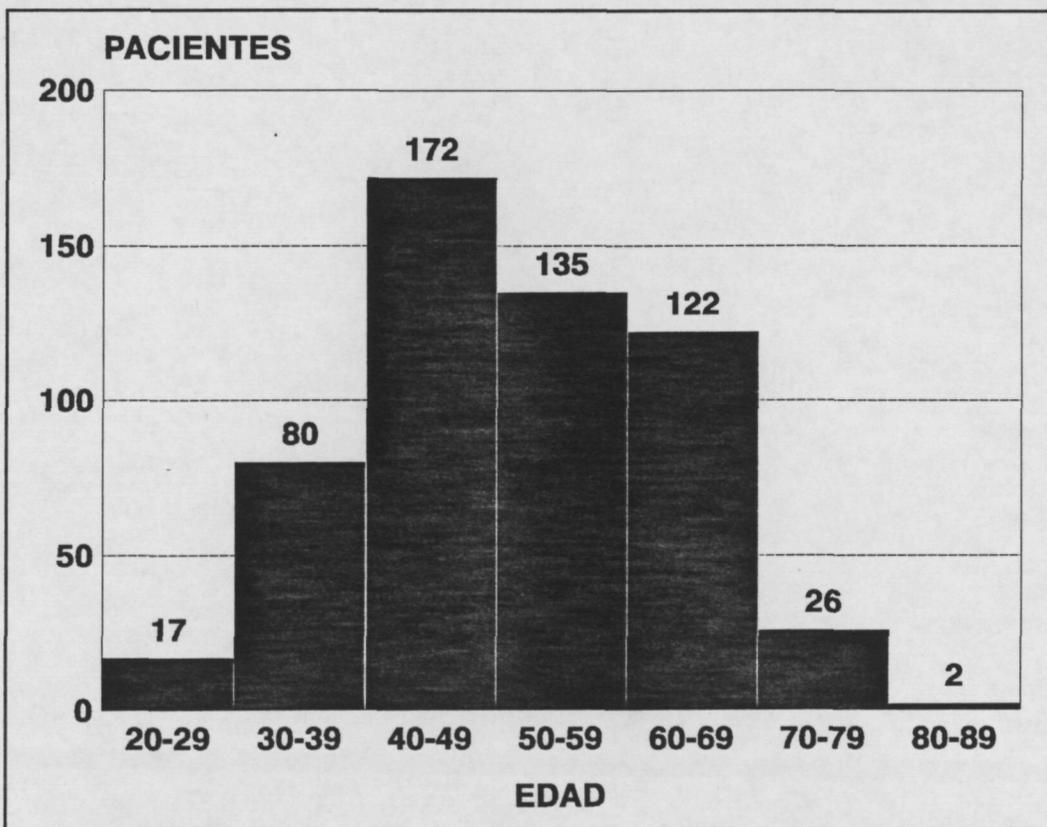


FIGURA 3.2 -Edad por décadas.

rango de 59. La distribución por décadas fue como sigue.

EDAD	PACIENTES
Entre 20 y 29 años	17 (3.0%)
Entre 30 y 39 años	80 (14.4%)
Entre 40 y 49 años	172 (31.0%)
Entre 50 y 59 años	135 (24.3%)
Entre 60 y 69 años	122 (22.0%)
Entre 70 y 79 años	26 (4.6%)
Entre 80 y 90 años	2 (0.3%)

3.2.2.3 Menopausia.

En la primera visita a nuestro Servicio 235 pacientes eran premenopáusicas, 259 post menopáusicas, y 60 perimenopáusicas, es decir, había transcurrido menos de 5 años desde la última regla. Para los análisis que siguen se han considerado las perimenopáusicas como premenopáusicas, en total 295 pacientes.

ESTADO HORMONAL	PACIENTES
-----	-----
Premenopáusicas	235 (42.4%)
Perimenopáusicas	60 (10.8%)
Postmenopáusicas	259 (46.7%)

3.2.3 LA EXPLORACIÓN CLÍNICA.

3.2.3.1 Lateralidad.

La mama derecha estaba afectada en 273 (49.2%) casos y la izquierda en 281 (50.7%).

3.2.3.2 Localización por cuadrantes.

El cuadrante afecto con más frecuencia es el supero externo. La distribución se muestra en la tabla siguiente en la que se observa que 122 tumores afectaban a dos cuadrantes que a continuación se desglosan. En 10 casos este dato no consta:

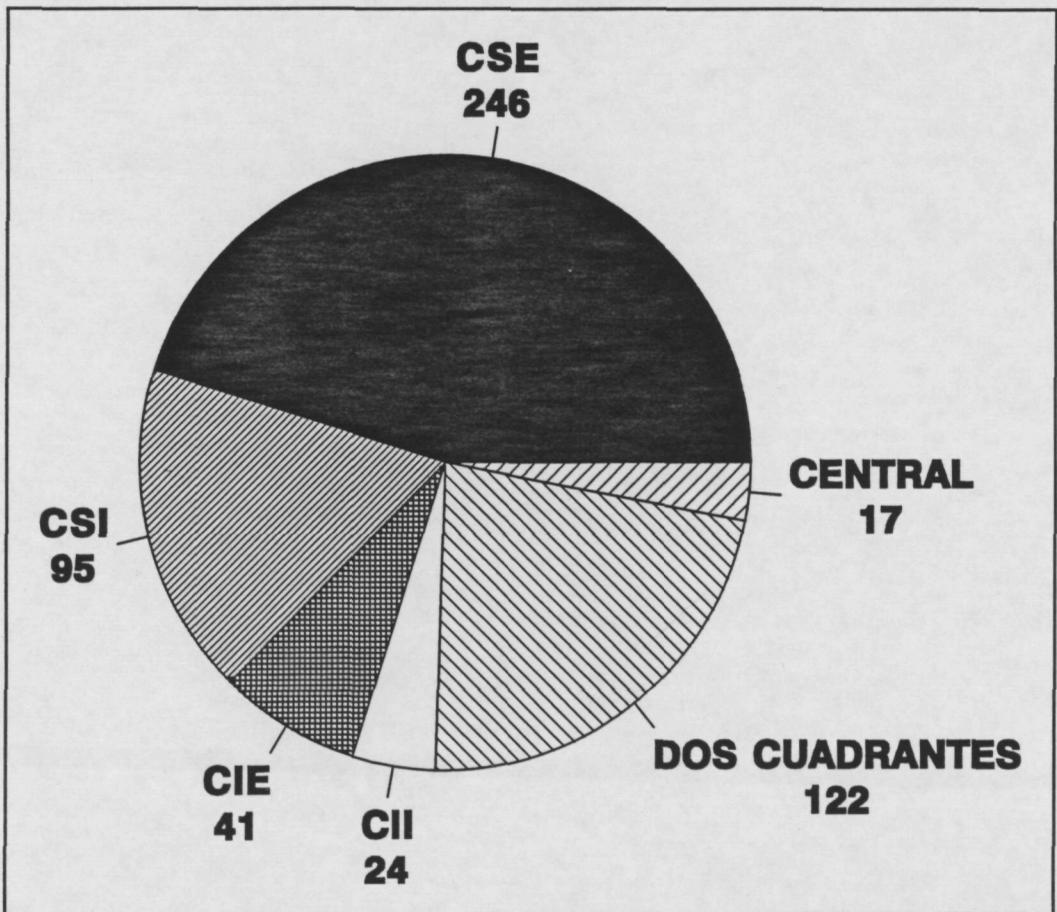


FIGURA 3.3 -Distribución por cuadrantes.

CUADRANTE

PACIENTES

Superoexterno	262 (47.2%)
Superointerno	95 (17.1%)
Inferoexterno	41 (7.4%)
Inferointerno	24 (4.3%)
Retroareaolar	17 (3.0%)
Dos cuadrantes	122 (22.0%)
Superiores	49 (8.8%)
Inferiores	9 (1.6%)
Externos	37 (6.6%)
Internos	10 (1.8%)

Sumando la afectación del cuadrante superoexterno con la de los cuadrantes superiores y los cuadrantes externos encontramos una afectación del cuadrante superoexterno en 348 casos, lo que corresponde a un 64%.

3.2.3.4 Clasificación TNM.

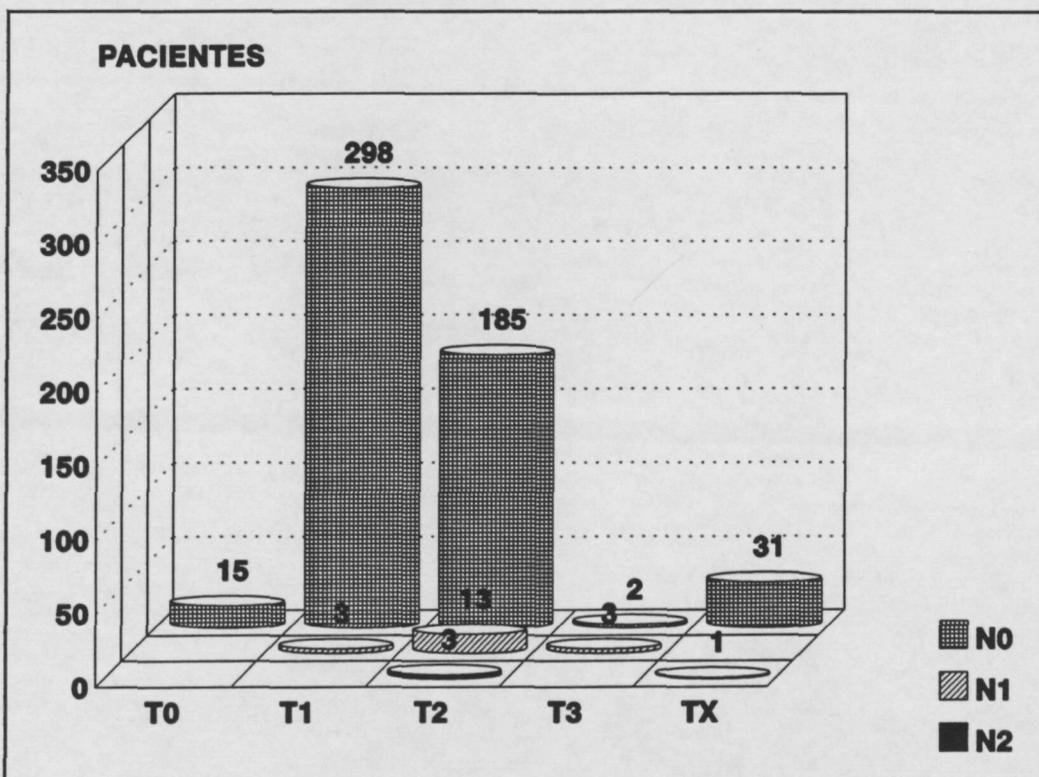


FIGURA 3.4 -Distribución según el "T" y el "N".

Esta clasificación, en la mayoría de casos, o bien estaba especificada en el informe del médico remitente o en la historia clínica del paciente, o bien se podía deducir de la descripción de la exploración inicial. Normalmente las pacientes llegan a nuestro Servicio ya intervenidas por lo que no podemos clasificarlas directamente.

En 15 casos no existía evidencia clínica de tumor, T0, 301 casos eran T1, 201 casos T2 y había 5 casos que clínicamente eran T3. En 32 casos no se pudo clasificar el T.

La mayoría de las pacientes, 531 no presentaban afectación clínica de la axila ,N0, 19 eran N1 y 4 N2.

La distribución se describe en la siguiente tabla.

	T0	T1	T2	T3	T4	TX	TOTAL
N0	15	298	185	2	0	31	531
N1	0	3	13	3	0	0	19
N2	0	0	3	0	0	1	4
T	15	301	201	5	0	32	554

Que corresponden a los siguientes porcentajes:

	T0	T1	T2	T3	T4	TX	TOTAL
N0	2.7	53.8	33.4	0.4	0.0	5.6	95.8
N1	0.0	0.5	2.3	0.5	0.0	0.0	3.4
N2	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.2	0.7
TOTAL	2.7	54.3	35.3	0.9	0.0	5.8	100.0

3.2.4 EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

3.2.4.1 La mastectomía.

En todos los casos se ha tratado de una mastectomía parcial, siendo lo más frecuente la escisión amplia, extirpación del tumor con unos márgenes amplios, llamada también tumorectomía.

Este dato se ha recogido según el nombre que le daba el cirujano a su intervención, Es posible que diferentes cirujanos sean más o menos amplios en la resección utilizando el mismo nombre para la intervención. Las intervenciones efectuadas se agrupan en la siguiente tabla:

INTERVENCIÓN	PACIENTES
ESCISIÓN AMPLIA	463 (83.5%)
CUADRANTECTOMÍA	39 (7.0%)
BIOPSIA EXERESIS	52 (9.3%)

3.2.4.1 El vaciado ganglionar de la axila.

Se ha efectuado en la mayoría de los casos, 547 (98.7%). Hay 7 (1.2%) casos en los que no se ha efectuado el vaciado de la axila, normalmente por contraindicación médica a la intervención quirúrgica.

3.2.4.2 Intervalo al tratamiento.

Se recogió la fecha del diagnóstico y la fecha del primer tratamiento, normalmente la cirugía. La media de los intervalos entre ambas fechas ha sido de 2,4 meses, la mediana de 1 mes y la moda de 1 mes. El intervalo mínimo ha sido de 1 mes y el máximo de 12 meses con un rango de 11 meses.

3.2.5 EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.

3.2.5.1 Tipo de tumor.

Los tumores se han agrupado en tres grupos. En el primero llamado del Carcinoma ductal infiltrante están los tumores así definidos, los carcinomas sin otra definición, y los tumores con más de un componente celular en los que participa el carcinoma ductal. En el segundo grupo, llamado del Carcinoma lobulillar infiltrante, están los tumores así definidos y los tumores mixtos en los que uno de sus componentes es el carcinoma lobulillar y no tienen componente ductal. En el tercer grupo, llamado otros carcinomas participan los tumores que no entran en los grupos anteriores, es decir el carcinoma medular, el tubular, etc. Los tumores se distribuyen como se muestra en la siguiente tabla.

TIPO ANATOMOPATOLOGICO	CASOS
Carcinoma ductal infiltrante.	509 (91.8%)
Carcinoma lobulillar infiltrante	23 (4.1%)
Otros carcinomas	22 (3.9%)

3.2.5.2 Grado histológico.

Un error en la manipulación de la base de datos no me permite disponer del dato del grado histológico.

3.2.5.3 Diámetro tumoral máximo.

En el estudio anatomopatológico la media de la dimensión máxima del tumor ha sido de **19,9 mm**, la mediana de 20 mm y la moda de 15 mm. El tumor más pequeño medía 2 mm y el más grande 55 mm con un rango de 53 mm.

3.2.5.3 Bordes de resección quirúrgica.

Los bordes de resección quirúrgica estaba afectados de forma microscópica en 40 casos (7.2%) y libres en 510 (92.7%). Este dato se desconocía en 4 casos.

3.2.5.4 Componente intraductal peritumoral.

Se ha informado la presencia de componente intraductal peritumoral en 169 casos (30.5%). En 385 (69.4%) o no se especifica o se especifica que no existe.

3.2.5.5. Bordes de resección y componente intraductal peritumoral.

En 12 casos (2.1%) se asociaban los bordes de resección invadidos con la presencia de carcinoma in situ peritumoral.

3.2.5.6 Receptores hormonales.

Este dato nos falta en muchas pacientes bien por que no se haya efectuado la determinación o por que no se haya conseguido la información. La siguiente tabla nos muestra los datos en los que aparece una fuerte asociación entre los receptores estrogénicos positivos y los receptores de progestágenos positivos.

RECEP. PROGESTAG.	RECEP. ESTROGENOS			TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	NO DETERM	
POSITIVO	125	6	0	131 (23.6%)
NEGATIVO	14	22	0	36 (6.4%)
NO DETERM	18	1	368	387 (69.8%)
TOTAL	157 (28.3%)	29 (5.2%)	368 (66.4%)	554

3.2.5.7 Vaciado axilar.

De las 547 pacientes a las que se les ha practicado vaciado axilar conocemos el número de ganglios extirpados en 542 casos (99.0%), la media del número de ganglios extirpados es de 14.7, la mediana de 14 y la moda de 12, el número mínimo a sido 0 y el máximo 45 con un rango de 45. Entre 547 vaciados efectuados, 187 (34.2%), resultaron positivos. El estudio del número de ganglios invadidos muestra una media de 3.1, una mediana de 2 y una moda de 1, el valor mínimo ha sido de 1 y el máximo de 23 con un rango de 22.

En 39 casos (5.3% de los vaciados y 20.8% de los vaciados positivos), la metástasis ganglionar, invadía, rompiendo, la cápsula de los ganglios.

Los datos se muestran en la siguiente tabla:

VACIADO AXILAR	
N. VACIADOS GANGLIOS EXTIRPADOS	547 Casos
-----	-----
MEDIA	14.7
MEDIANA	14
MODA	12
MINIM.	0
MAXIM.	45
-----	-----
N.VACIADOS POSITIVOS GANGLIOS INVADIDOS	187 Casos
-----	-----
MEDIA	3,9
MEDIANA	2
MODA	1
MINIM.	1
MAXIM.	23
RANGO	22
-----	-----
RUPTURA CÁPSULA GANGLIONAR	39
-----	-----

3.2.5.8 Clasificación pT pN.

Después del estudio anatomopatológico las pacientes se ha agrupado como sigue.

pT	CASOS
pT1	42
pT1A	13
pT1B	80
pT1C	203
pT2	206
pT3	3
pTX	7
TOTAL	554

pN	CASOS
pN0	360
pN1	151
pV1Bi	4
pN1Bii	6
pN1Biii	21
pN1Biv	2
pN2	1
pNX	9
TOTAL	554

En la siguiente tabla se relaciona el pT con el pN:

pN	pT				TOTAL
	PT1	PT2	PT3	PTX	
PNO	251	104	1	4	360
PN1	84	95	2	3	184
PN2	0	1	0	0	1
PNX	3	6	0	0	9
TOTAL	338	206	3	7	554

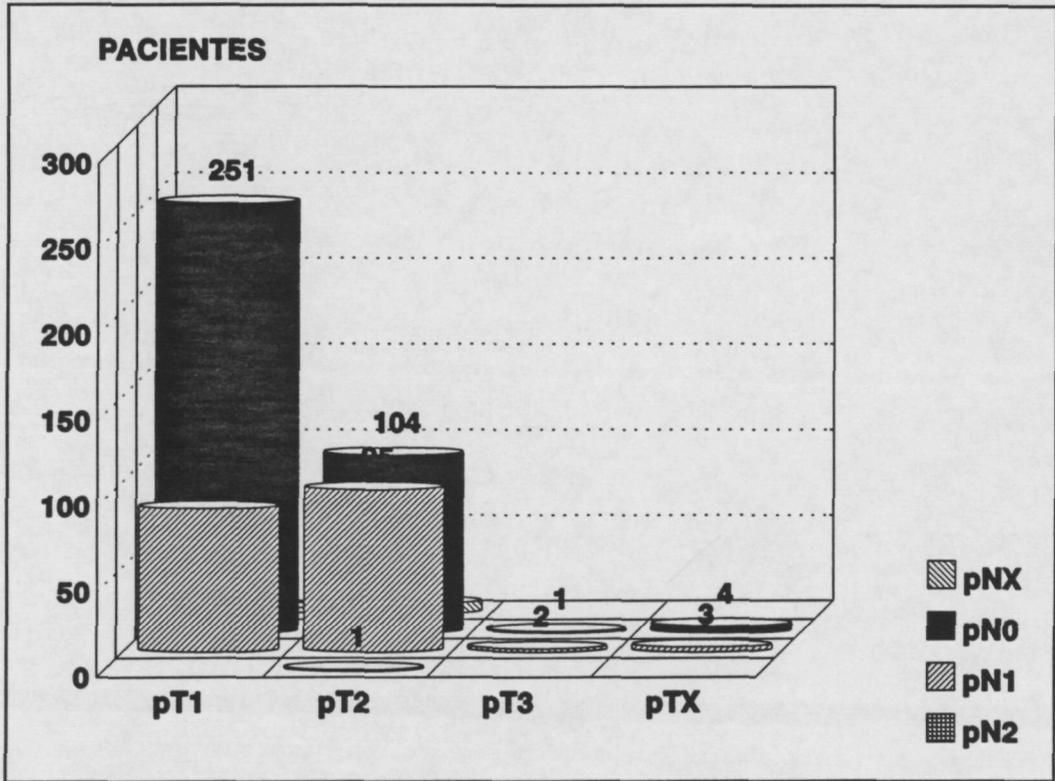


FIGURA 3.5 - Distribución según el "pT" y el "pN".

Que corresponde a los siguientes porcentajes:

pN	pT				TOTAL
	PT1	PT2	PT3	PTX	
PNO	45.3	18.7	0.2	0.7	64.9
PN1	15.1	17.1	0.3	0.5	33.2
PN2	0.0	0.2	0.0	0.0	0.2
PNX	0.5	1.0	0.0	0.0	1.6
TOTAL	61.0	37.1	0.5	1.2	100.0

3.2.6 LA RADIOTERAPIA SOBRE LA MAMA.

Todas las pacientes, después del tratamiento quirúrgico, han recibido una irradiación inicial sobre toda la glándula mamaria en la que se localizaba el tumor. La mayoría de las pacientes la han recibido en nuestro servicio, si bien algunas han sido irradiadas por los Servicios de Oncología de los Hospitales de Sant Joan de Reus y de Santa Caterina de Girona y luego remitidas a nuestro servicio para administrar la sobredosis al lecho tumoral.

3.2.6.1 Clase de radiación.

La radiación mas frecuentemente usada ha sido los rayos gamma procedentes de aparatos de telecobaltoterapia modelo Theratron 780 que se ha utilizado en 529 casos; en otros 24 casos se ha utilizado Rayos X de 10 Mv producidos por un acelerador lineal "Clinac 18" de la casa Varian. En un caso se han utilizado electrones producidos en el mismo acelerador lineal.

RADIACIÓN	CASOS
Gamma (Cobalto)	529 (95.4%)
R X 10 Mv	24 (4.3%)
Electrones	1 (0.1%)

3.2.6.2 Técnica.

Para el caso que se trató con electrones se utilizó una técnica de campo directo, en los demás casos se utilizó una técnica de campos tangenciales coplanares. En las pacientes tratadas en nuestro servicio la técnica fue isocéntrica, los otros servicios usaron una técnica de distancia fuente piel fija.

3.2.6.3 Dosis total.

La dosis total está referida a la isodosis que rodea al volumen blanco, en este caso la mama, y que acostumbraba a ser el 90% de la dosis en el isocentro. La media de la dosis total administrada sobre la mama ha sido de **46.07 Gy**, la mediana de 45 Gy y la moda de 45 Gy. El valor mínimo ha sido de 42 Gy y el máximo de 50 Gy con un rango de 8.

3.2.6.4 Fraccionamiento.

La dosis total se ha fraccionado en sesiones de 1,8 Gy o de 2 Gy siendo la moda **1,8 Gy** a la isodosis que rodea la mama. Se ha administrado una sesión diaria cinco días a la semana descansando los Sábados y los Domingos. La moda ha sido administrar 25 sesiones en 4 semanas.

3.2.7 LA RADIOTERAPIA DE LA CADENA SUBCLAVIA.

La cadena subclavia se ha irradiado en 137 casos (24.7%).

3.2.7.1 Clase de radiación.

La radiación usada ha sido los rayos gamma procedentes de los aparatos de telecobaltoterapia.

3.2.7.2 Técnica.

Un campo directo anteroposterior vertical.

3.2.7.3 Dosis total.

La media de las dosis administradas, calculada en el eje del campo a 3 cm de profundidad, sobre la cadena subclavia ha sido de **46,4 Gy**, la mediana 45 y la moda 45. El valor mínimo ha sido 44 Gy y el máximo 50 Gy.

3.2.8 LA RADIOTERAPIA SOBRE LA AXILA.

La axila se ha irradiado en 93 casos (16.7%).

3.2.8.1 Clase de radiación.

La radiación usada ha sido los rayos gamma procedentes de los aparatos de telecobaltoterapia. En los casos que se ha sobredosificado se han utilizado, además, electrones procedentes de los aceleradores lineales.

3.2.8.2 Técnica.

Se ha prolongado el campo directo supraclavicular hasta cubrir la axila. Al finalizar la irradiación supraclavicular se ha completado la axila con un campo directo, vertical, postero-anterior. Para sobredosificar la axila se ha utilizado un campo directo horizontal dirigido siguiendo el eje de la axila.

3.2.8.3 Dosis total.

La media de las dosis administradas, calculada en el centro de la axila, ha sido de **52 Gy**, la mediana 49 y la moda 60. El valor mínimo ha sido 44 Gy y el máximo 70 Gy.

3.2.9 LA RADIOTERAPIA DE LA MAMARIA INTERNA.

La cadena mamaria interna se ha irradiado en 66 casos (11.9%).

3.2.9.1 Clase de radiación.

La radiación usada ha sido los rayos gamma procedentes de los aparatos de telecobaltoterapia.

3.2.9.2 Técnica.

Cuando ha sido posible se han aprovechado los campos tangenciales de la mama. En los otros casos se ha usado un campo directo, vertical anteroposterior.

3.2.9.3 Dosis total.

La media de las dosis administradas, sobre la cadena mamaria interna ha sido de **46,4 Gy**, la mediana 46 y la moda 45. El valor mínimo ha sido 44 Gy y el máximo 56 Gy. Con un rango de 12 Gy.

3.2.10 LA SOBREDOSIS DE RADIOTERAPIA AL LECHO TUMORAL.

El lecho de tumor se ha sobredosificado en 548 casos (98.9%) y en 6 casos (1.0%) no.

3.2.10.1 Volumen blanco.

El lecho tumoral con un margen de seguridad y los galactóforos hasta el pezón cuando ha sido posible.

3.2.10.1 Clase de radiación.

La radiación usada ha sido los rayos gamma procedentes de la desintegración del Iridio 192 utilizado en braquiterapia intersticial o los electrones del acelerador lineal "Therac 20 Saturno" de la Compagnie Generale de Radiologie, o del acelerador lineal "Clinac 18" de la casa Varian, eligiendo su energía según la profundidad del lecho tumoral de forma que este quedara cubierto por la isodosis del 80% de la dosis máxima. En 1 caso se utilizaron Rayos X del aparato de ortovoltaje.

3.2.10.2 Técnica.

Para la braquiterapia se han utilizado vectores rígidos, implantados según el sistema de París, en la cantidad necesaria para cubrir el volumen blanco. Cuando se ha utilizado los electrones se ha dispuesto un campo directo, dirigido perpendicularmente a la piel de la puerta de entrada. En la siguiente tabla se muestra el numero de casos que recibieron cada técnica:

TÉCNICA	CASOS
Electrones	111 (20.4%)
Iridio	432 (79.4%)
Rx convencional	1 (0.1%)

3.2.10.3 Dosis total.

La media de las dosis administradas, al sobredosificar el lecho tumoral, ha sido de **18,09 Gy**, la mediana 15 y la moda 15. El valor mínimo ha sido 10 Gy y el máximo 30 Gy. Con un rango de 20 Gy.

3.2.10.4 Dosis acumulada en el lecho tumoral.

La suma de la dosis que ha recibido la mama más la sobredosis al lecho tumoral nos da una dosis nominal acumulada al final del tratamiento. La media de estas dosis, ha sido de **63.97 Gy**, la mediana 61 Gy la moda

60 Gy .El valor mínimo ha sido 45 Gy y el máximo 77 Gy con un rango de 32 Gy.

Estaba previsto en el esquema terapéutico dar una dosis de radiación mayor sobre el lecho tumoral a aquellas pacientes que tuvieran algún factor de riesgo para la recaída local, considerando como tales la invasión de los márgenes de resección o la presencia de componente intraductal peritumoral. En la siguiente tabla se muestra que existe una asociación entre las dosis altas de radiación y la presencia de alguno de estos factores de riesgo.

FACTORES RIESGO LOCAL	DOSIS RT		TOTAL
	<=60 Gy	>60 Gy	
SIN	215	141	356
CON	17	181	198
TOTAL	232	322	554

Que en porcentajes corresponden a la siguiente tabla.

FACTORES RIESGO LOCAL	DOSIS RT		TOTAL
	<=60 Gy	>60 Gy	
SIN	38.8	25.5	64.3
CON	3.1	32.7	35.7
TOTAL	41.9	58.1	100.0

3.2.11 LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

Recibieron algún tipo de quimioterapia adyuvante 170 pacientes (30.6%). Este tratamiento se efectuó en nuestro hospital o en otros, en este último caso según el protocolo del hospital de origen. De entre las pacientes de la Ciudad Sanitaria de Bellvitge, 14 pacientes con tumores

radiológicamente mayores de 3 cm de diámetro, recibieron quimioterapia primaria, esto es, tres ciclos antes de la tumorectomía. En la siguiente tabla se muestra el tipo de quimioterapia recibida:

TIPO QUIMIO	CASOS
Sin Quimio	384 (69.3%)
CMF	143 (25.8%)
FAC	7 (1.2%)
Primaria	14 (2.5%)
Otros tipos	6 (1.0%)

CMF=Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluoracilo.
 FAC=Fluoracilo, Adriamicina, Ciclofosfamida.

3.2.11.1 Ciclos de quimioterapia.

La media del número de ciclos de quimioterapia, entre las pacientes que recibieron este tratamiento, fue de **6,25 ciclos**, la mediana de 6 y la moda de 6. El mínimo fue un ciclo y el máximo 12.

3.2.12 LA HORMONOTERAPIA ADYUVANTE.

Recibieron hormonoterapia de forma adyuvante 96 pacientes. Este tratamiento se efectuó en nuestro hospital o en otros, en este último caso según el protocolo del hospital de origen. En la siguiente tabla se muestra el tipo de hormonoterapia realizado:

TIPO DE HORMONOTERAPIA	CASOS
Sin hormonas	458 (82.6%)
Antiestrógenos	94 (16.9%)
Progestágenos	2 (0.3%)

3.2.13 RELACIÓN ENTRE LA AFECTACIÓN DE LA AXILA Y EL TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTEMICO.

He relacionado la afectación de los ganglios axilares con el tratamiento sistémico y observamos una relación muy significativa entre ambos datos. Ello me permite decir que a pesar de que los tratamientos adyuvantes han sido decididos en diversos servicios oncológicos se han indicado según la afectación axilar, como se demuestra en la tabla siguiente:

pN	TRAT. ADYUVANTE		TOTAL
	NO	SI	
PN0	279	81	360
PN1	10	174	184
PN2	0	1	1
PNX	5	4	9
TOTAL	294	260	554

Si estudiamos la relación entre la administración de quimioterapia, la administración de hormonoterapia y el estado menopáusico, se observa una asociación entre la quimioterapia y el estado premenopáusico y la hormonoterapia con el estado postmenopáusico. Así se muestra en la tabla siguiente:

MENOPAUS	TRAT HOR	QUIMIOTE		TOTAL
		NO QUIMIO	SI QUIMIO	
PREMENO	NO HORM	159	127	286
	SI HORMO	5	4	9
	TOTAL	164	131	295
POSTMENO	NO HORM	135	37	172
	SI HORMO	85	2	87
	TOTAL	220	39	259

Ello nos permite decir que el tratamiento hormonal se ha indicado preferentemente en las postmenopáusicas y el quimioterápico a las premenopáusicas.

3.3 -SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES

Siguiendo el Protocolo de tratamiento del Cáncer de Mama de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge las pacientes deben ser visitadas cada 3 meses los primeros tres años i cada 6 meses después.

En las visitas trimestrales debe practicarse una exploración física de las mamas y de los territorios linfáticos y una revisión de síntomas, con especial atención a los que se pueden atribuir a metástasis, y un examen físico general.

Se prevé practicar una mamografía anual bilateral, a partir de los 6 meses de haber finalizado la radioterapia.

Si en la revisión se aprecian alteraciones físicas o mamográficas en la mama, que no se puedan atribuir a la cirugía o a la radioterapia, se recomienda una biopsia a cielo abierto.

En la práctica algunas pacientes han sido seguidas por un solo médico, y otras por varios especialistas de forma alternativa, las pacientes referidas de otros hospitales han sido seguidas en ellos y se ha procurado que la menos una vez al año acudieran a revisión a nuestro Servicio momento en que se rellenaba la ficha de seguimiento de estas pacientes.

Para hacer esta revisión, en todas las pacientes de las que no teníamos datos en las fichas de seguimiento en el año 1992 se ha procedido primero a solicitar las historias generales del hospital, con cuyos datos se han completado las fichas. Cuando no hemos hallado datos en la historia clínica general, los hemos buscado en historias clínicas particulares de algunos Servicios de la Ciudad Sanitaria o los hemos solicitado a los Hospitales que nos remiten las pacientes para su irradiación. Finalmente cuando después de esta búsqueda no se han conseguido datos del año 1992 se ha contactado telefónicamente con la paciente. Han quedado tres pacientes que no se han conseguido datos de

seguimiento en el año 1992 por lo que se han considerado perdidas de seguimiento vivas y libres de enfermedad en la fecha de la última visita. También se ha contactado telefónicamente con las pacientes que tenían un seguimiento inferior al año para conseguir un seguimiento mínimo de 12 meses.

3.4 -ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA.

El intervalo de seguimiento se ha calculado desde la fecha en que se realiza el primer tratamiento, normalmente la cirugía, hasta la fecha de la última visita o la defunción.

El seguimiento medio de la Serie es de 28 meses con una mediana de 26 meses y una moda de 12 meses. El seguimiento mínimo es de 12 meses y el seguimiento máximo es de 100 meses.

La probabilidad de supervivencia se ha calculado según el método de Kaplan y Meyer ⁽⁶⁸⁾ y la comparación entre las curvas de supervivencia se ha realizado con los test de: Generalized Savage (Mantel-Cox), Tarone-Ware, Generalized Wilcoxon (Breslow), Generalized Wilcoxon (Peto-Prentice).

3.4.1 SUPERVIVENCIA DE LA SERIE.

Del grupo de 554 pacientes, durante este tiempo de seguimiento han fallecido 9 pacientes. La primera defunción se produjo a los 18 meses del tratamiento, y la última a los 41 meses. La probabilidad de supervivencia a los 4 años ha sido de 0.96 con un intervalo de confianza del 95% de 0.94 a 0.98 y 62 pacientes expuestos a riesgo. La probabilidad se mantiene a los 5 años pero solo con 23 pacientes expuestas a riesgo.

TABLA RESUMEN			
TOTAL	MUERTAS	VIVAS	SUPERV. 4 AÑOS.
554	9	545	0.96 +-0.02

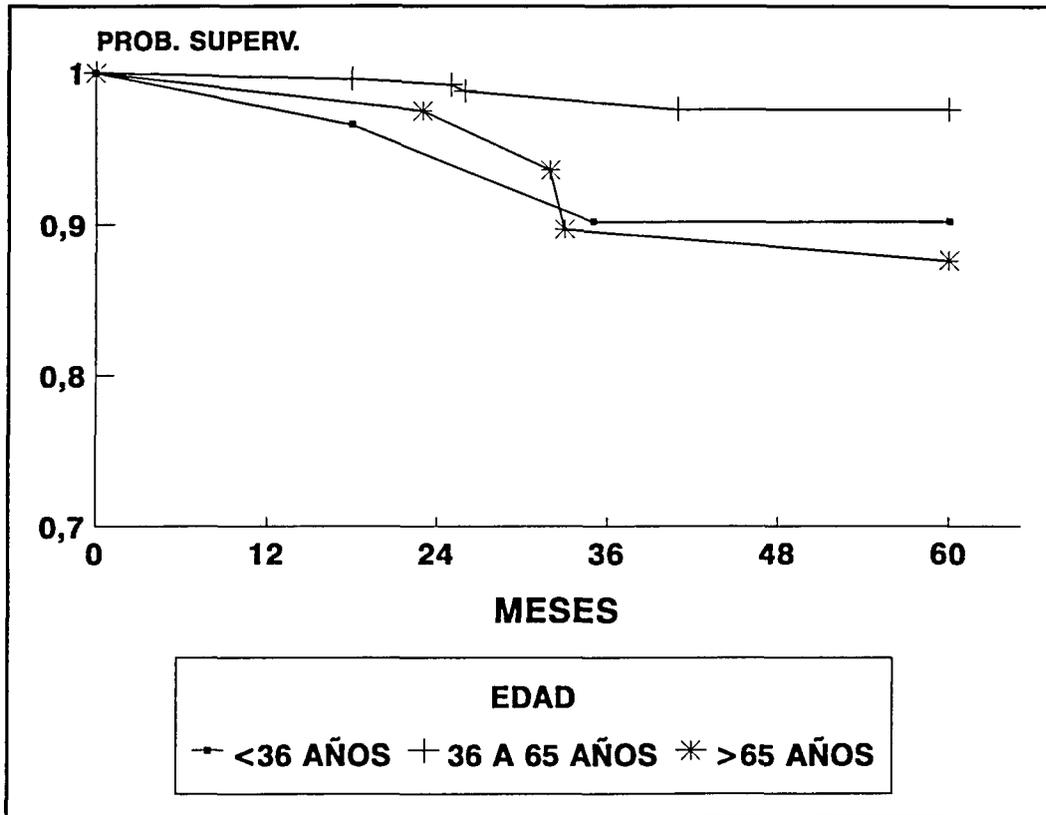


FIGURA 3.7 -Supervivencia según la edad.

joven, 30 o 32 años con el resto del grupo y al comparar la población de más de 65 años contra el resto del grupo. En las curvas de probabilidad de supervivencia que se adjuntan se muestra la serie dividida en tres grupos cortados a los 35 años y a los 65 años, se observa una probabilidad de supervivencia de 0.97 para el grupo intermedio, de 0.90 para las menores de 36 años y de 0.89 para las mayores de 65 años.

A continuación se muestra la curva de probabilidad de supervivencia global:

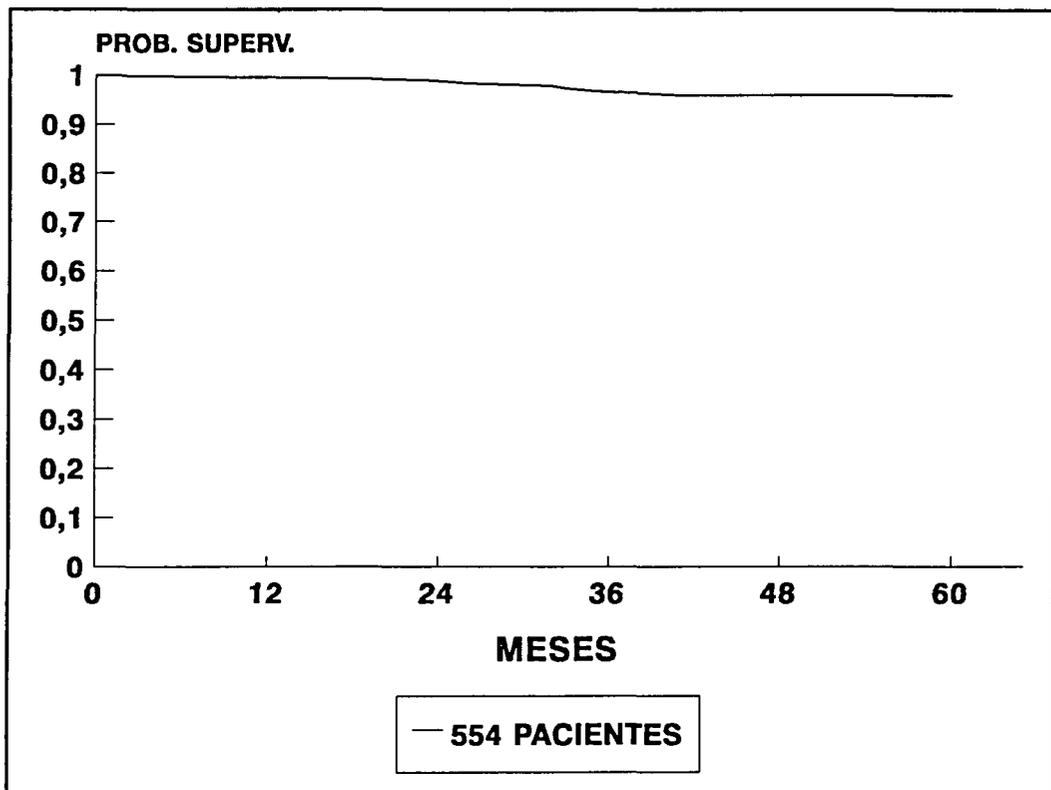


FIGURA 3.6 -Supervivencia global.

3.4.2 ANÁLISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA SUPERVIVENCIA.

3.4.2.1 Supervivencia según la edad.

Al estudiar la influencia de la edad en la supervivencia he efectuado diversos puntos de corte en la serie según la edad he hallado diferencias estadísticamente significativas al comparar la población más

TABLA RESUMEN

EDAD	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
<36	45	2	43	0.90
>35, <66	436	4	432	0.97
>65	73	3	70	0.89
	----	----	----	
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0322
TARONE-WARE	0.0365
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0522
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0321

3.4.2.2 Supervivencia según el estado hormonal.

No he hallado ninguna diferencia entre las premenopáusicas y las postmenopáusicas.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
PREMENO	295	5	290	0.95
POSTMENO	259	4	255	0.96
	----	----	----	
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.9789
TARONE-WARE	0.9426
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.8607
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.9796

3.4.2.3 Supervivencia según el "T".

No hay diferencia estadísticamente significativa que dependa del T clínico.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
T0	15	0	15	1.00
T1	301	4	297	0.96
T2	201	4	197	0.96
T3	5	0	5	1.00
TX	32	1	31	0.88
	----	----	----	
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.8496
TARONE-WARE	0.8214
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.7825
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.8489

3.4.2.4 Supervivencia según el "N".

TABLA RESUMEN

	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
N0	531	7	524	0.96
N1	23	2	21	0.84
	----	----	----	
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0045
TARONE-WARE	0.0008
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0002
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0041

La supervivencia para los N0 ,0.96, frente a la de los N1 o N2 clínico ,0.84, es significativa.

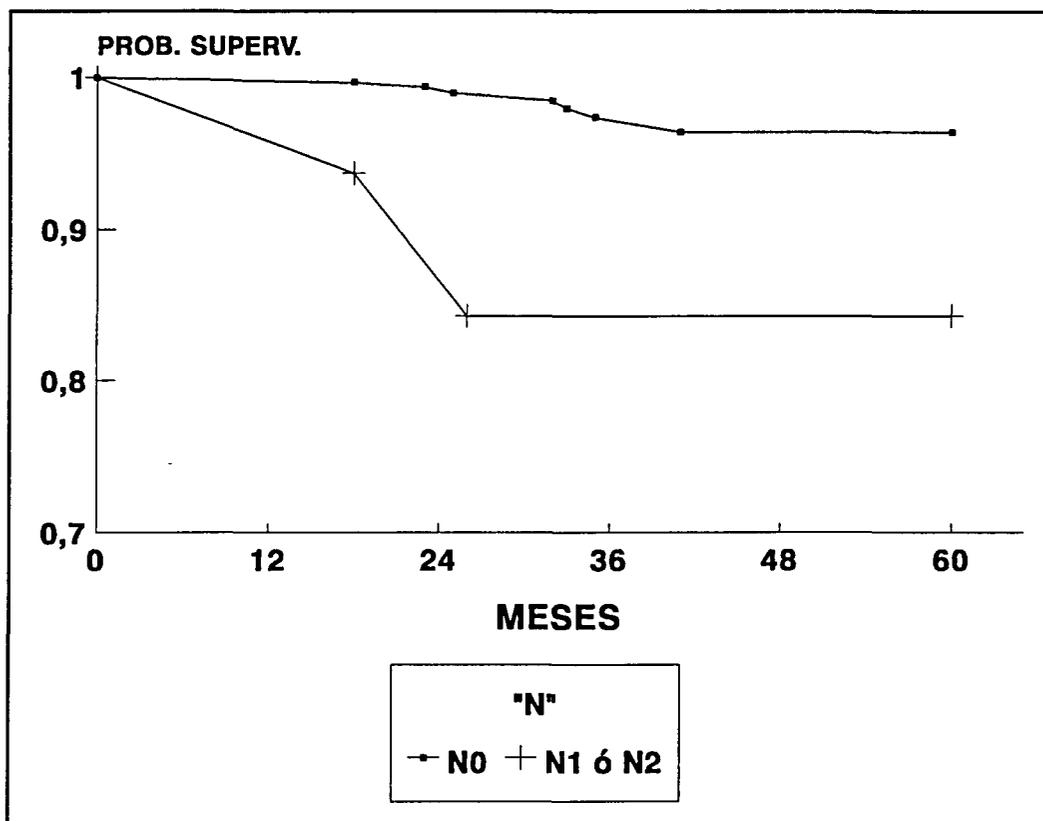


FIGURA 3.8 -Supervivencia según el "N".

3.4.2.5 Supervivencia según el tipo anatomopatológico.

No he hallado diferencia entre las pacientes que padecen un carcinoma ductal infiltrante, con una probabilidad de supervivencia de 0.95 a los 4 años, y las pacientes del grupo lobulillar o medular o tubular etc, con una probabilidad de supervivencia de 1.

TABLA RESUMEN				PROBABILIDAD
	TOTAL	MUERTO	VIVO	SUPERV. 4 AÑOS
DUC INFI	509	9	500	0.95
LOB INFI	23	0	23	1.00
MED COLO	22	0	22	1.00
	----	----	----	
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS		P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)		0.5791
TARONE-WARE		0.5953
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)		0.6284
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)		0.5794

3.4.2.6 Supervivencia según los receptores hormonales.

No se ha hallado diferencias estadísticamente significativas entre que los receptores de estrógenos del tumor sean positivos o negativos. Ni entre que los receptores de progestágenos del tumor sean positivos o negativos.

TABLA RESUMEN				PROBABILIDAD
RECEPTORES	TOTAL	MUERTO	VIVO	SUPERV. 4 AÑOS
ESTROGEN.				
POSITIVO	157	4	153	0.93
NEGATIVO	29	0	29	1.00
	----	----	----	
TOTAL	186	4	182	
FALTA ESTE DATO		368		

TEST ESTADÍSTICOS		P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)		0.4060
TARONE-WARE		0.4101
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)		0.4227
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)		0.4060

TABLA RESUMEN

RECEPTORES				PROBABILIDAD
PROGES.	TOTAL	MUERTO	VIVO	SUPERV. 4 AÑOS
POSITIVO	131	1	130	0.98
NEGATIVO	36	0	36	1.00
	----	----	----	
TOTAL	167	1	166	
FALTA ESTE DATO		387		

TEST ESTADISTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.5987
TARONE-WARE	0.5987
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.5987
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.5987

3.4.2.7 Supervivencia según el diámetro máximo del tumor en el estudio anatomopatológico.

He dividido la serie en dos grupos, cortándola en un punto, según el diámetro máximo del tumor en el estudio anatomopatológico. Después de estudiar diversos puntos de corte he encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que padecen tumores hasta 2 cm de diámetro, probabilidad de supervivencia a los 4 años 0.96, y los tumores de más de 2 cm de diámetro, probabilidad de supervivencia de 0.93 a los 4 años.

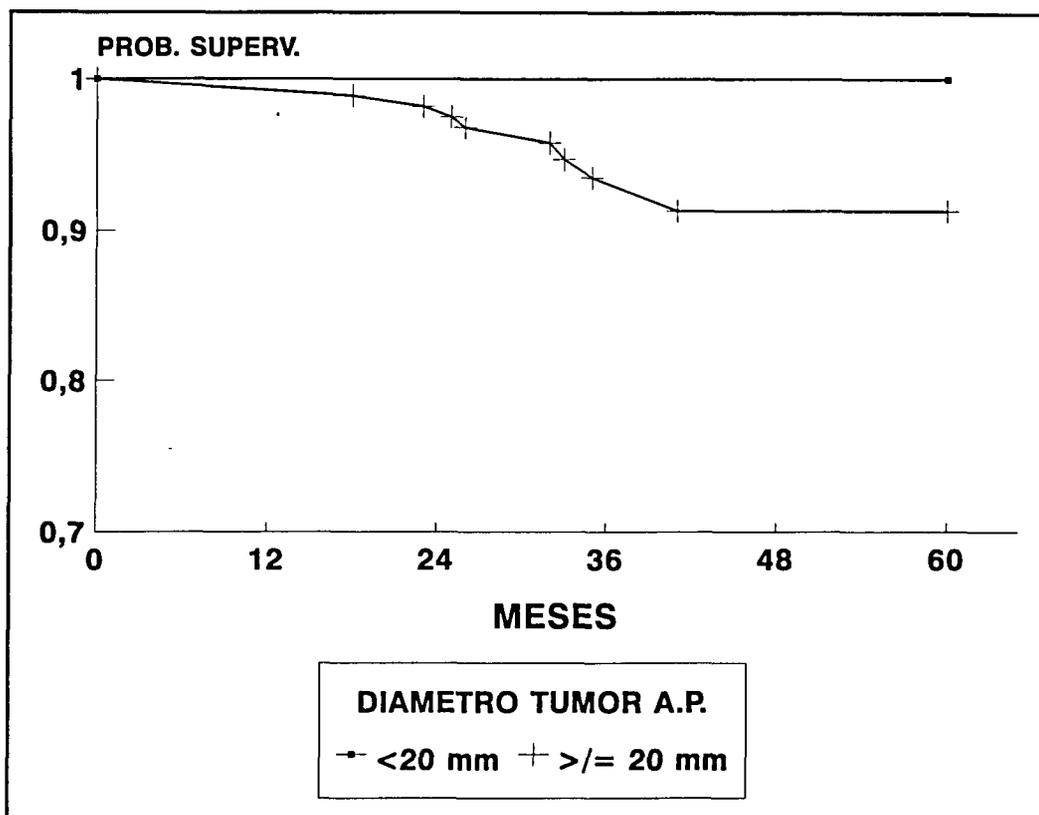


FIGURA 3.9 -Supervivencia según el diámetro del tumor.

TABLA RESUMEN				
DIÁMETRO TUMORAL	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
=<20	315	3	312	0.96
>20	198	6	192	0.93
TOTAL	513	9	504	
FALTA ESTE DATO		41		

TEST ESTADÍSTICOS		P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)		0.0849
TARONE-WARE		0.0523
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)		0.0400
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)		0.0825

La significación estadística aumenta al efectuar el corte a los 19 mm, en que la probabilidad de supervivencia es de 1 para los tumores menores o iguales a 19 mm.

3.5.2.8 Supervivencia según la invasión de los límites de resección del tumor:

No hallo diferencia, en la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 4 años entre que el tumor tenga el límite de resección invadido, 1.00, o no, 0.95.

TABLA RESUMEN				PROBABILIDAD
BORDE	TOTAL	MUERTO	VIVO	SUPERV. 4 AÑOS
INVADID	41	0	41	1.00
LIBRE	510	9	501	0.95
	----	----	----	
TOTAL	551	9	542	
FALTA ESTE DATO		3		

TEST ESTADÍSTICOS		P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)		0.3488
TARONE-WARE		0.3582
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)		0.3801
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)		0.3489

3.4.2.9 Supervivencia según la presencia de componente intraductal peritumoral.

La probabilidad de supervivencia según exista componente intraductal peritumoral, 0.98, o no, 0.95, no es diferente.

TABLA RESUMEN

COMPONENTE	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPRV. 4 AÑOS
INTRDUC.				
CON	169	1	168	0.98
SIN	385	8	377	0.95
	----	----	----	
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.3597
TARONE-WARE	0.3765
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.3911
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.3601

3.4.2.10 Supervivencia según el "pT".

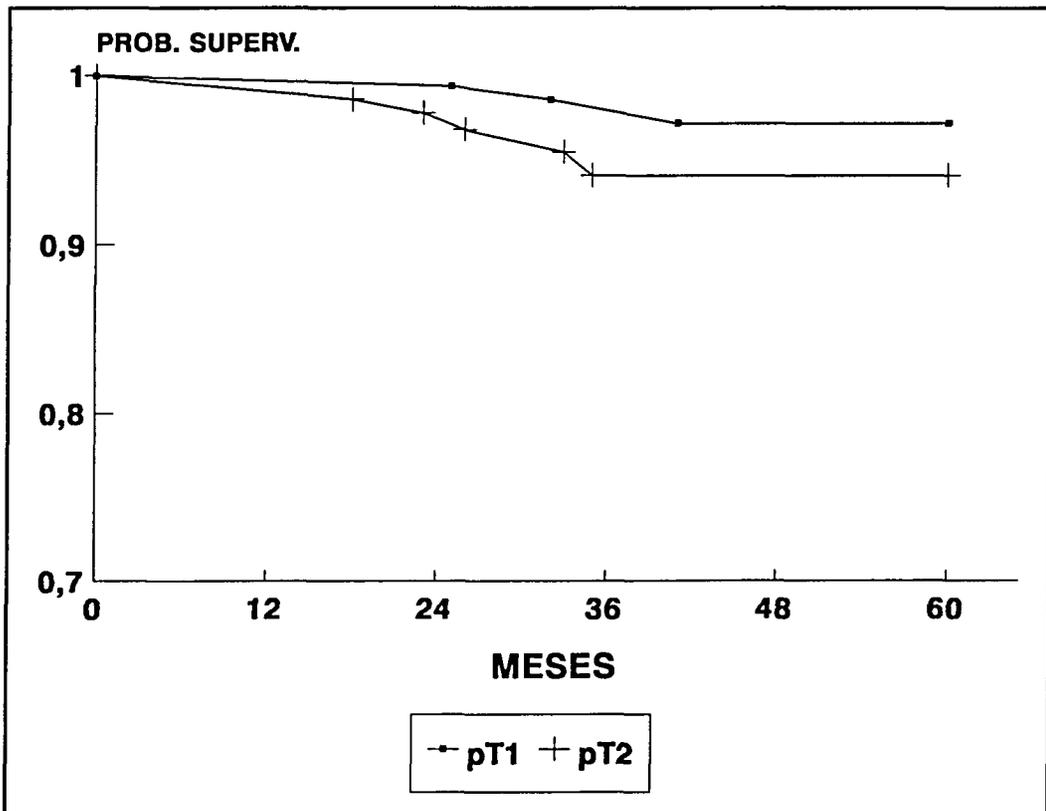


FIGURA 3.10 -Probabilidad de Supervivencia según el "pT".

Se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre el pT1, probabilidad de supervivencia a los 4 años de 0.97, y el pT2, probabilidad de supervivencia a los 4 años de 0.94.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
PT1	338	3	335	0.97
PT2	206	6	200	0.94
	----	----	----	
TOTAL	544	9	535	
FALTA ESTE DATO		10		

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0692
TARONE-WARE	0.0433
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0334
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0675

3.4.2.11 Supervivencia según el número de ganglios invadidos.

Después de efectuar diversos cortes según el número de ganglios invadidos he hallado una diferencia estadísticamente significativa máxima entre tener hasta 1 ganglio invadido, probabilidad de supervivencia 0.99, o más de 1 ganglio invadido, probabilidad de supervivencia de 0.90.

TABLA RESUMEN

N GANGLI INVADID.	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
<=1	430	2	428	0.99
>1	110	5	105	0.90
	----	----	----	
TOTAL	540	7	533	
FALTA ESTE DATO		14		

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0013
TARONE-WARE	0.0020
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0037
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0013

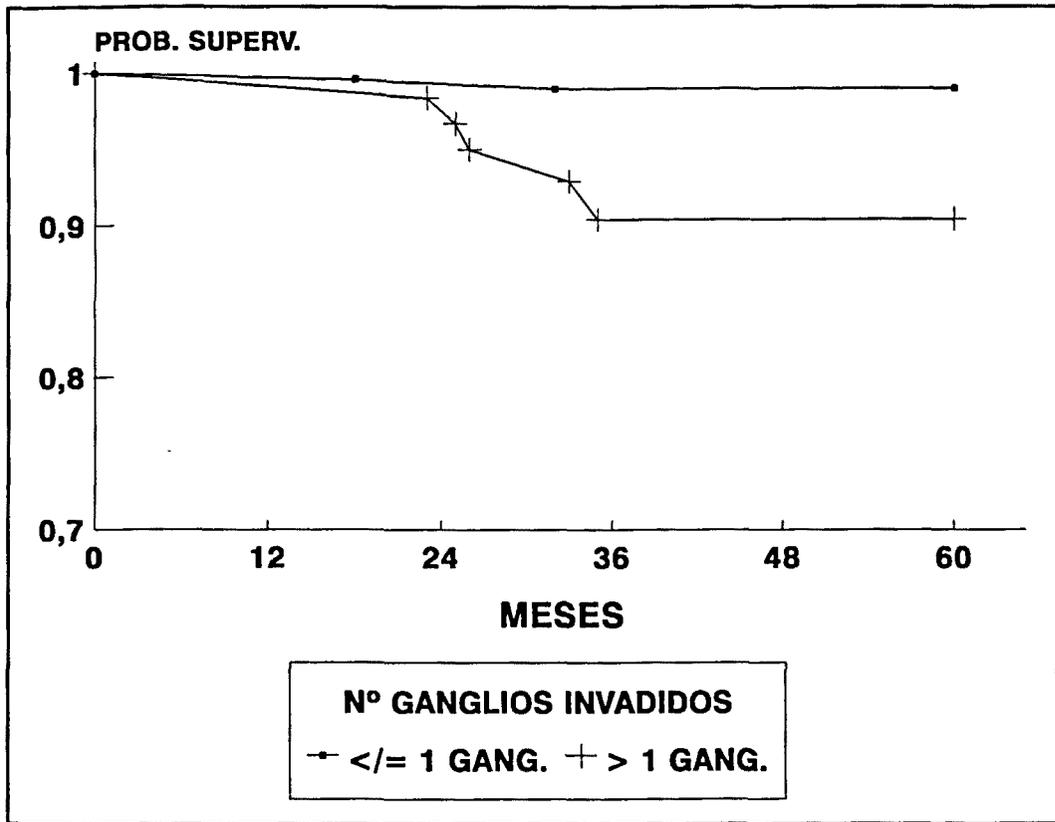


FIGURA 3.11 -Supervivencia según el número de ganglios invadidos.

3.4.2.12 Supervivencia según la ruptura de la cápsula ganglionar.

La diferencia entre la probabilidad de supervivencia de 0.93 que tienen las pacientes con ruptura de la cápsula ganglionar con la de 0.96 de las que no tienen este factor de riesgo, no es estadísticamente significativa.

TABLA RESUMEN

RUPTURA CÁPSULA	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
CON	39	1	38	0.93
SIN	512	8	504	0.96
TOTAL	551	9	542	
FALTA ESTE DATO		3		

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.4688
TARONE-WARE	0.4569
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.4796
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.4682

3.4.2.13 Supervivencia según el "pN".

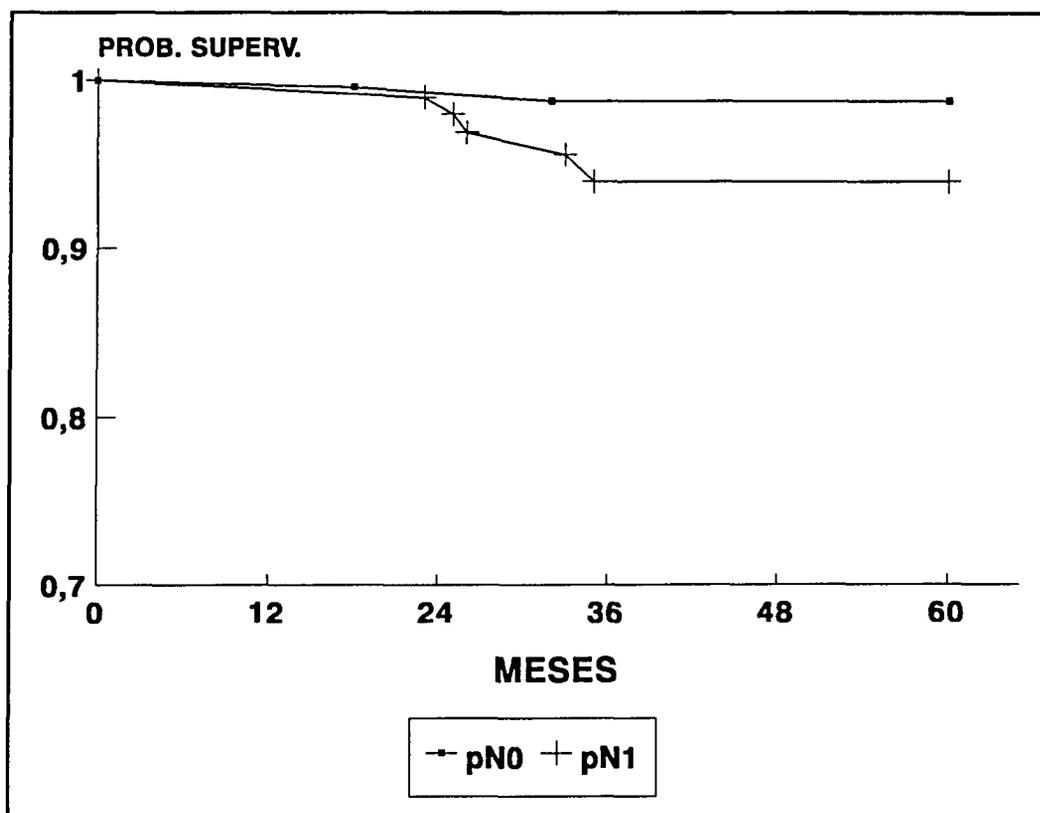


FIGURA 3.12 -Supervivencia según el "pN".

La supervivencia según el pN alcanza la significación estadística con una probabilidad de supervivencia a los 4 años de 0.988 para los pN0 y de 0.940 para los pN1.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
PNO	360	2	358	0.98
PN1	184	5	179	0.94
	----	----	----	
TOTAL	544	7	537	
FALTA ESTE DATO		10		

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0449
TARONE-WARE	0.0570
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0795
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0455

3.4.2.14 Supervivencia según la dosis acumulada de radioterapia en el lecho tumoral.

No se observa una diferencia estadísticamente significativa por este factor.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
<=60 Gy	232	1	231	0.99
>60 Gy	322	8	314	0.93
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0622
TARONE-WARE	0.0707
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0838
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0625

3.4.2.15 Supervivencia según el tratamiento adyuvante.

No se ha hallado diferencia en la probabilidad de supervivencia entre las pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante y las que no. Tampoco entre las que han recibido hormonoterapia y las que no.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV. 4 AÑOS
NO QUIMIO	384	6	378	0.96
SI QUIMIO	170	3	167	0.96
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.7775
TARONE-WARE	0.7030
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.6507
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.7742

TABLA RESUMEN

	TOTAL	MUERTO	VIVO	PROBABILIDAD SUPERV.4 AÑOS
NO HORM	458	7	451	0.96
SI HORMO	96	2	94	0.98
	----	----	----	
TOTAL	554	9	545	

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.4843
TARONE-WARE	0.4203
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.4053
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.4788

ANÁLISIS UNIVARIADO DE LA SUPERVIVENCIA

VARIABLE	GRUPO	NUM. PACIE.	NUM. DEF.	PRO. SUPERV. 4 AÑOS	"P"
GLOBAL	GLOBAL	554	9	0.96	---
EDAD	<=35	45	2	0.90	0.03
	>35 <66	436	4	0.97	
	>65	73	3	0.89	
ESTADO HORMONAL	PREMENO	295	5	0.95	0.86
	POSTMENO	259	4	0.96	
"T"	T0	15	0	1.00	0.78
	T1	301	4	0.96	
	T2	201	4	0.96	
	T3	5	0	1.00	
	Tx	32	1	0.88	
"N"	NO	531	7	0.96	0.0002
	N1	23	2	0.84	
ANATOMIA PATOLOGICA	DUC. INF.	509	9	0.95	0.57
	LOB. INF.	23	0	1.00	
	OTROS	22	0	1.00	
RECEPTORES ESTROGENOS	POSIT.	157	4	0.93	0.40
	NEGATIVOS	29	0	1.00	
RECEPTORES PROGESTAG.	POSITIVOS	131	1	0.98	0.59
	NEGATIVOS	36	0	1.00	
DIÁMETRO TUMOR A.P.	<=19mm	250	0	1.00	0.003
	>19mm	263	9	0.91	
LIMITES RESECCIÓN	INVADIDOS	41	0	1.00	0.34
	LIBRES	510	9	0.95	
COMPONENTE INTRADUCTAL	CON	169	1	0.98	0.34
	SIN	385	8	0.95	
"pT"	pT1	338	3	0.97	0.03
	pT2	206	6	0.94	
N. GANGLIOS INVADIDOS	<=1	430	2	0.99	0.001
	>1	110	5	0.90	
RUPTURA DE CAPSULA	CON	39	1	0.93	0.45
	SIN	512	8	0.96	
"pN"	pN0	360	2	0.98	0.04
	pN1	184	5	0.94	
DOSIS RADIOTERA.	<=60 Gy	232	1	0.99	0.06
	>60 Gy	322	8	0.93	
QUIMITER. ADYUVANTE	NO	384	6	0.99	0.65
	SI	170	3	0.96	
HORMONOTE. ADYUVANTE	NO	458	7	0.96	0.40
	SI	96	2	0.98	

"P": Se muestra el valor de P más pequeño entre los cuatro test efectuados.

3.4.2.14 Conclusión del análisis univariado de la supervivencia.

En el análisis univariado para determinar la influencia de los diferentes factores en la supervivencia, la edad (punto de corte en 35 y 65 años), el "N" clínico, el diámetro máximo del tumor en el estudio anatomopatológico (punto de corte en 19 mm), el pT, el número de ganglios invadidos (punto de corte en 1 ganglio) y el "pN" han mostrado diferencias en la probabilidad de supervivencia. Dado el buen pronóstico de la serie, el seguimiento corto y las pocas defunciones, 9, no me parece que se puedan sacar más conclusiones de este análisis.

3.4.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA SUPERVIVENCIA.

He estudiado los diferentes factores de riesgo que en el análisis univariado han mostrado la posibilidad de influir en la supervivencia utilizando el Modelo de Cox de regresión proporcional del riesgo ⁽⁶⁹⁾.

Las covariables introducidas en el modelo han sido: el "N" clínico, el diámetro máximo del tumor en el estudio anatomopatológico (punto de corte en 19 mm), el pT, el número de ganglios invadidos (punto de corte en 1 ganglio) y el "pN". Se ha estratificado la serie por la edad de las pacientes (punto de corte en 35 y 65 años).

El resultado de este análisis multivariado ha mostrado que únicamente la invasión de los ganglios de la axila mantiene la significación estadística al correlacionarlas con las otras variables. Esto se muestra tanto en el "pN" con una p de 0.01 y un Riesgo Relativo de 6.67, como con el número de ganglios invadidos (punto de corte en 1 ganglio) con una p de 0.003 y un Riesgo Relativo ajustado de 10.85.

Todas las demás covariables han perdido su significación al relacionarlas con la afectación de la axila.

TABLA RESUMEN

		RR	RRA	IC 95%	P
N	N0	1	-		
	N1	1.43	-		
DIAM. TUMOR.	<=19mm	1	-		
	>19 mm	3.18	-		
GANGLIOS INVADIDOS	<=1	1	1		0.003
	>1	9.11	10.85	2.08 a 56.48	

 RR: Riesgo relativo. RRA: Riesgo relativo ajustado.
 IC: Intervalo de confianza.

3.5 ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (S.L.E.)

Para este estudio se ha utilizado como intervalo libre de enfermedad, el tiempo desde el primer tratamiento hasta la última visita, para las pacientes libres de enfermedad, y el tiempo desde el primer tratamiento hasta la primera recaída, para las pacientes en recaída. He considerado recaída, el primer suceso detectado que suponga una reaparición de su enfermedad neoplásica en cualquier localización.

Se han detectado 45 recaídas, 28 de ellas son recaídas a distancia por metástasis hematógona, 4 son recaídas ganglionares, 6 corresponden a segundos tumores en la mama contralateral, 3 son recaídas en la mama homolateral en otro cuadrante que el tumor primario y 4 recaen en el lecho de la tumorectomía. En dos casos de recaída a distancia apareció simultáneamente una recaída local en la mama y en un caso una recaída ganglionar se acompañó de una recaída local.

3.5.1 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LA SERIE.

Del grupo de 554 pacientes, durante este tiempo de seguimiento han recaído 45 pacientes. La primera recaída se produjo a los 4 meses del tratamiento, y la última a los 51 meses. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años ha sido de 0.86 con un intervalo de confianza del 95 % entre 0.82 y 0.90 y 62 pacientes expuestas a riesgo. La probabilidad desciende a 0.84 a los 5 años, con un intervalo de confianza del 95% entre 0.79 y 0.89, pero solo con 23 pacientes expuestas a riesgo.

TABLA RESUMEN			
TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S. L. E.
554	45	509	4 AÑOS.
			0.86

A continuación se muestra la curva de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad global:

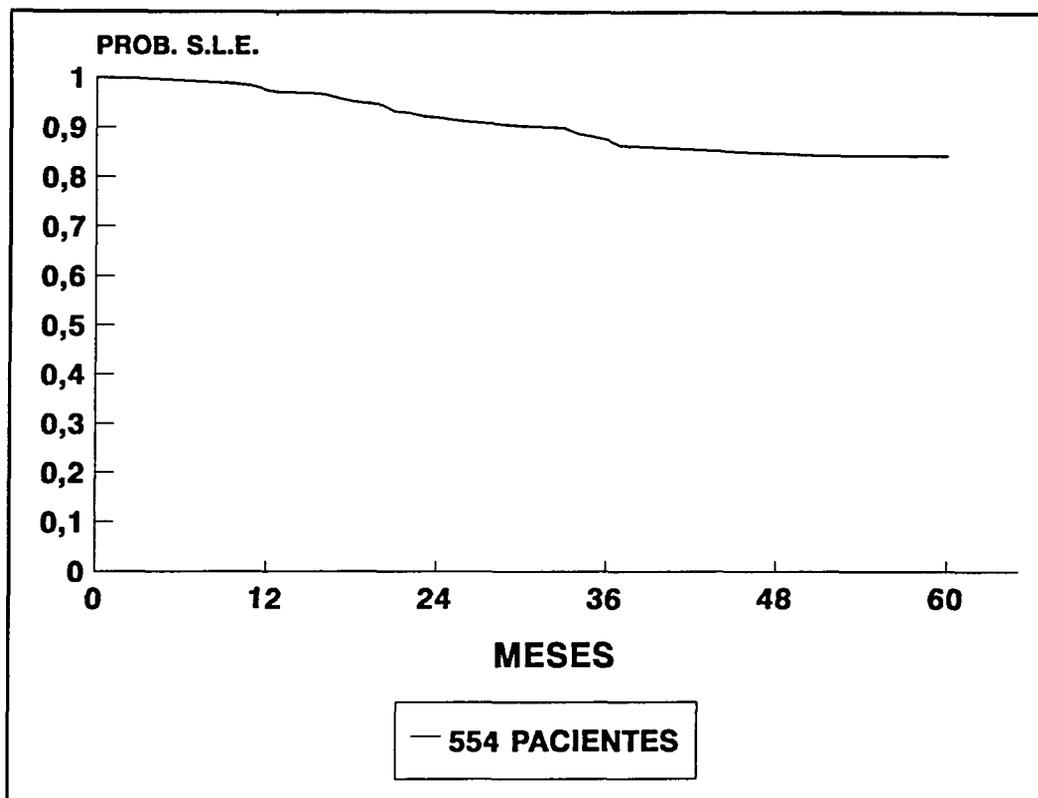


FIGURA 3.13 -Supervivencia libre de enfermedad.

3.5.2 ANÁLISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

3.5.2.1 Supervivencia libre de enfermedad según la edad:

Al estudiar la influencia de la edad en la supervivencia libre de enfermedad he efectuado diversos puntos de corte en la serie según la edad he hallado diferencias estadísticamente significativas al comparar la población de hasta 30 años, con una supervivencia libre de

enfermedad a los 4 años de 0.75, con la de más de 30 años, con una supervivencia libre de enfermedad a los 4 años de 0.86. No he hallado diferencias significativas en otros puntos de corte.

TABLA RESUMEN

EDAD	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
<=30	17	3	14	0.75
>30	537	42	495	0.86
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.1017
TARONE-WARE	0.0576
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0430
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0909

3.5.2.2 Supervivencia libre de enfermedad según el estado hormonal:

No he hallado ninguna diferencia entre las premenopáusicas y las postmenopáusicas.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
PREMENO	295	26	269	0.85
POSTMENO	259	19	240	0.87
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.5429
TARONE-WARE	0.4393
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.3920
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.5266

3.5.2.3 Supervivencia libre de enfermedad según el "T":

No hay diferencia estadísticamente significativa que dependa del T clínico.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
T0	15	0	15	1.00
T1	301	20	281	0.90
T2	201	19	182	0.82
T3	5	1	4	0.50
TX	32	5	27	0.69
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0844
TARONE-WARE	0.2120
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.3583
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.1072

3.5.2.4 Supervivencia libre de enfermedad según el "N":

La afectación clínica de la axila se muestra estadísticamente significativa ante el riesgo de recaída, con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años de 0.87 para los N0, y de 0.52 para los N1.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
N0	531	39	492	0.87
N1	19	5	14	0.52
N2	4	1	3	0.75
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0012
TARONE-WARE	0.0105
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0210
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0018

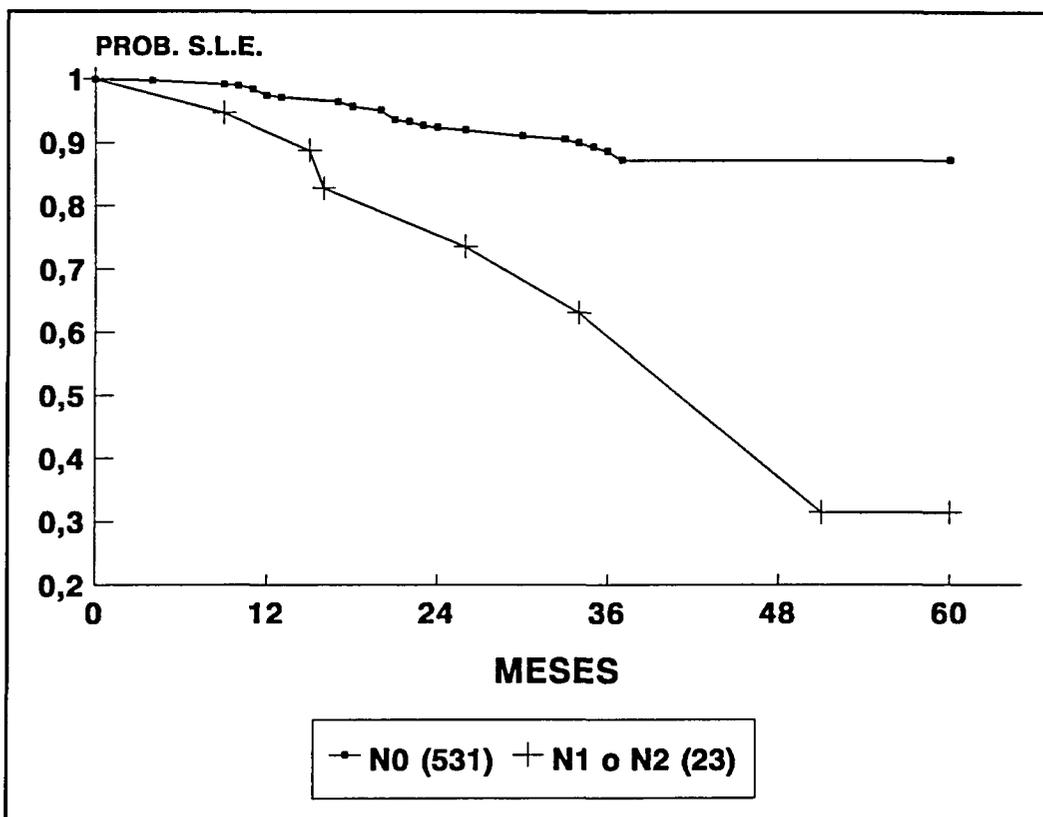


FIGURA 3.14 -Supervivencia libre de enfermedad según el "N".

3.5.2.5 Supervivencia libre de enfermedad según el tipo anatomopatológico:

No he hallado diferencia entre las pacientes que padecen un carcinoma ductal infiltrante, con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de 0.85 a los 4 años, y las pacientes del grupo lobulillar, 0.89, o los del grupo medular o tubular etc, con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de 1.

TABLA RESUMEN				
	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
DUC INFI	509	43	466	0.85
LOB INFI	23	2	21	0.89
MED COLO	22	0	22	1.00
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

		P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)		0.3042
TARONE-WARE		0.3273
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)		0.3438
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)		0.3080

3.5.2.6 Supervivencia libre de enfermedad según los receptores hormonales:

No se ha hallado diferencias estadísticamente significativas entre que los receptores de estrógenos del tumor sean positivos o negativos. ni entre que los receptores de progestágenos del tumor sean positivos o negativos.

TABLA RESUMEN

RECEPTORES				S.L.E.
ESTROGEN.	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	4 AÑOS
POSITIVO	157	14	143	0.82
NEGATIVO	29	3	26	0.86
	----	----	----	
TOTAL	186	17	169	
FALTA ESTE DATO		368		

TEST ESTADÍSTICOS

		P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)		0.9663
TARONE-WARE		0.8529
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)		0.8079
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)		0.9816

TABLA RESUMEN

RECEPTORES				S.L.E.
PROGESTA.	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	4 AÑOS
POSITIVO	131	9	122	0.87
NEGATIVO	36	4	32	0.82
	----	----	----	
TOTAL	167	13	154	
FALTA ESTE DATO		387		

TEST ESTADÍSTICOS

		P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)		0.5462
TARONE-WARE		0.8606
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)		0.9947
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)		0.6154

3.5.2.7 Supervivencia libre de enfermedad según el diámetro máximo del tumor en el estudio anatómo- patológico:

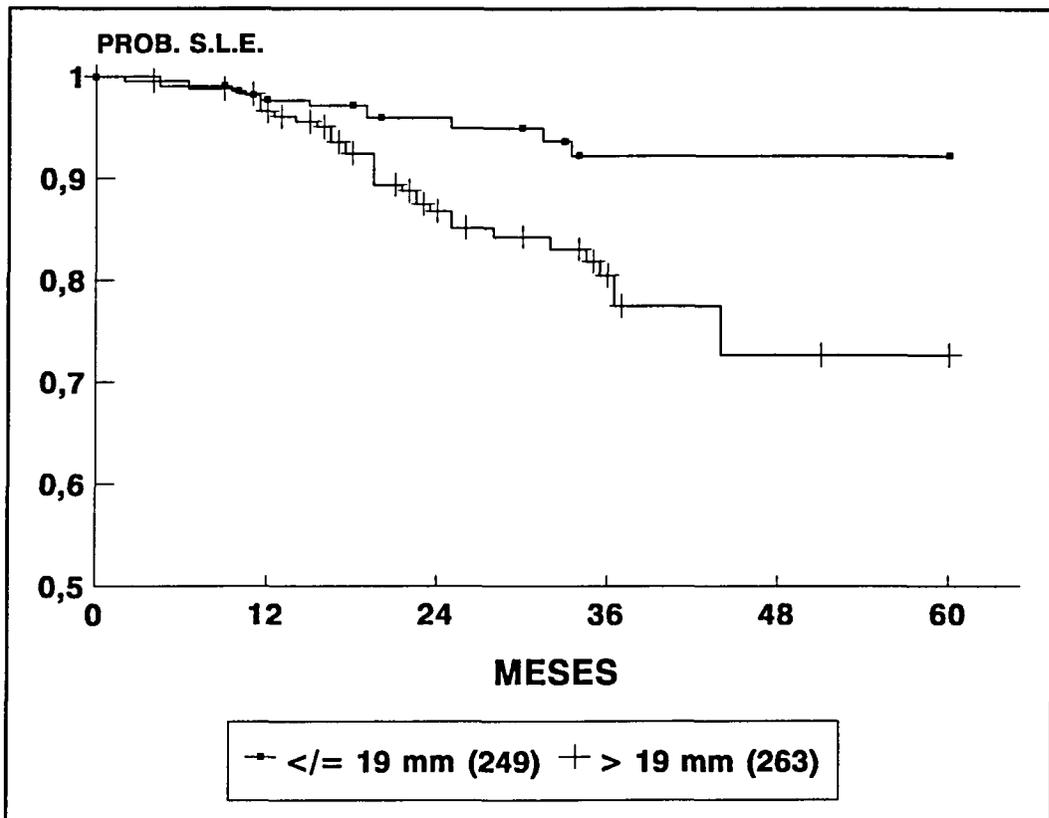


FIGURA 3.15 -Supervivencia libre de enfermedad según el diámetro del tumor.

He dividido la serie en dos grupos, cortándola en un punto, según el diámetro máximo del tumor en el estudio anatomopatológico. Después de estudiar diversos puntos de corte he encontrado una diferencia estadísticamente significativa en casi todos los puntos de corte efectuados, de forma que los tumores de mayor diámetro tienen un pronóstico peor. En el cuadro resumen siguiente se muestra la diferencia entre los pacientes que padecen tumores hasta 19 mm de diámetro, probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años 0.92, y los tumores de más de 19 mm de diámetro, probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de 0.77 a los 4 años.

TABLA RESUMEN				
TAMAÑO TUMORAL	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
=<19	249	11	239	0.92
>19	263	34	229	0.77
	----	----	----	
TOTAL	512	45	468	
FALTA ESTE DATO		42		

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0006
TARONE-WARE	0.0015
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0035
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0008

3.5.2.8 Supervivencia libre de enfermedad según la invasión de los límites de resección del tumor:

No hallo diferencia, en la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 4 años entre que el tumor tenga el límite de resección invadido, 0.83, o no, 0.86.

TABLA RESUMEN				
LIMITE RESECCION	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
INVADID	41	4	37	0.83
LIBRE	510	41	469	0.86
	----	----	----	
TOTAL	551	45	506	
FALTA ESTE DATO		3		

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.8279
TARONE-WARE	0.8709
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.9016
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.8345

3.5.2.9 Supervivencia libre de enfermedad según la presencia de componente intraductal peritumoral:

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según exista componente intraductal peritumoral, 0.90, o no, 0.85, no es diferente.

TABLA RESUMEN				
COMPONENTE	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
INTRDUC.				
CON	169	8	161	0.90
SIN	385	37	348	0.85
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.1851
TARONE-WARE	0.2033
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.2369
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.1904

3.5.2.10 Supervivencia libre de enfermedad según el "pT":

Se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre el pT1, probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años de 0.91, y el pT2, probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años de 0.78.

TABLA RESUMEN				
	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
PT1	338	18	320	0.91
PT2	206	26	180	0.78
	----	----	----	
TOTAL	544	44	500	
FALTA ESTE DATO		10		

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0024
TARONE-WARE	0.0077
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0181
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0030

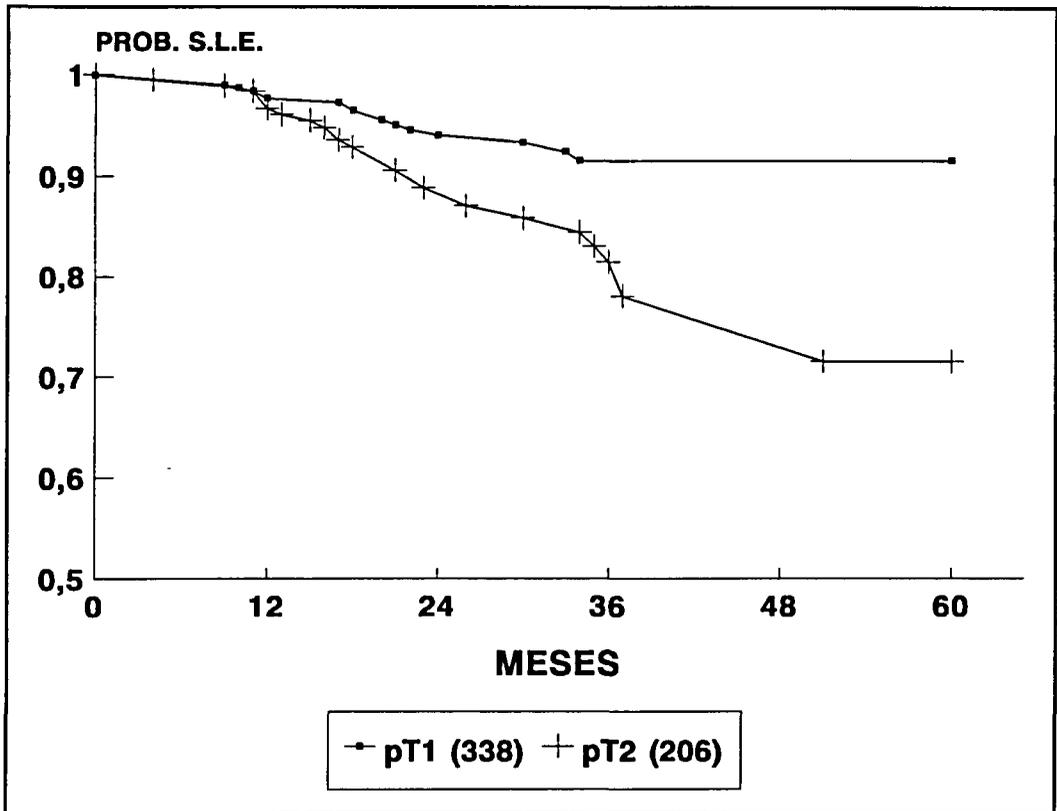


FIGURA 3.16 -Supervivencia libre de enfermedad según el "pT".

3.5.2.11 Supervivencia libre de enfermedad según el número de ganglios invadidos:

He hallado una diferencia estadísticamente significativa entre no tener ningún ganglio invadido, probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años de 0.92, y tener uno o más ganglios invadidos , probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de 0.75.

		TABLA RESUMEN		S.L.E.
GANGLIOS INVADIDOS	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	4 AÑOS
0	360	19	341	0.92
>0	180	24	156	0.75
TOTAL	540	43	497	
FALTA ESTE DATO		14		

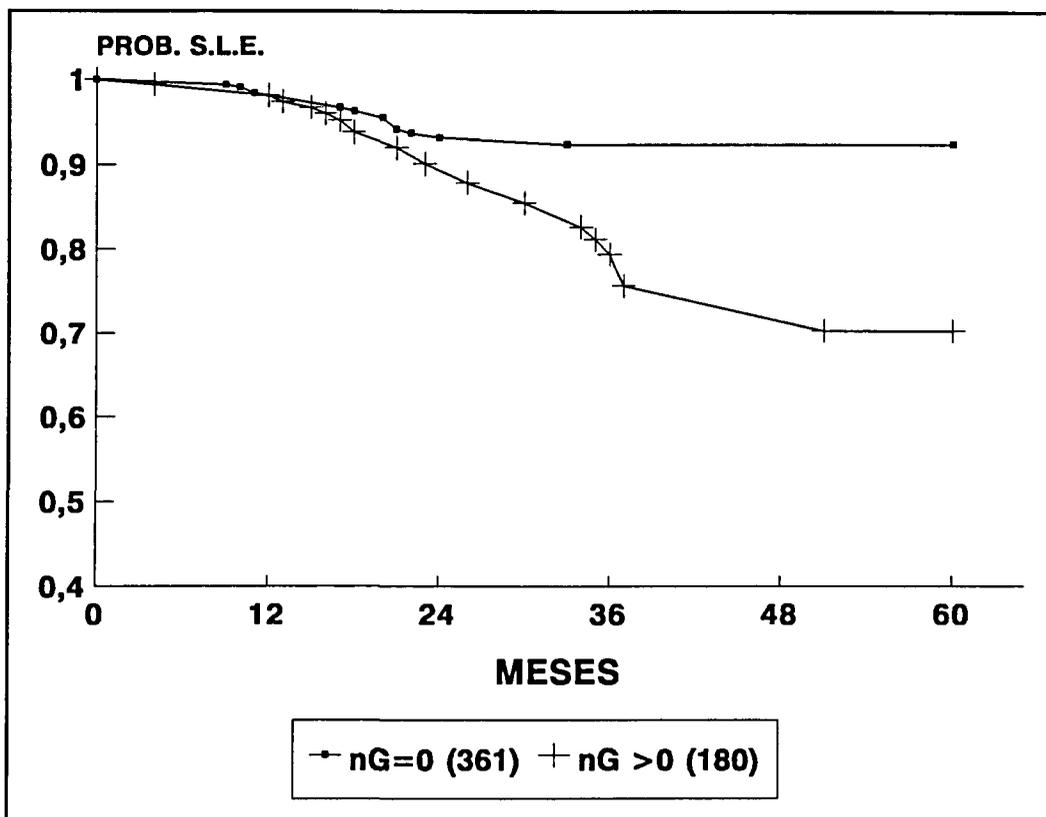


FIGURA 3.17 -Supervivencia libre de enfermedad según el número de ganglios

TEST ESTADÍSTICOS

	P
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0020
TARONE-WARE	0.0137
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0497
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0029

La diferencia es máxima entre tener hasta 1 ganglio invadido, probabilidad de supervivencia libre de enfermedad 0.90, o más de 1 ganglio invadido, probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de 0.72.

TABLA RESUMEN

GANGLIOS INVADIDOS	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
1	429	24	405	0.91
>1	111	19	92	0.72
TOTAL	540	43	497	
FALTA ESTE DATO		14		

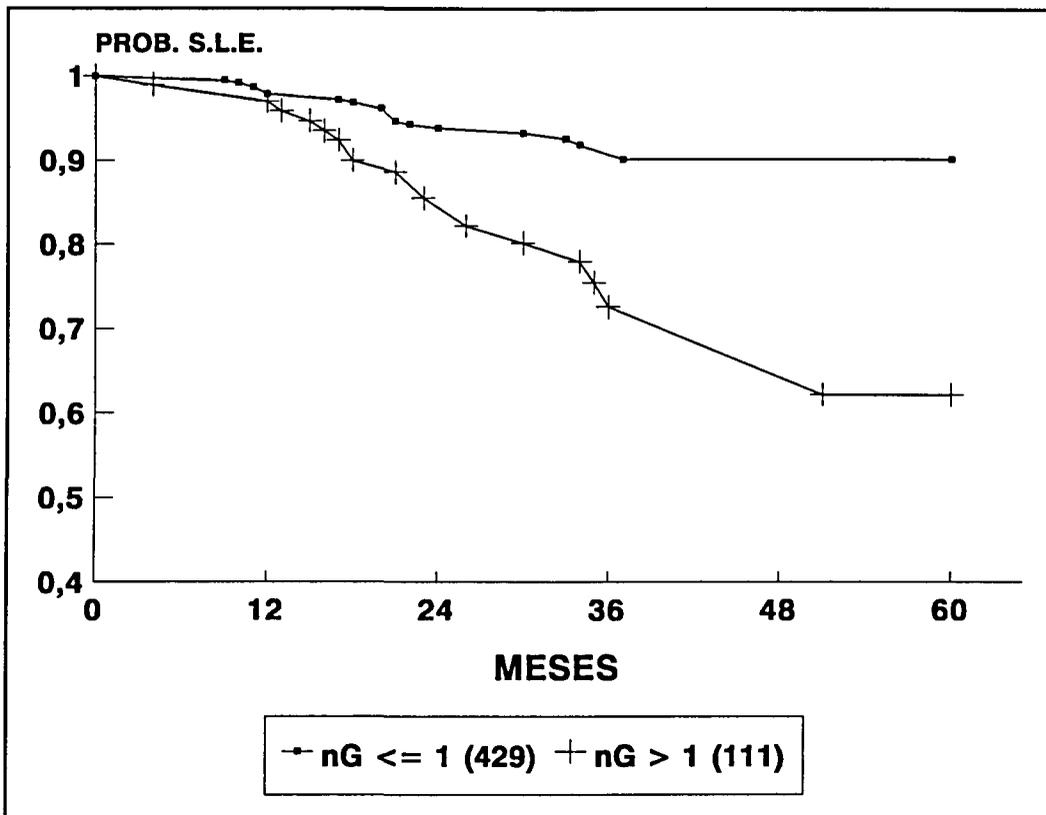


FIGURA 3.18 -Supervivencia libre de enfermedad, según el número de ganglios afectados.

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0001
TARONE-WARE	0.0003
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0010
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0001

3.5.2.12 Supervivencia libre de enfermedad según la ruptura de la cápsula ganglionar:

La diferencia entre la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de 0.69 que tienen las pacientes con ruptura de la cápsula ganglionar con la de 0.87 de las que no tienen este factor de riesgo, no es estadísticamente significativa.

TABLA RESUMEN

RUPTURA CÁPSULA	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
CON	39	5	34	0.69
SIN	511	39	472	0.87
	----	----	----	
TOTAL	550	44	506	
FALTA ESTE DATO		4		

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.1210
TARONE-WARE	0.1954
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.2631
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.1317

3.5.2.13 Supervivencia libre de enfermedad según el "pN":

La supervivencia libre de enfermedad según el pN alcanza la significación estadística con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años de 0.92 para los pN0 y de 0.75 para los pN1.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
PN0	360	19	335	0.92
PN1	184	24	166	0.75
PN2	1	0	1	1.00
PNX	9	2	7	0.77
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.0025
TARONE-WARE	0.0171
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.0602
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.0037

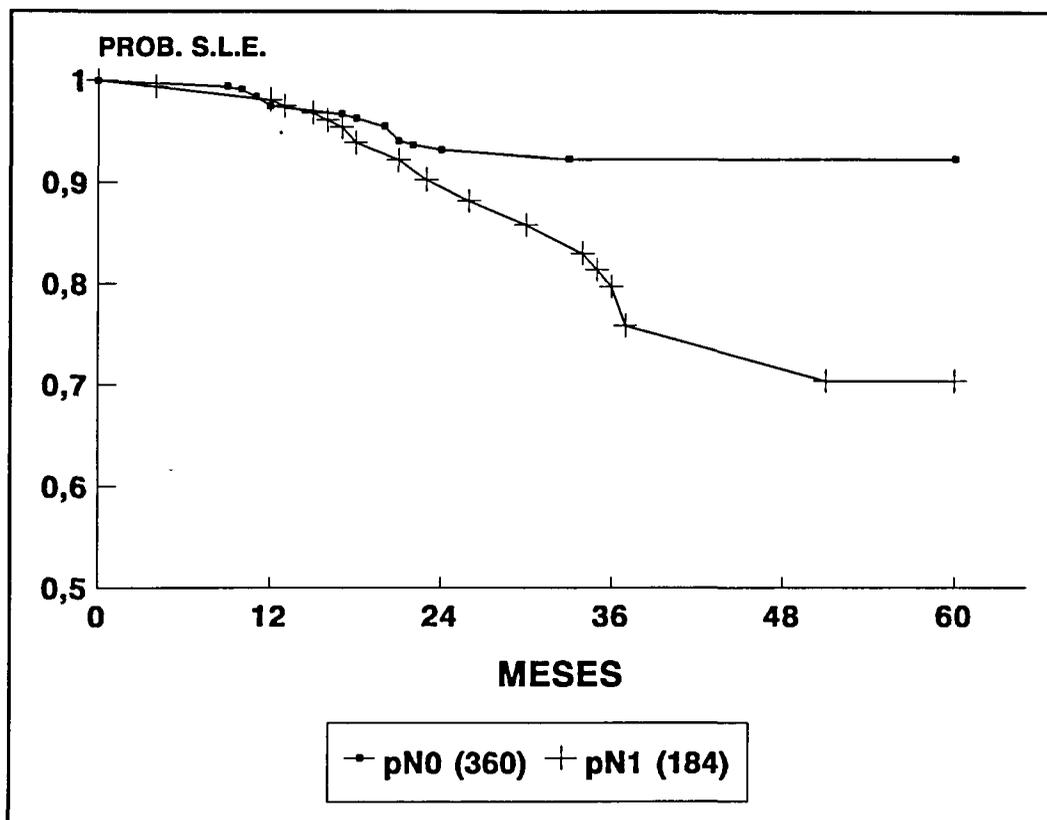


FIGURA 3.19 -Supervivencia libre de enfermedad según el "pN".

3.5.2.14 Supervivencia libre de enfermedad según la dosis acumulada de radioterapia en el lecho tumoral:

No se observa una diferencia estadísticamente significativa por este factor.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S. L. E. 4 AÑOS
<=60 Gy	232	17	215	0.87
>60 Gy	322	28	294	0.85
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

TEST ESTADÍSTICO	P-VALOR
GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	0.3846
TARONE-WARE	0.4328
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.4814
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.3896

3.5.2.15 Supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento adyuvante:

No se ha hallado diferencia en la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante y las que no. Tampoco entre las que han recibido hormonoterapia y las que no.

TABLA RESUMEN

	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
NO QUIMIO	384	27	357	0.90
SI QUIMIO	170	18	152	0.76
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	P-VALOR
TARONE-WARE	0.1241
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.3739
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.7156
	0.1602

TABLA RESUMEN

	TOTAL	RECAÍDA	LIB. ENF.	S.L.E. 4 AÑOS
NOHORM	458	39	419	0.86
SIHORMO	96	6	90	0.88
	----	----	----	
TOTAL	554	45	509	

TEST ESTADÍSTICOS

GENERALIZED SAVAGE (MANTEL-COX)	P-VALOR
TARONE-WARE	0.7080
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)	0.7706
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)	0.8320
	0.7224

3.5.2.16 Conclusión del análisis univariado de la supervivencia libre de enfermedad.

En el análisis univariado para determinar la influencia de los diferentes factores en la supervivencia libre de enfermedad solo el "N" clínico, el diámetro máximo del tumor en el estudio anatomopatológico (punto de corte en 19 mm), el pT, la edad (punto de corte en 30 años), el número de ganglios invadidos (punto de corte en 1 ganglio) y el pN han mostrado diferencias en la probabilidad de supervivencia. Esto puede resumirse en que la presencia de ganglios axilares en la exploración clínica es un factor de mal pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad y que en el estudio anatomopatológico la invasión ganglionar y el diámetro tumoral grande se asocian a un empeoramiento de la supervivencia libre de enfermedad. Por otra parte la edad también parece influir aunque el escaso número de pacientes con menos de 31 años resta validez a este dato.

ANÁLISIS UNIVARIADO DE LA
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

VARIABLE	GRUPO	NUM. PACIE.	NUM. REC.	PRO. SLE. 4 AÑOS	"p"
GLOBAL	GLOBAL	554	45	0.86	---
EDAD	<=35	45	2	0.90	0.03
	>35 <66	436	4	0.97	
	>65	73	3	0.89	
ESTADO HORMONAL	PREMENO	295	26	0.85	0.39
	POSTMENO	259	19	0.87	
"T"	T0	15	0	1.00	0.08
	T1	301	20	0.90	
	T2	201	19	0.82	
	T3	5	1	0.50	
	Tx	32	5	0.69	
"N"	N0	531	39	0.87	0.001
	N1	19	5	0.52	
ANATOMIA PATOLÓGICA	DUC. INF.	509	43	0.85	0.30
	LOB. INF.	23	2	0.89	
	OTROS	22	0	1.00	
RECEPTORES ESTROGENOS	POSIT.	157	14	0.82	0.80
	NEGATIVOS	29	3	0.86	
RECEPTORES PROGESTAG.	POSITIVOS	131	9	0.87	0.54
	NEGATIVOS	36	4	0.82	
DIÁMETRO TUMOR A.P.	<=19mm	249	11	0.92	0.0006
	>19mm	263	34	0.77	
LIMITES RESECCIÓN	INVADIDOS	41	4	0.83	0.82
	LIBRES	510	41	0.86	
COMPONENTE INTRADUCTAL	CON	169	8	0.90	0.18
	SIN	385	37	0.85	
"pT"	pT1	338	18	0.91	0.002
	pT2	206	26	0.78	
N. GANGLIOS INVADIDOS	<=1	430	24	0.91	0.0001
	>1	110	19	0.72	
RUPTURA DE CÁPSULA	CON	39	5	0.69	0.12
	SIN	512	39	0.87	
"pN"	pN0	360	19	0.92	0.002
	pN1	184	24	0.75	
DOSIS RADIOTERA.	<=60 Gy	232	17	0.87	0.38
	>60 Gy	322	28	0.85	
QUIMITER. ADJUVANTE	NO	384	27	0.90	0.12
	SI	170	18	0.76	
HORMONOTE. ADJUVANTE	NO	458	39	0.86	0.70
	SI	96	6	0.88	

"P": Se muestra el valor de P más pequeño entre los cuatro test efectuados.

3.5.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

He estudiado los diferentes factores de riesgo que en el análisis univariado han mostrado la posibilidad de influir en la supervivencia utilizando el Modelo de Cox de regresión proporcional del riesgo ⁽⁶⁹⁾.

Las covariables introducidas en el modelo han sido: La edad, la "N" de la clasificación clínica "TNM" agrupados en N0 y N1 o más, el diámetro máximo del tumor en el estudio anatomopatológico, el "pT", el número de ganglios invadidos, y el "pN" agrupado en pN0 contra pN1 o más.

El resultado de este análisis multivariado ha mostrado que la edad, la "N", el pT, y el número de ganglios invadidos pierden potencia como factores pronósticos independientes, únicamente el diámetro tumoral y el "pN" mantienen la significación estadística como factores pronósticos si bien con un riesgo relativo bajo.

TABLA RESUMEN

		RR	RRA	IC 95%	P
T	T1	1	-		
	T2	1.76	-		
N	N0	1	-		
	N1	4.17	-		
DIAM. TUMOR.	<=19mm	1	1		0.07
	>19 mm	3.07	1.9	0.9 a 3.99	
GANGLIOS INVADIDOS	<=1	1	1		0.000
	>1	3.15	2.92	1.50 a 5.67	

RR: Riesgo relativo. RRA: Riesgo relativo ajustado.
IC: Intervalo de confianza.

3.6 ESTUDIO DE LAS PACIENTES EN RECAÍDA

He estudiado a las pacientes que recaen. En el cuadro siguiente se muestra la localización de las recaídas. En él, no se muestran tres recaídas locales que están englobadas, dos en el grupo de metástasis hematógenas y otra en las recaídas ganglionares, por haberse detectado estas simultáneamente a la recaída local y considerarse que el tratamiento y el pronóstico se relacionaban con ella.

LOCALIZACIÓN DE LAS RECAÍDAS	CASOS
No recaen	509
Metástasis hematógenas	28
Metástasis ganglionares	4
Mama contralateral	6
Mama homolateral	3
Lecho de la tumorectomía	4

Las cuarenta y cinco pacientes que han recaído han sido tratadas con el método que el equipo médico multidisciplinario ha considerado más adecuado a cada caso.

3.6.1 SUPERVIVENCIA POST RECAÍDA

He estudiado la supervivencia de las pacientes en recaída. Como inicio del intervalo de supervivencia he considerado la fecha de la recaída y como final la fecha de la última visita para las pacientes vivas y la fecha de defunción para las pacientes que han fallecido.

La probabilidad de supervivencia a los 24 meses de la recaída es de 0.67, con un intervalo de confianza del 95% entre 0.46 y 0.88, según

se muestra en el cuadro siguiente y en la curva de supervivencia correspondiente.

TABLA RESUMEN

TOTAL	MUERTO	VIVO	P. SUPERV. 24 MESES
45	9	36	0.67 +-0.21

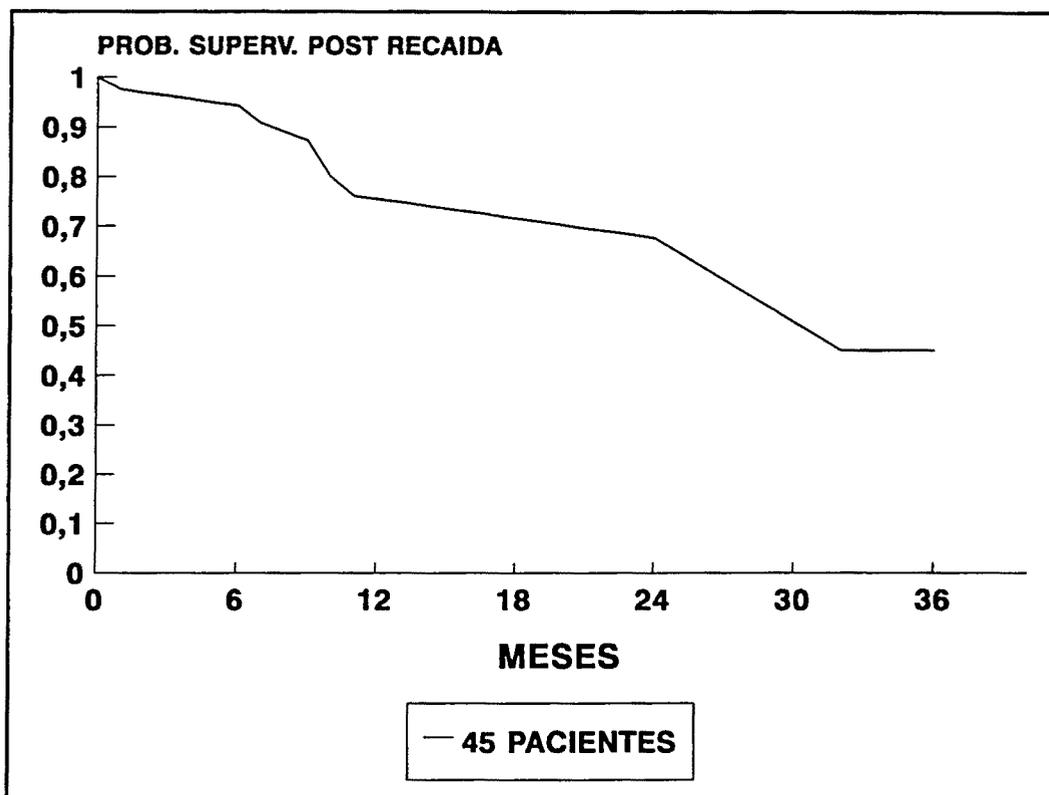


FIGURA 3.20 -Probabilidad de supervivencia post recaída, calculada desde el momento de la recaída.

He relacionado la supervivencia con algunos factores del momento del primer tratamiento y se observa alguna significación estadística en edad, el diámetro tumoral y en la invasión ganglionar pero el factor pronóstico más importante es, lógicamente, la localización de la recaída, así se aprecia que las defunciones ocurren exclusivamente en el grupo de las metástasis hematógenas.

ANÁLISIS UNIVARIADO DE LA
SUPERVIVENCIA POST RECAÍDA

VARIABLE	GRUPO	NUM. PACIE.	EXI TUS	PRO.SUP 24 MES.	"p"
GLOBAL	GLOBAL	45	9	0.67	---
EDAD	<=40	5	2	0.40	0.03
	>40 <60	30	3	0.89	
	>60	10	4	0.36	
ESTADO HORMONAL	PREMENO	21	5	0.65	0.71
	POSTMENO	24	4	0.71	
"T"	T1	20	4	0.80	0.47
	T2	19	4	0.54	
	T3	1	0	1	
"N"	N0	39	7	0.71	0.25
	N1	6	2	0.50 *	
ANATOMIA PATOLOGICA	DUC. INF.	43	9	0.63	0.24
	LOB. INF.	2	0	1.00	
RECEPTORES ESTROGENOS	POSIT.	14	4	0.48	0.54
	NEGATIVOS	3	0	1	
	INDETER.	28	5	0.77	
RECEPTORES PROGESTAG.	POSITIVOS	9	1	0.88	0.42
	NEGATIVOS	4	0	1	
	INDETER.	32	8	0.58	
DIAMETRO TUMOR A. P.	<=19mm	11	0	1	0.09
	>19mm	34	9	0.59	
LIMITES RESECCIÓN	INVADIDOS	4	0	1	0.30
	LIBRES	41	9	0.64	
COMPONENTE INTRADUCTAL	CON	8	1	0.80	0.52
	SIN	37	8	0.65	
"pT"	pT1	18	3	0.84	0.22
	pT2	26	6	0.50	
N. GANGLIOS INVADIDOS	<=1	24	2	0.87	0.057
	>1	19	5	0.42	
RUPTURA DE CAPSULA	CON	5	1	0.66	0.86
	SIN	39	7	0.65	
"pN"	pN0	19	2	0.86	0.18
	pN1	24	5	0.52	
LOCALIZ. RECAIDA	HEMATOG.	28	9	0.45	0.008
	LOCOREG.	17	0	1	

"P": Se muestra el valor de P más pequeño entre los cuatro test efectuados.

* A los 12 meses.

Ello se evidencia en el cuadro siguiente y en su curva de supervivencia que enfrenta las metástasis hematógenas contra las demás localizaciones de recaída.

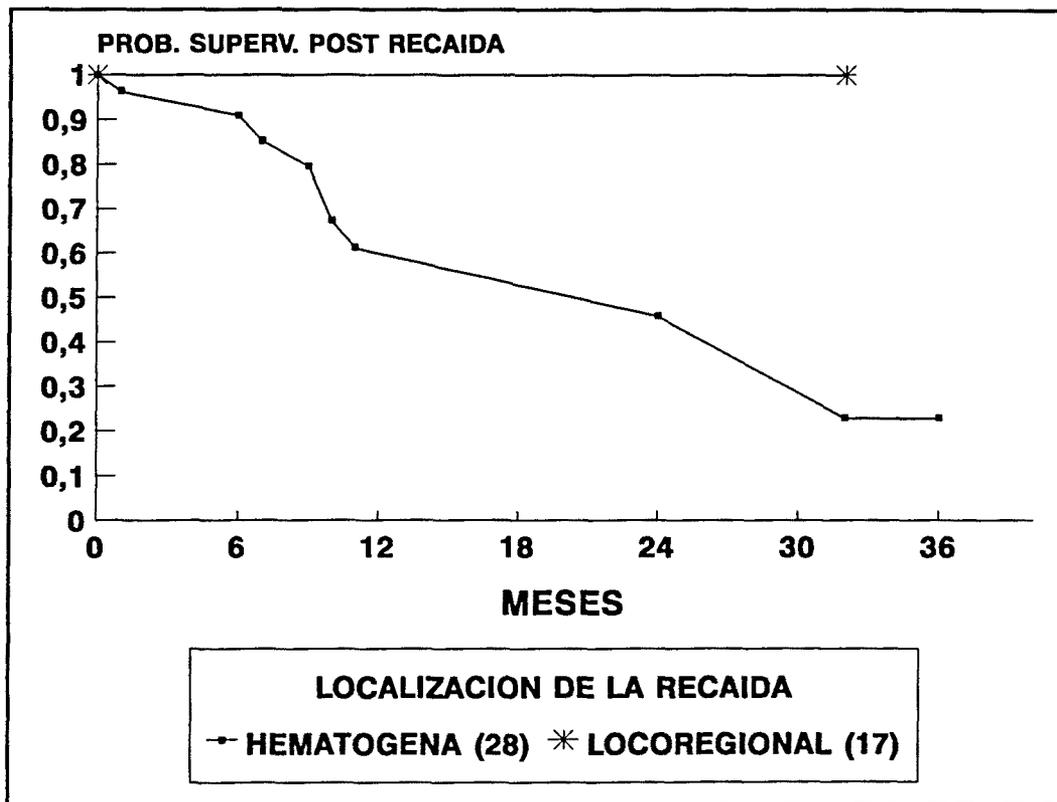


FIGURA 3.21 -Probabilidad de supervivencia post recaída según la localización de la recaída.

	TOTAL	MUERTOS	VIVOS	P. SUPERV. 24 MESES.
METÁSTASIS HEMATOGENAS	28	9	19	0.45 +-0.29
OTRAS RECAIDAS	17	0	17	1.00
TOTAL	45	9	36	

	P	GENERALIZED	SAVAGE
(MANTEL-COX)	0.0083		
TARONE-WARE		0.0118	
GENERALIZED WILCOXON (BRESLOW)		0.0196	
GENERALIZED WILCOXON (PETO-PRENTICE)		0.0094	

En el cuadro anterior se observa que la probabilidad de supervivencia para el grupo de metástasis hematógenas es de 0.45, con un intervalo de confianza del 95% entre 0.16 y 0.74, a los 24 meses y de 1 para las otras recaídas.