TESIS DOCTORAL.

"CINETICA DE CRECIMIENTO Y CUADROS DE RECIDIVA EN CANCER DE MAMA HUMANO.INFLUENCIA DE LA IRRADIACION".

PEDRO CARLOS LARA JIMENEZ.

D. JOSE LUIS GARCIA PUCHE , PROFESOR TITULAR DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA , CERTIFICA QUE:

D. PEDRO CARLOS LARA JIMENEZ , LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGIA , ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de su TESIS DOCTORAL titulada :

"CINETICA DE CRECIMIENTO Y CUADROS DE RECIDIVA EN CANCER DE MAMA HUMANO.INFLUENCIA DE LA IRRADIACION". , que habiendo finalizado con todo aprovechamiento , y revisada para que pueda ser sometida a examen por el tribunal que en su dia se designe para el juicio del presente trabajo.

Granada 1 de Diciembre de 1988.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 19 87 a 19 89 Folio 39 Número 78

Reunido en el dia de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Pedro Carlos Sara Jiménez, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente habia elegido: "Cinética de crecimiento y proliferación del cancer de mama. Implicaciones terapéuticas".

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto "cum laude"

Granada 22 de Diciembre de 19 88

EL PRESIDENTE,

Fdo.:

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: J.M. Ruiz de Almodóvar

EL VOCAL,

Fdo.: [illegible]

EL VOCAL,

Fdo.: J. NEGUERUELA

EL VOCAL,

Fdo.: Ramón Rodríguez Fdz

FIRMA DEL GRADUANDO,

AGRADECIMIENTOS

A DON VICENTE PEDRAZA MURIEL ,mi maestro , quien con su gran capacidad cientifica y humana , despertó en mi la inquietud investigadora , que ha alentado durante los años de trabajo que han dado como fruto esta TESIS DOCTORAL , sin cuya inestimable dirección y ayuda no podria haberse realizado.

A D. JOSE LUIS GARCIA PUCHE , sin cuyas notables cualidades humanas y docentes , valiosos elementos para el trabajo cientifico , que ha compartido generosamente , no hubiera podido superar los momentos de desfallecimiento que comportan los largos años de investigación.

A JAVIER LARA JIMENEZ , quien con su ayuda en mis primeros trabajos hizo posible que esta TESIS DOCTORAL se haya realizado.

A todo el personal medico y asistencial del Departamento de Radiologia y Medicina Fisica de la Facultad de medicina de Granada y del Servicio de Radioterapia y Oncologia en particular , por el enorme apoyo prestado durante el periodo de realización de este trabajo.

a mi familia

a mis maestros

INDICE

1. INTRODUCCION 1

1.1. IRRADIACION POSTOPERATORIA . ANTECEDENTES HISTORICOS Y BASES DOCTRINALES. 2

1.2. MASTECTOMIA RADICAL " VS " MASTECTOMIA SIMPLE ± IRRADIACION POSTOPERATORIA. 6

1.3. CONTROVERSIAS ACTUALES ACERCA DEL USO DE LA IRRADIACION POSTOPERATORIA. 8

1.4. IRRADIACION POSTOPERATORIA Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. 10

1.5. MASA TUMORAL Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MAMARIA. 12

1.6. BIOLOGIA DEL CRECIMIENTO TUMORAL. 17

1.6.1. ORIGEN Y PODER METASTATIZANTE.

1.6.2. CINETICA DE PROLIFERACION.

1.6.3. MICROMETASTASIS. TAMAÑO Y TIEMPO DE APARICION DE LAS RECURRENCIAS.

1.6.4. RECIDIVA LOCO-REGIONAL . IMPACTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA.

2.OBJETIVOS 33

3.MATERIAL Y METODOS 35

3.1.NUMERO DE CASOS Y " FOLLOW - UP ". 35

3.2.PACIENTES AFECTAS DE CANCER DE MAMA LOCALIZADO. 39

3.2.1.CARACTERISTICAS GENERALES Y SUBGRUPOS TERAPEUTICOS.

3.3.PACIENTES AFECTAS DE CANCER DE MAMA , SOMETIDAS A TRATAMIENTO DEL PRIMARIO , QUE PRESENTARON COMO PRIMERA MANIFESTACION DE FALLO RECIDIVA LOCO-REGIONAL. 43

3.3.1.CARACTERISTICAS GENERALES.

3.3.2.TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS.

3.4.PACIENTES AFECTAS DE CANCER DE MAMA , SOMETIDAS A TRATAMIENTO DEL PRIMARIO , QUE PRESENTARON EN EL CURSO DE SU EVOLUCION DISEMINACION DISTAL DE LA ENFERMEDAD. 46

3.5 TABLAS.

4.RESULTADOS. 67

4.1.CANCER DE MAMA LOCALIZADO 68

4.1.1.RECIDIVA LOCAL.

4.1.1.1.SUBGRUPOS C / C + RT

4.1.1.2.SUBGRUPOS C + QT / C + RT + QT

4.1.2.SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

4.1.2.1.SUBGRUPOS C / C + RT

4.1.2.2.SUBGRUPOS C + QT / C + RT + QT

4.2.RECIDIVA LOCAL . RESPUESTA TERAPEUTICA. 81

4.3.DISEMINACION DISTAL .RESPUESTA APARENTE Y SUPERVIVENCIA MEDIA. 84

4.4.FALLO TERAPEUTICO . PATRONES DE FALLO E INFLUENCIA SOBRE LOS MISMOS DE FACTORES DE PRONOSTICO CONVENCIONALES. 85

4.4.1.INCIDENCIA GLOBAL.

4.4.2.RECIDIVA LOCAL / METASTASIS DISTAL COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA.

4.5.CINETICA DE CRECIMIENTO TUMORAL . OCURRENCIA DEL FENOMENO METASTATIZANTE Y TIEMPO DE APARICION DE LAS RECIDIVAS. 92

4.5.1.HIPOTESIS BASICAS.

4.5.2.TIEMPO DE APARICION DE LAS RECIDIVAS.

4.6.INFLUENCIA DE FACTORES DIVERSOS EN LA RESPUESTA TERAPEUTICA DE LAS RECURRENCIAS. 97

4.6.1.CUADROS DE RECIDIVA Y TIPOS DE RESPUESTA.

4.6.2.VOLUMEN TUMORAL Y RESPUESTA TERAPEUTICA.

4.7.RELACION RECIDIVA LOCAL - METASTASIS DISTAL. 102

4.7.1.FRECUENCIA DE METASTASIS EN PACIENTES CON RECIDIVA LOCAL.

4.7.2.ENFERMEDAD TUMORAL RESIDUAL POSTMASTECTOMIA. PARAMETROS DE CINETICA.

4.7.3.TABLAS. 114

5.DISCUSION. 161

5.1.IRRADIACION POSTOPERATORIA Y RECIDIVA LOCO - REGIONAL. 161

5.2.PREVENCION O TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS(?). 165

5.2.1.RECIDIVA LOCO - REGIONAL . RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y ELEMENTOS DE PRONOSTICO.

5.2.2.RECIDIVA LOCAL Y METASTASIS DISTAL .RELACION CAUSA EFECTO(?).

5.3.IRRADIACION POSTOPERATORIA Y SUPERVIVENCIA. 191

5.3.1.ESTUDIOS NEGATIVOS.

5.3.1.1.ENSAYO CLINICO DE COPENHAGUE.

5.3.1.2.ENSAYO CLINICO DEL NSABP . PROTOCOLOS B-04 Y B-06.

5.3.1.3.ENSAYO CLINICO BRITANICO.

5.3.2.ESTUDIOS POSITIVOS.

5.3 2.1.EXPERIENCIA DEL MEMORIAL HOSPITAL.

5.3.2.2.ANALISIS DE BERG Y ROBBINS.

5.3.2.3.ENSAYO DEL NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL.

5.3.2.4.ENSAYO CLINICO DE ESTOCOLMO.

5.3.2.5.EXPERIENCIA DE VILLEJUIF.

5.3.3.RESUMEN.

5.4.IRRADIACION POSTOPERATORIA ± QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. 213

5.4.1.INFLUENCIA SOBRE EL PLANO LOCO-REGIONAL.

5.4.2.IMPACTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA.

5.5.RECIDIVA LOCAL " VS " METASTASIS DISTAL COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA. PATRONES DE FALLO. 221

5.6.CARACTER CONSTANTE DEL CRECIMIENTO TUMORAL. 227

6.CONCLUSIONES. 229

BIBLIOGRAFIA. 235

1. INTRODUCCION

TRATAMIENTO DEL CANCER LOCALIZADO DE MAMA

El tratamiento del cancer localizado de mama exige , hoy dia , de una estrecha y continuada cooperación entre cirujanos , radioterapeutas y oncologos medicos. Los objetivos generales del tratamiento son , basicamente , dos:a) asegurar el control local de la enfermedad; b) identificar los subgrupos de pacientes tributarias de tratamiento sistemico y administrar este convenientemente.Dentro del conjunto de metodos terapeuticos ensayados para conseguir el control del tumor primario uno de ellos , universalmente extendido, hace uso de la combinación cirugia + irradiación postoperatoria.

1.1 IRRADIACION POSTOPERATORIA.ANTECEDENTES HISTORICOS Y BASES DOCTRINALES.

El tratamiento basico , con intención curativa del cancer localizado de mama se estableció , por Halsted (1) , en la ultima decada del siglo pasado.Los resultados obtenidos hasta entonces , con procedimientos quirurgicos menos radicales , mejoraron considerablemente con la mastectomia radical.Posteriormente los avances experimentados en la tecnica quirurgica y en el conjunto de cuidados medicos postoperatorios , junto con la generalización del metodo de Halsted , convirtieron a este en la terapeutica standard del cancer de mama operable.

En contraste con el rapido desarrollo de los procedimientos quirurgicos la introducción de la irradiación en el tratamiento del cancer mamario fue mucho mas lenta , hasta el punto de que en 1915 , veinte años despues de la aparición de la mastectomia radical , en muy pocas ocasiones se recomendaba la irradiación postoperatoria despues de una mastectomia

" correcta " desde el punto de vista quirurgico(2).

Un determinado numero de factores vino , no obstante , a potenciar , desde entonces , el papel de la irradiación postmastectomia. Los principales fueron dos (3,4 ,5): a) el alto porcentaje de recidivas locales observado a pesar de la cirugia radical , especialmente en pacientes afectas de nodulos axilares positivos : b) el concepto,introducido entonces , de extensión ordenada de la enfermedad neoplasica , en virtud del cual el cancer de mama diseminaba primero a los linfaticos regionales y una vez invadidos estos se iniciaba la metastatización distal. Los principios que sustentaron la introducción de la irradiación postoperatoria , tras la mastectomia radical , en el tratamiento del cancer de mama localizado fueron ,por ello , la prevencion de la recidiva local en primer lugar y el incremento de los niveles de supervivencia obtenidos con la cirugia radical solo , como consecuencia de la erradicación de focos residuales locorregionales del tumor , despues.Sorprendentemente , estos principios siguen vigentes , como veremos

a continuación , 70 años mas tarde.

Durante los primeros años de su utilización, la irradiación tuvo que llevarse a cabo en condiciones de equipamiento rudimentarias , baja energia de los haces de irradiación y escaso poder de penetración tisular de los mismos. Entre 1920 y 1940 se introdujeron los principios del fraccionamiento de la dosis (6) , la protracción de los tratamientos(7 ,8) y las ecuaciones de isoefecto(9,10). Posteriormente , la aparición de equipos de supervoltaje , la mejor comprensión del efecto de la radiación sobre los tejidos sanos(6 , 11) y el análisis de la acción biologica de la radiación en términos de probabilidad de supervivencia celular tumoral (12) hicieron posible , a partir de 1956 , la construcción de un cuerpo doctrinal explicativo de las consecuencias biologicas de una determinada dosis de radiación administrada al binomio Tumor / Tejido Sano. Como consecuencia de ello surgió la noción de probabilidad de control de un determinado tipo de tumor con preservación de la integridad del tejido sano peritumoral (13,14) y se establecieron las primeras relaciones Dosis de radiación / Probabilidad

de control tumoral en función de la masa o volumen del tumor irradiado(15,16,17). Los esquemas de irradiación previstos para el tratamiento de la diferentes situaciones clinicas adquirieron asi , consistencia y base cientifica. Un escalón particularmente importante de la radioterapia clinica del cancer se cubrió en 1970 con la introducción por FLETCHER (18,19) del concepto de enfermedad tumoral subclinica y la demostración por este mismo autor de que tras la administración de una dosis radiación determinada (5.000 rads / 5 semanas o su equivalente en isoefecto cuando se utiliza un fraccionamiento distinto del convencional 200 rads / dia) la probabilidad de control de los agregados tumorales subclinicos de carcinoma (cancer de mama , vias aerodigestivas superiores , mucosa oral , etc) alojados en los linfáticos regionales o en los tejidos blandos de la axila o del cuello alcanza un nivel igual o superior al 90 % (4,13,18) . Los principios lógicos de la irradiación postoperatoria , orientada esencialmente hacia la erradicación de la enfermedad tumoral residual ,quedaron asi firmemente establecidos.

1.2. MASTECTOMIA RADICAL " VS " MASTECTOMIA SIMPLE ± IRRADIACION POSTOPERATORIA

Uno de los primeros ataques al "establishment" representado por la mastectomia radical en el tratamiento del cancer de mama localizado surgió de los trabajos de ROBERT McWHIRTER , profesor de Radiología de Edimburgo. En 1948 , McWHIRTER(20) describió una serie de casos de cáncer de mama operable tratados mediante la combinación mastectomia simple + radioterapia postoperatoria sobre los linfaticos axilares.La comparación de esta con otra serie de enfermas que fueron tratadas de modo exclusivo por mastectomia radical no mostró diferencias significativas en la supervivencia.

En la misma linea y varios años después un radioterapeuta finlandés , MUSTAKALLIO (21) , publicó los resultados obtenidos sobre 127 casos de cancer de mama , sin evidencia clinica de invasión axilar , tratados con excisión local amplia del tumor

+ irradiación postoperatoria. En 1972 cuando la cifra de enfermas tratadas se habia elevado a 702 los porcentajes de supervivencia obtenidos a los 5 y 10 años - no superados por la mastectomia radical - fueron 72 y 61 % respectivamente (21).

Publicaciones posteriores (22 ,23 ,24, 25 ,26) han insistido sobre este hecho. El status quirurgico , sin embargo , ha mantenido durante muchos años una vigencia artificial , a pesar de la evidencia creciente de que la cirugia conservadora de la mama asociada a irradiación conduce a resultados equivalentes a los de la cirugia radical , tanto en terminos de supervivencia como de intervalo libre de sintomas(23 ,27 ,28 ,29). Como consecuencia , quizás , de esta rigida posición quirúrgica , los radioterapeutas han venido prestando un fuerte apoyo a la irradiación postoperatoria profiláctica loco-regional. Ello unido al elevado numero de casos en los que por razones diversas (edad avanzada , rechazo de la mastectomia radical , tumor localizado en el tejido glandular periferico de la mama ,etc) se llevó a cabo

el tratamiento conservador (27) ha contribuido a definir con claridad el papel de la irradiación en el tratamiento del cáncer de mama localizado hasta el punto de que , en la actualidad , miles de pacientes se someten anualmente , en Europa y Norteamerica , a irradiación en lugar de cirugia mutilante.

1.3.CONTROVERSIAS ACTUALES ACERCA DEL USO DE LA IRRADIACION POSTOPERATORIA

A pesar de su generalizado empleo el papel de la irradiación postoperatoria en el cancer localizado de mama constituye una materia de enorme controversia actual. Variados argumentos han sido esgrimidos recientemente en contra de su utilización. Tales argumentos son , en sintesis , los siguientes (30) : a) la irradiación , asociada a la cirugia , no mejora los indices de supervivencia a largo plazo; b)

la irradiación no solamente no mejora los indices de supervivencia sino que puede inducir la disminución de esta por un presunto efecto inmuno supresor; c) la irradiación postoperatoria es indeseable porque retrasa el comienzo de la terapeútica sistémica; d) la quimioterapia electiva asociada a la mastectomia simple (con disección axilar) o radical puede controlar tanto la enfermedad residual local como los agregados microscopicos subclinicos distales; e) aunque la irradiación postoperatoria se asocia con una importante y significativa disminución de los indices de recidiva loco-regional , su utilización como medida adyuvante , es innecesaria puesto que las recidivas pueden ser igualmente controladas , una vez puestas de manifiesto.

Las afirmaciones anteriores son,sin embargo, argumentos teoricos unas veces , resultado de la generalización de casos anecdóticos otras , consecuencia , en tercer lugar , de estudios clinicos no randomizados en los cuales - como ocurrió en el ensayo de Birminghan (31) - las enfermas

sometidas a irradiación postoperatoria lo fueron por circunstancias adversas de pronostico y fruto , en ultimo caso , de analisis clinicos mal interpretados , paradigma de los cuales fue el primer ensayo de Manchester (32) en el cual se compararon no grupos de enfermas que recibieron radioterapia postoperatoria frente a otros que no la recibieron , sino resultados obtenidos cuando la irradiación de pospuso hasta la aparición de la primera recidiva.

Hay , ademas , una importante consideracion a subrayar : en determinados estudios clinicos - ensayo del Guy's Hospital por ejemplo - el grupo de enfermas sometido a irradiación fue tratado en condiciones de dosis insuficiente y mala técnica , segun han reconocido los propios autores posteriormente(33 ,34).

1.4.IRRADIACION POSTOPERATORIA Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

Gran parte de la polémica existente respecto del

empleo de la irradiación postoperatoria como medida adyuvante en cáncer localizado de mama proviene de la introducción en clinica humana de la terapia sistemica a titulo adyuvante.

El objetivo esencial de la quimioterapia adyuvante , en cancer de mama , es la erradicación de la enfermedad microscopica distal presente , en numerosos casos , en el momento del diagnostico (35) . La existencia real de micrometástasis con anterioridad al tratamiento local viene demostrada , inequivocamente , por el elevado numero de casos que presentan posteriormente evidencia clinica de enfermedad , a pesar del control loco-regional del primario.

En el tratamiento de la enfermedad microscópica distal oculta , la terapeútica sistémica hace uso de dos nociones elementales de cinética celular (36): a) la destrucción celular por drogas ajusta con los principios que rigen las reacciones cinéticas de primer orden(una determinada concentración de droga destruye

una fracción constante de celulas tumorales); b) los acúmulos microscópicos tumorales son mas sensibles a la acción de los citostáticos que los tumores clinicos debido a que la "fracción de crecimiento" del tumor - "blanco" esencial en la acción terapeútica - es relativamente mayor en los primeros. De esta manera , la posibilidad de reducir a cero una determinada proporción de clonógenos tumorales y conseguir , por tanto , la curación de un cierto porcentaje de pacientes es real y suele conseguirse mediante un adecuado ritmo de destrucción celular (utilizando , habitualmente, citostáticos a la máxima dosis tolerable). En términos generales , son tributarias de tratamiento sistémico las pacientes afectas de cancer de mama N+ axilar (37,38).

1.5. MASA TUMORAL Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MAMARIA

El éxito potencial de la quimioterapia adyuvante en el control de los focos microscópicos distales de carcinoma ha servido , ocasionalmente , de soporte a

los intentos de "eliminación" de la irradiación postoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama. Se ha hecho apelación , para ello , a la posible eficacia de la quimioterapia en la esterilización de la enfermedad residual loco-regional. Asi , en el ensayo de Milan (38,39), en el que se sometieron a comparación dos subgrupos de pacientes comparables , tratadas , uno con mastectomia radical solo , y otro con mastectomia radical +quimioterapia adyuvante (CMF) , la probabilidad de supervivencia libre de recidiva de las pacientes sujetas a quimioterapia ofreció diferencias (47 % " vs " 34 %) estadisticamente significativas.

Datos experimentales y clinicos recientes han arrojado nueva luz sobre el problema y han situado a éste en su exacta dimensión. Se sabe , por ejemplo , que la fracción de pacientes de cancer de mama cuya supervivencia a largo plazo resulta objetivamente mejorada tras el empleo de quimioterapia adyuvante es minoritaria (39) . Responsable de este hecho parecen ser dos diferentes tipos de fenomenos :

a) la existencia de un "tamaño tumoral critico"

por encima del cual el control tumoral por drogas resulta imposible de alcanzar. Utilizando esferoides tumorales en cultivo GUIGUET y cols. (40) han demostrado que cuando el tamaño de los depositos tumorales subclinicos de carcinoma alcanza el umbral $1,4 \times 10^6$ celulas (volumen tumoral aproximadamente igual a 1 mm^3) el tratamiento quimico resulta ineficaz en términos de control.

b) La adquisición por parte de los clonógenos tumorales malignos de un cierto estado de "resistencia" a los citostáticos , resistencia cuya intensidad se acrecienta , en terminos de probabilidad , con la masa tumoral segun establece el modelo teorico de GOLDIE y GOLDMAN (41) .

El tamaño de la masa tumoral o su volumen se convierten , asi , en una variable esencial para entender el comportamiento biológico del cáncer de mama y su respuesta al tratamiento. La cuestión clave es conocer o,al menos , presumir , en el momento en que ha de tomarse una decisión terapeútica , qué probabilidad

existe de que la masa de los depositos tumorales residuales de carcinoma -loco-regional o distalmente situados en relación con el primario- no ha alcanzado aún el umbral critico que define la ineficacia de la quimioterapia. Dada la naturaleza subclinica de tales depositos el criterio de presencia ha de ser , necesariamente clinico, y dicho criterio debe analizarse , por otra parte , a la luz del modelo exponencial de crecimiento tumoral.

En la óptica de este modelo ,la masa tumoral y/o el volumen de los depósitos tumorales subclinicos de carcinoma - supuesto constante el tiempo de duplicación del tumor - resultan dependientes del intervalo de tiempo transcurrido entre el instante en que tuvo lugar el "fenómeno metastatizante" y el momento en que se realiza la mastectomia y como quiera que la determinación del momento en que tiene lugar la metastatización es imposible , se hace necesario , para su conocimiento , el recurso a ciertos indices o parámetros convencionales de los cuales el mas importante es el nivel de invasión de los linfáticos

axilares. Asi,de acuerdo con las previsiones del modelo exponencial de crecimient tumoral y la hipotesis de KOSCIELNY y TUBIANA (42 , 43) un leve o moderado indice de afectación axilar resulta indicativo de un proceso de metastatización "reciente" en el tiempo , mientras que un acusado grado de invasión axilar se transforma en el elemento predictivo de un proceso metastatizante "antiguo". En el primer caso , los agregados tumorales subclinicos de carcinoma podrian ser , por su tamaño , susceptibles de control tras el tratamiento farmacológico. En el segundo , la eficacia de cualquier tratamiento citotóxico hay que ponerla en cuestión.

En cualquier caso , el conocimieto de la biologia general del comportamiento tumoral , resulta esencial para establecer , sobre bases racionales,el tratamiento de las diferentes situaciones clinicas.

1.6.BIOLOGIA DEL CRECIMIENTO TUMORAL

1.6.1. ORIGEN Y PODER METASTATIZANTE

Durante la pasada década se ha puesto de manifiesto,claramente, que la mayoria de los tumores humanos tienen un origen monocional (44) .Se ha reconocido, en efecto, que la totalidad de los componentes celulares de un tumor proceden de una ùnica cèlula y que,en consecuencia,el crecimiento de un tumor es equiparable al crecimiento de una ùnica familia de cèlulas anormales.

Caracterìstica esencial de los tumores malignos es su capacidad metastatizante,propiedad que adquieren las cèlulas del primario en el curso de la progresiòn tumoral como consecuencia ,quizàs, de ciertas modificaciones de su genoma(45).La adquisiciòn de la capacidad metastatizante puede realizarse de varias formas.Se ha demostrado ,por ejemplo, que una cèlula maligna ,poco o nada metastatizante ,puede adquirir rápidamente este carácter tras su fusión con una cèlula

normal dotada de la propiedad de migrar de unos tejidos a otros,como les ocurre a los macrófagos(45,46). Por otra parte,la introducciòn de ciertos oncogenes en las celulas de un cancer mamario se ha visto asociada con un fuerte incremento de la frecuencia de metàstasis(47).

La relaciòn existente entre el grado de inestabilidad genètica de las celulas tumorales y la adquisición por estas de la capacidad metastatizante explica que ciertos tumores diseminen precozmente,cuando su tamaño es aùn pequeño , mientras otros lo hagan mucho mas tardiamente.TUBIANA y cols(42) han estudiado ,cuantitativamente y con cierta profundidad,este problema en el cáncer de mama y han conseguido establecer la existencia de una cierta relaciòn entre el volumen del tumor primario,en el momento del tratamiento de la enfermedad , y la probabilidad de la diseminación metastàsica.Asi cuando el diametro del tumor mamario alcanza un valor situado en torno a 3.5 cm.,la mitad de los cànceres mamarios suelen haber metastatizado.Este parànetro,al que los

mencionados autores han denominado "Volumen Tumoral 50%", ha mostrado estar relacionado, por otra parte,con ciertos indices tradicionales de pronòstico,entre los que destacan el grado histològico de diferenciaciòn y la invasiòn linfatica axilar,fundamentalmente.En efecto,en presencia de un grado III de diferenciaciòn y mas de tres linfaticos axilares afectos la diseminaciòn metastasica se presenta,en el 50% de los casos,para un diametro tumoral del orden de 1 cm.Inversamente , en tumores grado I,sin afectaciòn axilar,el diámetro tumoral necesario para que la proporción de pacientes con metastasis alcance el 50% esta situado en torno a los 10 cm.(42).

En relacion con este asunto,los datos experimentales disponibles hasta ahora confirman que:

a) La probabilidad de la diseminación tumoral,muy débil mientras que el tumor no ha alcanzado un cierto diametro (habitualmente comprendido entre varios milimetros y 1 cm.)crece muy rapidamente después(48,49)

b) Este " tamaño tumoral critico" varia considerablemente de unos tumores a otros(50).

c) Entre capacidad de invasión de los ganglios linfáticos axilares y capacidad metastatizante a distancia existe,en el hombre,una relacion que , dia a dia, se revela mas estrecha (42,43).

1.6.2.-CINETICA DE PROLIFERACION

En términos generales puede afirmarse que el ritmo de crecimiento de la mayor parte de los tumores humanos es, bien constante, bien progresivamente decreciente.En el primer caso decimos que la cinética de proliferación tumoral esta regida por una ley exponencial.En el segundo por una función gompertziana.

CHARBIT(51),STEEL(52),TUBIANA(53) y otros han puesto de manifiesto recientemente que, en aproximadamente el 88% de los pacientes que sufren cáncer,el crecimiento de èste se realiza de manera

exponencial,es decir,el tiempo necesario para que el tumor doble su volumen se mantiene constante.Asi , si un tumor necesita tres meses,por ejemplo,para pasar,en diámetro,de 2 a 4 cm,precisará igualmente tres meses para pasar de 4 a 8 cm y de 8 a 16 cm y asi sucesivamente.El carácter constante de la velocidad de crecimiento tumoral sugiere que, en la mayor parte de los casos , no existen, durante el periodo de observacion clinica del cáncer,cambios en las caracteristicas tumorales (53).

Una segunda e importante consecuencia del ritmo constante del crecimiento tumoral radica en la posibilidad de conocer la duracion del proceso de desarrollo tumoral a nivel subclinico.En efecto,supuesto constante e igual a 3 meses el Tiempo de Duplicacion de Volumen de un determinado tumor,cuando èste alcanza el plano de la detecciòn clinica ($1\ g = 10^9$ celulas) està claro,de acuerdo con la expresion $N_x = 2^x$ ($N_{30} = 2^{30} = 10^9$ celulas), que el tiempo de duracion del periodo subclinico del tumor en cuestión serian 90 meses (30 divisiones con intervalo

de tres meses entre una y otra).Este periodo seria evidentemente más largo si el crecimiento tumoral viniese regido por una función gompertziana toda vez que,en estas condiciones,los sucesivos tiempos de duplicación,en lugar de permanecer constantes,se alargarian con el tiempo como consecuencia de aparición en el tumor de un mayor o menor grado de perdida celular impuesto por la hipoxia que acompaña, sistematicamente,al crecimiento del volumen tumoral (54).

Aunque los variados tipos histológicos de tumores humanos exhiben Tiempos de Duplicación que oscilan entre unas pocas semanas y algunos meses ,una estimación aceptable del valor medio de este parametro para el conjunto de todos ellos - incluido el carcinoma mamario - se sitúa en torno a los dos meses (51,52).

1.6.3.- MICROMETASTASIS.TAMAÑO Y TIEMPO DE APARICION DE LAS RECURRENCIAS

En el curso de la progresión tumoral y cuando el tumor primario alcanza el "volumen o masa critica" al que nos hemos referido anteriormente(unas veces este volumen se encuentra en el plano clinico;otras en el plano subclinico) puede tener lugar el fenómeno de la metastatización.Si la diseminación se efectúa antes del diagnóstico y tratamiento del primario,las metastasis,muy pequeñas para ser detectadas en ese momento,crecen a su vez regularmente y algunos meses después del tratamiento inicial se hacen clinicamente evidentes.Por ejemplo,asumiendo que el Tiempo de Duplicación de Volumen de un determinado cáncer de mama sea igual a dos meses,admitiendo que en el tiempo de la mastectomia existe ya tumor metastásico y aceptando con SALMON (55) que tales metástasis tienen en ese momento el tamaño correspondiente a un esferoide micrometastasico (10^6 celulas = $1mm^3$) cabe formular,desde la óptica del modelo exponencial de crecimiento del tumor, las siguientes cuestiones:

a)¿cuánto tiempo antes de la mastectomia tuvo lugar el proceso de diseminaciòn?

b)¿cuánto tiempo después de la mastectomia tendrá lugar presumiblemente la aparición clinica de las metástasis?

c)¿qué tamaño o masa tumoral tenia el primario cuando tuvo lugar la diseminación,supuesto que la mastectomia se llevó a cabo en el estadio I (diámetro < 2cm.)?

La respuesta a tales preguntas es sencilla.Veámoslo :

a) Calculo del instante de diseminacion

- Tamaño de las micrometastasis : 1 mm^3
- Número de células del esferoide micrometastasico : 10^6
- Número de divisiones necesarias para ello,de acuerdo con $N_x = 2^x$: 20.

- TD : 2 meses

-Diseminación :20 x 2 =40 meses antes de la mastectomia.

b) Cálculo del tiempo de aparicion clinica de las metastasis

-Tamaño de las micrometástasis en el tiempo de la mastectomia : $1\ mm^3$

- Umbral de detección clinica de las metástasis 10^9 celulas (1 gr = 1 $cm.^3$)

- Numero de divisiones celulares necesarios para ello de acuerdo con $N = 2^x : 10$

- TD = 2 meses

- Intervalo mastectomia-aparición clinica de las metástasis : 10 x 2 = 20 meses

(Hipótesis nada despreciable si se parte del supuesto de que,en cáncer de mama humano,el 88% de las metástasis,aproximadamente , hacen su aparición dentro de los 24 meses post - mastectomia).

o)Cáloulo del tamaño tumoral del primario en el momento de la diseminación

-Diámetro del primario en el tiempo de la mastectomia : 1 - 2 cm.

- Volumen tumoral (52) : $V = \pi D^3 / 6 = 0.5 - 4 cm^3$.

- Número de celulas tumorales correspondientes a tal volumen : $5 \times 10^8 - 4 \times 10^9$ celulas.

- Número de divisiones celulares ocurrido entre el comienzo de la diseminacion y la mastectomia : 20

- TD : 2 meses

- Volumen tumoral y contenido celular del primario en el momento de la diseminacion : 10^3 celulas = $1mm^3$.

Las caracteristicas de la cinética de proliferación celular tumoral impuestas por el modelo de crecimiento exponencial ayudan a entender que en

pacientes de cáncer de mama en las cuales la extensión distal de la enfermedad se hace clinicamente evidente en un intervalo de tiempo post - mastectomia muy corto (< 20 meses) el tamaño de las metástasis en el acto quirurgico sea relativamente grande ,aun cuando dicho tamaño quede incluido dentro del rango que SALMON denomina "Enfermedad Subclinica" ($V < 1\ cm^3$,NQcelulas $= 10^6 - 10^9$).Viceversa,en las pacientes en que la evidencia clinica de recidiva o enfermedad distal ocurre tardiamente en relación con la mastectomia cabe suponer : a) que el tamaño de las micrometastasis en el momento de la mastectomia era muy pequeño; b)que el fenomeno metastatizante ocurrió muy poco tiempo antes de que se llevase a cabo la excisión del primario.

La verosimilitud de ls anteriores hipótesis queda sujeta , al cumplimiento de una condicion inexcusable : el mantenimiento constante del Tiempo de Duplicacion de Volumen del Tumor (elemento clave,como hemos visto,del modelo exponencial) a todo lo largo de la historia del tumor.Que esto es realmente

asi en clinica humana (nuestros propios resultados lo pondrán de manifiesto posteriormente) lo demuestra el hecho de que entre el instante de la deteccion de las metastásis y la muerte de los enfermos afectos de cáncer transcurre un intervalo de tiempo que se ajusta estrechamente con las previsiones teóricas del modelo exponencial (53,56,57).

Las predicciones y cálculos derivados del uso del modelo exponencial de crecimiento tumoral en clinica humana son consistentes,por lo que al carcinoma mamario se refiere,con los resultados de la QT adyuvante . En el ensayo de Milán (39,58) se ha demostrado ,efectivamente,que la eficacia de la QT adyuvante es mucho mayor en pacientes de cáncer mamario afectas de un moderado grado de invasion axilar en las cuáles puede presumirse que la diseminación tuvo lugar cuándo el tamaño del primario era relativamente grande.Por el contrario , en enfermas con afectacion axilar masiva,en las cuales el proceso de diseminación metastásica ocurre en etapas precoces del crecimiento tumoral, los resultados del tratamiento QT son sumamente limitados.

1.6.4.RECIDIVA LOCORREGIONAL . IMPACTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA

La relaciòn existente entre recurrencia loco - regional y metàstasis distal es,en cáncer de mama, un problema sumamente controvertido en la actualidad que posee,además, importantes consecuencias en el orden terapeútico.

De acuerdo con la teoria del modelo exponencial de crecimiento tumoral,la adquisición por parte del tumor del poder metastatizante coincide con una determinada "masa critica" que,en ocasiones,resulta ser inferior a la necesaria para la detección clinica.Desde este supuesto,en cancer de mama,la existencia de areas neoplasicas residuales postmastectomia-en pared torácica ,axila u otras regiones linfaticas de drenaje - conducen a la aparicion posterior de una recidiva local.La cuestión clave en relación con este asunto es:a) los focos tumorales que definen una recidiva loco-regional ¿son en si mismos una fuente de metastasis distal posterior ? ;b)por el contrario

,tales focos ¿son una simpe manifestación local del proceso metastásico generalizado que ocurre en ciertos tipos de tumores?.

Si la primera noción es cierta, es decir,si la recidiva loco-regional se comporta biologicamente como el tumor primario del que deriva es evidente que su desarrollo influirá negativamente sobre la supervivencia final de las pacientes que la presentan.Ello exige no obstante el cumplimiento , de las condiciones siguientes (54) : a) las pacientes no tienen focos micrometastasicos distales de tumor en el momento de la mastectomia;b)la recidiva local inicia el proceso metastásico antes de ser detectada y tratada.En este supuesto esta claro que la dirección terapeútica preferente debe ser la prevención de las recidivas locales.En el segundo caso,si recidiva local y metástasis son manifestaciones comunes de un mismo proceso , la evolucion de la enfermedad y,por tanto, la supervivencia de las pacientes resultan independientes de la ocurrencia o no de recidiva local.

1.6.5.HETEROGENEIDAD TUMORAL Y RESPUESTA TERAPEUTICA

Las consideraciones anteriores ilustran sobre las particularidades que impone el modelo exponencial de crecimiento tumoral al desarrollo y evolución de numerosos tipos de cáncer.Ahora bien,el ritmo de crecimiento,aunque importante,no es la única variable que influye sobre el comportamiento clinico del tumor.Existen otras y entre ellas alcanza particular relevancia la "heterogeneidad de la población celular neoplásica o diversificación celular" que presentan muchos tumores humanos,propiedad que cabe atribuir también,como ocurre con el poder metastatizante,a la inestabilidad genética de sus células(45,59,60).Existen, en efecto,evidencias crecientes que demuestran que ciertos cambios en las caracteristicas genéticas de las células tumorales (translocación , aberraciones cromosómicas,aneuploidia,modificaciones en el nivel de metilacion del DNA,etc.) se encuentran asociados con el fenómeno neoplásico y constituyen la razon causal de la existencia de diferentes clonos celulares - dotados de una conducta biológica desigual - en un mismo tumor (61,62).

La transformación de una lesión precancerosa en un tumor invasivo y la evolución "bad to worse" de ciertos tipos de cáncer clinico (linfomas,cancer de tiroides y carcinoma de prostata entre otros) parece que pueden corresponder a la citada diversificación celular tumoral(54,63,64).

OBJETIVOS

Los objetivos cuya consecución total o parcial hemos pretendido alcanzar en el curso del presente trabajo de investigación son los siguientes:

1.- Analizar , a la luz de la experiencia internacional , el papel de la irradiación postoperatoria en la prevención de la recidiva loco-regional del cancer de mama y determinar su impacto sobre la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes que la sufren.

2.- Esclarecer la relación existente , si la hubiere , entre recidiva local y metastasis distal y definir , dentro de lo posible , si entre uno y otro fenomeno puede establecerse un cierto nivel de correspondencia causa efecto.

3.- Examinar las caracteristicas generales de los cuadros de recurrencia del cancer de mama humano e inferir , del estudio de sus diferentes formas de presentación y de las relaciones reciprocas que pueden encontrarse entre ellas , algunas ideas acerca de la biologia del comportamiento tumoral.

4.- Tratar de explicar , en téminos de cinética celular tumoral y con intención predictiva del pronóstico , tanto la evolución clinica de la enfermedad tumoral maligna de la mama , como el tipo de respuesta tumoral aparente a irradiación y/o a citostáticos con el propósito de situar sobre bases racionales - no empiricas - uno y otro problema.

5.- Confirmar o no , a nivel humano , la virtualidad del modelo exponencial de crecimiento tumoral y extrapolar las consecuencias que se deriven de ello en el orden clinico.

3.-MATERIAL Y METODOS

3.1.-NUMERO DE CASOS Y "FOLLOW - UP"

Hemos utilizado en este trabajo los datos clinicos derivados del estudio ,tratamiento y" follow - up" a que han sido sometidas,en el servicio de Radioterapia y Oncologia del Hospital Clinico Universitario de Granada , 552 pacientes afectas de cáncer de mama , en diversas situaciones biologico - evolutivas de su enfermedad .Las 552 enfermas descritas han sido elegidas de entre las mas de 2000 atendidas en el Servicio en el periodo comprendido entre 1976 y 1985 .El criterio de selección de las pacientes no vino impuesto , aprioristicamente , por la necesidad de confirmar las hipótesis formuladas o los objetivos perseguidos. Se seleccionaron , sencillamente, aquellas pacientes con datos clinicos seguros y confirmados con objeto de garantizar la objetividad de los análisis y la validez de las posibles conclusiones.

Todas las pacientes, ademas de reunir los

criterios habitualmente exigidos para la inclusión de enfermos en un estudio retrospectivo (constatación patológica cierta de la enfermedad, estudio clinico de extensión local y distal , tratamiento proyectado y realizado , etc),tuvieron en comun el haber requerido y cumplimentado en forma estricta un "follow - up" prolongado, cuya duracion media ha sido igual o superior a 4 años en uno de los grupos de pacientes descritos y superior a los 5 años en los dos grupos restantes.

Las evaluaciones periódicas que conformaron el calendario de seguimiento de las pacientes, tanto en el aspecto clinico como instrumental,se exponen en la TABLA 1. Basicamente , en cada revision se realizaron los siguientes tipos de exploracion : examen clinico , pruebas de laboratorio , radiologia del tórax , scan oseo y mamografia.

El examen clinico se llevó a cabo cada tres meses durante los primeros dos años de seguimiento , cada seis en el curso del tercer año y a partir de entonces

una vez al año hasta el quinto año de "follow - up", momento en el que las pacientes con factores pronósticos menos desfavorables pasaron a ser controladas cada dos años , mientras que las enfermas N + axilar y en general todas aquellas que fueron clasificadas estadios > I siguieron siendo examinadas clinicamente de forma anual.

Pruebas de laboratorio se practicaron semestralmente a todas las pacientes durante los primeros 24 meses. A partir de entonces la periodicidad con que se efectuaron los test hematológicos y bioquimicos convencionales fué semestral o anual según la noción de bajo o alto riesgo de metástasis distal asociada en cada caso(N + axilar o Estadio > I , prueba semestral ; N - axilar o Estadio I , prueba anual).

El examen radiológico del tórax se efectuó con arreglo a idénticos criterios : cada 12 meses a partir del segundo año de " follow - up" en las enfermas N -

axilar / E I y semestralmente en el resto de las pacientes. Durante los dos primeros años de seguimiento se realizó , sistematicamente,de forma semestral.

El scan oseo y la mamografia se realizaron en terminos generales con una periodicidad anual.

Las 552 pacientes objeto de este estudio se distribuyeron , por último , en tres categorias distintas , mediante las que definimos otras tantas formas particulares de presentación de la enfermedad que exigieron , para su tratamiento , una estrategia y planteamiento terapeutico general diferentes.Los tres grupos citados fueron (TABLA 2):

a)Pacientes afectas de cáncer de mama localizado.

b)Pacientes afectas de cáncer de mama sometidas a tratamiento del primario que presentaron como primera manifestación de fallo una recidiva local.

c) Pacientes afectas de cáncer de mama sometidas a tratamiento del primario que presentaron en el curso de su evolución diseminación distal de su enfermedad.

3.2.- PACIENTES AFECTAS DE CA[illegible] DE MAMA LOCALIZADO

3.2.1.- CARACTERISTICAS GENERALES Y SUBGRUPOS TERAPEUTICOS

El primero de los grupos de pacientes considerado estuvo constituido por 299 casos de enfermas sin evidencia clinica de enfermedad distal en el momento del diagnóstico y tratamiento.Los esquemas de tratamiento a que fueron sometidas las enfermas de este grupo fueron de cuatro ordenes distintos : Cirugia solo , Cirugia + Irradiación postoperatoria , Cirugia + Quimioterapia adyuvante y Cirugia + Irradiación postoperatoria + Quimioterapia adyuvante.La TABLA 3 ofrece los datos referentes al número de pacientes incluidos en cada uno de los subgrupos terapeúticos mencionados.

La edad media de las pacientes del grupo general fué de 55 , 5 años

, siendo premenopausicas el 29 % de las mismas y postmenopausicas el el 71% restante.El estado menstrual de las enfermas pertenecientes a uno u otro de los cuatro subgrupos terapeúticos anteriores fué similar (TABLA 4).

De acuerdo con la extensión locorregional del tumor primario ,170 pacientes se encontraron afectas por estadios precoces (I / II) de la enfermedad y en 129 casos el estadio clinico del tumor se consideró avanzado (III / IV) .

En terminos generales , los tratamientos más agresivos predominaron en las enfermas con tumores más avanzados.Asi,el 51 % de las pacientes tratadas mediante la combinacion CIRUGIA + IRRADIACION + QUIMIOTERAPIA se consideraron inicialmente como Estadios III / IV y de la totalidad de los casos que fueron sometidos al tratamiento secuencial CIRUGIA + QUIMIOTERAPIA el 64% formó parte, igualmente,de dichos estadios. Por el contrario, entre las enfermas cuyo

tratamiento no incluyó medidas de carácter sistémico ,predominaron los estadios iniciales:72% de Estadios I / II en el grupo de CIRUGIA y 59% en el subgrupo CIRUGIA + IRRADIACION (TABLA 5).

La afectación nodal axilar , histologicamente demostrada, se encontró ausente (N-) en 109 casos (36%) , fué moderada (N+ 1-3) en 92 casos (31%) y masiva (N + > 4) en 98 casos (33%).En total fueron N + el 64 % de las pacientes del grupo. La relación subgrupo terapeútico estado axilar mostró las siguientes cifras : fueron N - el 60 % de las pacientes del subgrupo CIRUGIA y el 51 % de las integrantes del subgrupo C - RT .Se encontraron , en cambio, en situacion N + el 83 % de los casos sometidos a C - RT - QT y el 100 % de los que se trataron con C + QT . (TABLA 6)

La cirugia a que fueron sometidas las pacientes fué mutilante en el 96 % de los casos y conservadora en el 4 % restante.En general , la asociación mastectomia simple + disección axilar representó entre

el 24 y 31 % de los actos quirúrgicos realizados en los diferentes subgrupos terapeúticos.(TABLA 7)

La irradiación postoperatoria fue incluida en el tratamiento de 210 pacientes. Se realizó siguiendo el protocolo que se detalla en la TABLA 8.La dosis administrada fue de 50 Gy , con un fraccionamiento de 5 x 2 Gy / semana , y los volumenes de tejido irradiado fueron cuatro : pared torácica , área supraclavicular , cadena mamaria interna y axila. La modalidad de irradiación definida como L se utilizó en el 5,5 % de las pacientes del subgrupo C + RT y en el 0,9 % de las enfermas del subgrupo C + RT + QT .La definida como P en el 28 % y 9,1 % de las pacientes de dichos subgrupos y la definida como C en el 67 % y 90 % de los mismos, respectivamente.(TABLA 9)

Finalmente la Quimioterapia adyuvante fue administrada según el régimen CMF (6 ciclos) en el 60 % de los casos y FAC (6 ciclos) en el 40 % restante.No se apreciaron diferencias estadisticamente significativas en los regimenes de quimioterapia utilizados en los diferentes subgrupos terapeúticos (TABLA 10).

3.3.- PACIENTES AFECTAS DE CANCER DE MAMA. SOMETIDAS A TRATAMIENTO DEL PRIMARIO. QUE PRESENTARON COMO PRIMERA MANIFESTACION DE FALLO. RECIDIVA LOCOREGIONAL.

3.3.1.-CARACTERISTICAS GENERALES

Este subgrupo quedó constituido por 60 pacientes. La edad media de las mismas fue de 52,5 años ,siendo el 46 % premenopáusicas y el 54 % restante postmenopáusicas.

Entre los datos referidos a su tumor primario el 71% de las enfermas presentaron tumores de diámetro inferior a 5 cm.(T 1 - T 2). El 29% restante fueron tumores clasificados como T 3 - T 4 (diametro tumoral > 5 cm.). Fueron N (-) axilar el 22% de las pacientes y N (+) el 78% restante.(TABLA 11).

Todas las pacientes sufrieron como tratamiento inicial del primario cirugia mutilante asociada sistematicamente a disección axilar.Diez de estas 60

pacientes(17%) fueron irradiados postoperatoriamente y 18 (30%) fueron sometidas a QT / HT adyuvante.

El intervalo libre de enfermedad medio hasta la aparición de la recidiva fue de 20 meses. El 75 % de los fallos de control local ocurrieron en los primeros 24 meses tras el tratamiento del primario y el 85 % en los primeros 36 meses. (TABLA 12).

La recidiva se localizó en la pared toracica en el 60 % de los casos , en areas nodales periféricas en el 25 % y en ambos lugares simultaneamente en el 15 % restante. De acuerdo con su número ,las recidivas fueron únicas en 42 casos (70 %) , y multiples en los 18 restantes (30 %). Tabuladas segun volumen , 36 pacientes (60 %) presentaron depósitos tumorales de volumen inferior a $5\ cm.^3$, mientras que en los 24 casos restantes (40 %) el volumen de los depósitos tumorales sobrepasó los $5\ cm^3$. Para el cálculo del volumen tumoral de la recidiva se utilizó la ecuación de STEEL ($V = \pi d^3 / 6$) (TABLA 13).(52).

3.3.2.-TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

El protocolo de tratamiento de la recurrencia loco - regional consistió en la extirpación total de la lesión (con fines diagnóstico - patológicos y de estudio del fenotipo receptorial) asociada indefectiblemente a una u otra de las siguientes modalidades terapeuticas (TABLA 14) :

1.- Irradiación : 50 Gy / TD con el fraccionamiento de 5 x 2 Gy / semana , en volúmenes que sistematicamente incluyeron la pared torácica y areas linfáticas periféricas con riesgo de infiltración .

2.- Quimioterapia : CMFP / FAC , alternativamente.

3.- Manipulación endocrina :

TAMOXIFENO: 40 mg/dia

MDP: 500 MG/DIA / IM DURANTE 30 DIAS +
1000 MG VIA ORAL DURANTE 60 90 DIAS.

Con arreglo a este protocolo , el tratamierto de las recidivas se realizó(como complemento a la cirugia mediante irradiación en 24 casos (en 4 de forma exclusiva , en 18 asociada a QT - 9 casos FAC y 9 casos CMFP - y en los dos restantes combinada con terapia mixta QT + HT). En los otros 36 sólo fueron utilizadas medidas de carácter sistémico tras la cirugia (5 FAC , 9 CMFP, 12 QT + HT). (TABLA 21)

3.4.PACIENTES AFECTAS DE CANCER DE MAMA.SOMETIDAS A TRATAMIENTO DEL PRIMARIO . QUE PRESENTARON EN EL CURSO DE SU EVOLUCION DISEMINACION DISTAL DE LA ENFERMEDAD.

El tercer gran grupo de casos estuvo constituido por 193 pacientes, con edad media de 60 años , 7,5 % de las cuales fueron premenopausicas.El intervalo medio libre de enfermedad de las pacientes del grupo fue de 24,9 meses y el tratamiento realizado sobre el primario consistió en la mayoria de

CANCER DE MAMA

FOLLOW-UP

	EXAMEN CLINICO		LABORATORIO		Rx TORAX		SCAN OSEO/MAMOG.	
	N-	/ N+	N-	/ N+	N-	/ N+	N-	/ N +
0 m	X	X	X	X	X	X	X	X
3 m	X	X						
6 m	X	X	X	X	X	X		
9 m	X	X						
12 m	X	X	X	X	X	X	X	X
15 m	X	X						
18 m	X	X	X	X	X	X		
21 m	X	X						
24 m	X	X	X	X	X	X	X	X
30 m		X		X		X		
36 m	X	X	X	X	X	X	X	X
42 m		X		X		X		
48 m	X	X	X	X	X	X	X	X
54 m		X		X		X		
60 m	X	X	X	X	X	X	X	X

TABLA 1

SITUACIONES CLINICAS

GRUPO 1.-PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALIZADO SIN EVIDENCIA DE RECIDIVA LOCAL O METASTASIS DISTAL . 299 CASOS

GRUPO 2.-PACIENTES CON CANCER DE MAMA SOMETIDAS A TRATAMIENTO DEL PRIMARIO QUE PRESENTARON RECIDIVA LOCAL COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD. 60 CASOS.

GRUPO 3.-PACIENTES CON CANCER DE MAMA SOMETIDAS A TRATAMIENTO DEL PRIMARIO QUE PRESENTARON EN EL CURSO DE SU EVOLUCION DISEMINACION DISTAL DEL PROCESO NEOPLASICO. 193 CASOS.

TABLA 2

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

SUBGRUPOS TERAPEUTICOS

CIRUGIA SOLO (C)	72 CASOS
CIRUGIA + IRRADIACION POSTOPERATORIA ELECTIVA (C + RT)	90 CASOS
CIRUGIA + QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (C + QT)	17 CASOS
CIRUGIA + IRRADIACION + QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA ADYUVANTE (C + RT + QT)	120 CASOS
TOTAL	**299 CASOS**

TABLA 3

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

EDAD Y STATUS HORMONAL

	EDAD MEDIA	PREMENOPAUSICAS	POSTMENOPAUSICAS	TOTAL
C	54 a.	25/72 (34%)	47/72 (66%)	72
C + RT	56 a.	24/90 (27%)	66/90 (73%)	90
C + QT	57 a.	4/17 (23%)	13/17 (77%)	17
C + RT + QT	55 a.	37/120(31%)	83/120(69%)	120
TOTAL	**55,5 a.**	**90 (29%)**	**209 (71%)**	**299**

TABLA 4

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

ESTADIO CLINICO

	I /II	III/ IV	TOTAL
C	52/72 (72%)	20/72 (28%)	72
C + RT	53/90 (59%)	37/90 (41%)	90
C + QT	6/17 (36%)	11/17 (64%)	17
C + RT + QT	59/120(49%)	61/120(51%)	120
TOTAL	**170 (57%)**	**129 (43%)**	**299**

TABLA 5

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

ESTADO AXILAR

	N-	N+	N+(1-3)	N+(≥4)	TOTAL
C	42/72(60%)	30/72(40%)	15/72 (20%)	15/72(20%)	72
C + RT	46/90(51%)	44/90(49%)	37/90(41%)	7/90(8%)	90
C +QT	---	17/17(100%)	2/17(11%)	15/17(89%)	17
C+RT+QT	21/120(17%)	99/120(83%)	38/120(31%)	61/120(52%)	120
TOTAL	**108 (36%)**	**190 (64%)**	**92 (31%)**	**98 (33%)**	**299**

TABLA 6

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

TRATAMIENTO QUIRURGICO REALIZADO

	TUMORECTOMIA	MAST.SIMPLE	MAST.RADICAL	TOTAL
C	---	19/72 (27%)	53/72 (73%)	72
C + RT	---	28/90 (31%)	62/90 (69%)	90
C + QT	---	5/17 (29%)	12/17 (71%)	17
C + RT +QT	12/120 (10%)	29/120 (24%)	79/120(66%)	120
TOTAL	12 (4%)	81 (27%)	206 (69%)	299

TABLA 7

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

PROTOCOLO DE IRRADIACION POSTOPERATORIA

DOSIS: 50 Gy FRACCIONAMIENTO : 2 Gy x 5 / w

TIEMPO TEORICO DE TRATAMIENTO : 35 DIAS

VOLUMENES DE IRRADIACION , DOSIS Y TECNICA DE TRATAMIENTO:

1.-AREA SUPRACLAVICULAR:50Gy/w.Campo SC directo anterior con inclinación de 15 °.

2.-CADENA MAMARIA INTERNA : 50 Gy /w .Campo esternal anterior con o sin cuñas segun anatomia . Isodosis100 % : 3 cms.

3.- PARED TORACICA : 50 Gy TD / 5 W .Campos tangenciales .Isodosis de referencia 90 % a profundidad variable segun tipo de cirugia realizada y parametros individuales.

4.-AXILA : 50 Gy TD / 5 w.Campo SC directo anterior(GD) + campo axilar posterior complementario.Isodosis 100 % : espesor axilar medio.

RT L:AREA SUPRACLAVICULAR + CADENA MAMARIA INTERNA.

RT P :RT L + VOLUMEN AXILAR.

RT C ;RT P + PARED TORACICA.

TABLA 8

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

IRRADIACION POSTOPERATORIA

	RT L	RT P	RT C	TOTAL
C	5/90 (5,5%)	25/90 (28%)	69/90 (67%)	90
C + RT	1/120 (0,9%)	10/120(9,1%)	109/120(90%)	120
TOTAL	**6 (3%)**	**35 (16%)**	**169 (79%)**	**210**

TABLA 9

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

	REGIMENES CON ADM	REGIMENES SIN ADM	TOTAL
C	8/17 (47%)	9/17 (53%)	17
C + RT + QT	45/120 (37%)	75/120(63%)	120
TOTAL	**53 (38%)**	**83 (61%)**	**137**

TABLA 10

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

DATOS GENERALES DE LA SERIE

NUMERO DE CASOS	60
EDAD MEDIA	52,5 AÑOS
STATUS HORMONAL	
PREMENOPAUSICAS	28 (46%)
POSTMENOPAUSICAS	32 (54%)
DATOS DEL PRIMARIO	
TAMAÑO ≤ 5 CM.	43 (71%)
TAMAÑO > 5 CM.	17 (29%)
INVASION PATOLOGICA AXILAR	
N (-)	13 (22%)
N (+)	47 (78%)

TABLA 11

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

TRATAMIENTO DEL PRIMARIO E INTERVALO LIBRE

1.- TRATAMIENTO DEL PRIMARIO

* CIRUGIA	60 (100%)
* RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA	10 (17%)
* QUIMIO / HORMONOTERAPIA	18 (30%)

2.- INTERVALO TRATAMIENTO DEL PRIMARIO - RECIDIVA

INTERVALO	RECIDIVA
* <24 MESES	45/60 (75%)
* <36 MESES	51/60 (85%)
* INTERVALO MEDIO	20 MESES

TABLA 12

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

PRESENTACION CLINICA DE LAS RECIDIVAS

LOCALIZACION	
PARED TORACICA	36/60 (60%)
NODULOS LINFATICOS	15/60 (25%)
PARED TORACICA + LINFATICOS	9/60 (15%)
NUMERO	
UNICA	42/60 (70%)
MULTIPLE	18/60 (30%)
VOLUMEN	
$< 5\ CM.^3$	36/60 (60%)
$> 5\ CM^3$	24/60 (40%)

TABLA 13

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

TRATAMIENTO

CIRUGIA : EXTIRPACION COMPLETA

RADIOTERAPIA

DOSIS TOTAL	50 Gy
TIEMPO DE TRATAMIENTO	5 SEMANAS
DOSIS POR FRACCION	2 Gy
VOLUMEN TUMOR	PARED TORACICA + CMI+SC + AXILA

QUIMIOTERAPIA

FAC /CMFP	DOSIS STANDARD

HORMONOTERAPIA

TAMOXIFEN / MAP	DOSIS STANDARD

F : 5-FLUORURACILO	M : METHOTREXATE
A : ADRIAMICINA	P : PREDNISONA
C : CICLOFOSFAMIDA	MPA : MEDROXIPROGESTERONA

TABLA 14

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

SUBGRUPOS TERAPEUTICOS

RADIOTERAPIA	24/60 (40%)
QUIMIOTERAPIA	24/60 (40%)
HORMONOTERAPIA	12/60 (20%)

TABLA 15

CANCER DE MAMA DISEMINADO

DATOS GENERALES DE LA SERIE

NUMERO DE PACIENTES	193
EDAD MEDIA	60,4 AÑOS
STATUS HORMONAL	
PREMENOPAUSICAS	15 (7,5%)
POSTMENOPAUSICAS	178(92,5%)
INTERVALO LIBRE MEDIO	24,9 MESES
TRATAMIENTO PREVIO	
CIRUGIA (SOLA / RT /QT)	167(86%)
RADIOTERAPIA (SOLA / QT)	26 (14%)

TABLA 16

CANCER DE MAMA DISEMINADO

NUMERO Y UBICACION DE LAS METASTASIS

NUMERO DE LOCUS

PACIENTES CON 1 LOCUS	82 (42%)
PACIENTES CON 2 LOCUS	66 (34%)
PACIENTES CON 3 LOCUS	36 (19%)
PACIENTES CON 4 LOCUS	9 (5%)

UBICACION DE LOS LOCUS

PULMONARES	39 (20%)	HEPATICAS	23 (12%)
NODALES	33 (17%)	SEROSAS	23 (12%)
CUTANEAS	31 (16%)	CEREBRALES	8 (4%)
OSEAS	31 (16%)	OTRAS	4 (3%)
TOTAL		**193 (100%)**	

TABLA 17

CANCER DE MAMA DISEMINADO

QUIMIOTERAPIA ENSAYADA

1.- CMFP : 115 PACIENTES

DROGAS	DOSIS / M^2	DIAS
CTX	100 MG P.OS	2 AL 15
5-FU	700 MG IV	1 Y 8
MTX	60 MG IV	1 Y 8
PRD	60 MG P.OS	2 AL 15

2.- FAC : 78 PACIENTES

5-FU	500 MG IV	1 Y 8
CTX	500 MG IV	1 Y 8
ADM	50 MG IV	1

TABLA 18

4.RESULTADOS

CANCER DE MAMA LOCALIZADO.CONTROL LOCORREGIONAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

En el grupo de 299 enfermas sometidas a los protocolos de tratamiento y " follow-up " descritos hemos determinado , tras un seguimiento minimo igual o superior a 5 años , las tasas de control , recurrencia local y supervivencia libre de enfermedad (NED) , que hemos relacionado con tres factores convencionales de pronostico (estadio clinico , afección patológica axilar y tratamiento realizado) , bien documentados en nuestra serie.

4.1 RECIDIVA LOCOREGIONAL

Globalmente , la tasa de recidiva loco-regional observada ascendió al 13 % (40 / 299 pacientes).Las enfermas no irradiadas presentaron indices de recidiva comprendidos entre el 33 % (subgrupo Cirugia sola) y el 41% (subgrupo Cirugia + Quimioterapia Adyuvante). Por el contrario las pacientes sometidas a irradiacion postoperatoria (con o sin QT adyuvante) ofrecieron indices de recidiva loco-regional significativamente inferiores (3,3 % - 5 %) . (TABLA 19).

En términos generales tambien , la influencia del estadio clinico (o del volumen tumoral) y del grado de invasión linfática axilar en la tasa de recidiva loco-regional observada fueron determinantes. En efecto , las diferencias encontradas entre las situaciones Estadios I/II "vs" Estadios III/IV , N(-) "vs" N(+) y N+(1-3) "vs" N+(≥4) han resultado ser estadisticamente significativas.(TABLA 20).

Tomando en consideración la naturaleza y caracteristicas de los casos tratados y con propósito de análisis , hemos sometido a comparación las pacientes de los subgrupos C y C + RT , por un lado , y las incluidas en los subgrupos C + QT y C + RT + QT por otro.La TABLA 21 demuestra que los subgrupos C y C + RT son comparables entre si. Podria decirse incluso que el subgrupo C + RT ofrece , en lineas generales , peor pronóstico que el subgrupo C , dado que en el primero predominan , levemente , los estadios clinicos III/IV y la situación N(+) axilar.

La TABLA 22 permite observar , igualmente , la relativa similitud de los subgrupos C + QT y C + RT + QT , aún cuándo los elementos de mal pronóstico se acumulan , ligeramente , en el subgrupo C + QT (Estadios III/IV 64 % "vs" 51 % , status N(+)100% "vs" 83 % y N+ (≥4) 89 % "vs"52 % , respectivamente).

Demostrada la comparabilidad entre los subgrupos ,

las TABLAS 23 y 24 ofrecen los datos referentes al nivel de recidiva loco-regional observado y la relación de éste con el tamaño o masa del tumor primario , el grado de invasión linfática axilar existente en cada caso y el tratamiento realizado.El conjunto de observaciones contenido en ambas tablas puede resumirse de la forma siguiente:

4.1.1.1. SUBGRUPOS C / C + RT (TABLA 23)

A)La irradiación postoperatoria reduce a la décima parte (33 % "vs" 3,3 %) la frecuencia de recidiva loco-regional observada en las pacientes de cáncer de mama sometidas solo a cirugia (MS+DA y/o MRM / MR).

B)La citada reducción - estadisticamente significativa - opera con independencia del estadio clinico , estado axilar y tratamiento quirúrgico a que se vieron sometidas las pacientes.

C)La frecuencia de recidiva loco-regional en pacientes N(-) sometidas solo a tratamiento quirúrgico no puede considerarse despreciable(21%). Como el porcentaje de recidiva se redujo al 0% tras la RT postoperatoria, cabe admitir que dicho tratamiento , al contrario de lo que se sugiere en ciertos circulos oncológicos , juega un papel importante en el tratamiento de tales pacientes.

D)Finalmente , el estadio clinico y la situación axilar , no asi el tratamiento quirurgico realizado , parecen influir positivamente en el porcentaje de recidiva loco-regional posterior de las pacientes tratadas solo quirurgicamente.

4.1.1.2 SUBGRUPO C + QT / C + RT + QT (TABLA 24)

A)Sorprendentemente , la frecuencia global de recidiva loco-regional observada en las pacientes

sometidas a QT adyuvante tras cirugia fue muy elevada (16% - 54%). Admitiendo la concentración de elementos de mal pronóstico en las enfermas de este grupo (64 % estadios III/ IV y 100 % N(+) axilar) , el hecho de que la tasa de recidiva loco-regional de tales pacientes haya resultado ser semejante a la observada en las enfermas del grupo C indica que la QT adyuvante ejerce un limitado efecto en el control de los focos residuales de tumor alojados en los linfáticos perimamarios o en la pared toracica , tras mastectomia.

B)La adición de RT postoperatoria al esquema C + QT adyuvante se asocia , en cambio , y de manera significativa , con una importante disminución de la tasa de recidiva loco-regional , cuyo valor máximo queda situado , en estas condiciones , en torno al 5 % - 6 % (siete a diez veces por debajo del control máximo anterior) , un valor , por otra parte , semejante al obtenido en pacientes no sometidas a QT adyuvante.

elevada en estadios precoces (I/II)que en los mas avanzados (III/IV) y por lo que a la influencia del estado axilar sobre la supervivencia se refiere , vivieron en mayor medida las pacientes N(-) que las N(+) y dentro de éstas , presentaron una tasa de supervivencia inferior las pacientes con afectación axilar masiva (N+ ≥4). Las diferencias en supervivencia observadas entre estadios precoces y formas avanzadas , pacientes N (-) y N(+) y grados de invasión axilar moderado o leve (N+ 1-3) y acusado o masivo (N+≥4)fueron estadisticamente significativas (TABLA 27).

Por otra parte , el distinto nivel de supervivencia libre de enfermedad encontrado en las pacientes que fueron tratadas sólo con Cirugia (subgrupo C) o con Cirugia + RT postoperatoria (subgrupo C + RT) con respecto a las sometidas a QT adyuvante tras cirugia (subgrupo C + QT) o a la combinación RT postoperatoria + QT adyuvante (subgrupo

Dos notas , por ultimo , para terminar el análisis de la recidiva loco-regional.En el subgrupo C + RT las recidivas se localizaron exclusivamente en territorio no irradiado (de forma habitual , en la pared torácica de pacientes sometidas a irradiación perilinfática con indicación estricta de irradiación completa (TABLA 25).En el subgrupo C +RT +QT las recidivas se pusieron de manifiesto de manera significativa , cuando la irradiación postoperatoria se llevó a cabo transcurrido un tiempo excesivamente largo despues de la cirugia. (TABLA 26).

4.1.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La tasa global de supervivencia libre de enfermedad , tras 60 meses de seguimiento , ascendió al 57 % del total de pacientes tratadas. En términos generales la supervivencia libre de enfermedad fue mas

C + RT + QT) (TABLA 28) indica , que los subgrupos C y C + RT , por un lado y los subgrupos C + QT y C + RT + QT por otro , difieren en cuanto a comparabilidad. De ahi que el análisis de los mismos , en términos de supervivencia libre de enfermedad , haya que hacerlo por separado , de forma semejante a como se ha realizado para la recidiva loco-regional.

4.1.2.1. SUBGRUPOS C / C + RT

Procediendo asi es fácil comprobar que , globalmente , la adicion de irradiación postoperatoria no modifica , en forma significativa los niveles de supervivencia a largo plazo de las pacientes tratadas solo con cirugia (NED 60 % subgrupo C "vs" 68 % subgrupo C + RT) (TABLA 28). Ahora bien , cuando se consideran en ambos subgrupos (C y C + RT) el estadio clinico y el grado de invasión axilar y se analiza la supervivencia libre de enfermedad en función de ambos

parámetros (TABLA 29) , se puede advertir que :

A)En estadios precoces de la enfermedad (I / II) la irradiación postoperatoria se asocia con un mayor nivel de supervivencia , aunque no mejore ésta en manera estadisticamente significativa.

B)Por el contrario, en estadios avanzados (III / IV) el incremento en la supervivencia asociado con el uso de RT postoperatoria es significativo desde el punto de vista estadistico.

C)En pacientes N(-) axilar la irradiación postoperatoria no modifica la tasa de supervivencia libre de enfermedad alcanzada con cirugia solo.

D)En cambio , en pacientes N(+) axilar la adición de RT postoperatoria eleva de forma significativa la supervivencia , diferencia que se mantiene en la situación N+(1-3).

E)Finalmente , en pacientes con invasión axilar importante (N+≥4) las diferencias en la supervivencia observada entre los subgrupos C y C + RT no han resultado significativas , aunque el reducido número de casos en tal situación en uno y otro subgrupo , en particular en el subgrupo C + RT , resta valor al análisis.

4.1.2.2.SUBGRUPOS C + QT / C + RT + QT

El análisis comparativo de la supervivencia libre de enfermedad en los subgrupos C + QT y C + RT + QT (TABLA 30) se presenta muy problematico , dada la tasa 0 % de supervivencia a los 5 años encontrada en el grupo C + QT . Como en este subgrupo : a) existe un muy reducido número de pacientes (17); b)la mayoria de ellas (11 / 17) son estadios avanzados (III / IV) ;

c) la totalidad de los casos son N(+) axilar , con el 85 % de los mismos (15 / 17) en situación de infestación axilar masiva (N+≥4) , es dificil decidir si las diferencias observadas en la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos se deben al efecto de la irradiación postoperatoria (subgrupo C + RT + QT) o a la acumulación de elementos de pronóstico desfavorable en uno de ellos(C + QT).Quizás por esta razón resulte mas conveniente someter a comparación los subgrupos C + RT y C + RT + QT y preguntarse que beneficio puede esperarse de la adición de QT adyuvante a las pacientes sometidas a la combinación C + RT postoperatoria. La TABLA 31 presenta los datos referentes a la comparabilidad entre ambos subgrupos y la TABLA 32 las tasas de supervivencia libre de enfermedad de uno y otro.

El análisis de las tablas anteriores permite inferir en este sentido que :

A)Con independencia del estadio clinico , las pacientes N(-) axilar no ven mejorada la supervivencia por la adición de QT adyuvante a la combinación C + RT. Como la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de las pacientes del subgrupo C + RT no difiere significativamente de la observada en los pacientes del subgrupo C (TABLA 28) , cabe preguntarse si las pacientes N(-) axilar deben someterse o no a RT postoperatoria.La respuesta es si , si se quiere evitar la aparición de recidiva loco-regional en una quinta parte de ellas (TABLA 23).

B)Aunque la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes N(+) no difiere significativamente , el hecho de que en el subgrupo C + RT + QT predominen claramente tanto las situaciones N(+) axilar (83%)como los estados de infestación axilar masiva (N+≥4) indica que la QT adyuvante ha debido ejercer algun efecto sobre las micrometástasis distales habitualmente presentes en estas pacientes y sobre las cuales ni la

los casos(86%) en Cirugia, bien exclusiva , bien asociada a irradiación y / o tratamiento quimico adyuvante. (TABLA 16)

Estratificando a las pacientes en función del volumen de la enfermedad metastásica presente en el momento del diagnóstico de la misma y estimando en forma de locus metastásicos tal volumen , 82 pacientes (42 %) presentaron un solo locus metastásico , 66 pacientes (34 %) presentaron dos locus,36(18%) 3 locus y las 9 restantes 4 o mas locus. La localización de los depósitos metastásicos fue predominantemente pulmonar (20 %) , seguida con igual incidencia por las localizaciones linfáticas , oseas y cutaneas (16 - 17 %) y finalmente serosas y hepáticas (12 %) . (TABLA 17)

El tratamiento de la enfermedad distal consistió solo en quimioterapia. Los regimenes ensayados fueron CMFP (115 casos) y FAC (78 casos).Las pacientes se consideraron evaluables ,a los propositos del estudio, solo si recibieron 3 o mas ciclos de la QT ensayada. Los esquemas de QT ensayados se describen suscintamente, en la TABLA 18.

cirugia ni la irradiación postoperatoria ejercen ningún tipo de control. Ello explicaria , tal vez , la observación de una cierta tendencia- si bien no significativa - a mejores indices de supervivencia en las pacientes N+(1-3) y N+(≥4) pertenecientes al subgrupo C + RT + QT respecto de la observada en las enfermas de iguales caracteristicas incluidas en el subgrupo C + RT.

C)No tenemos , por último , explicación satisfactoria distinta de la ya enunciada en el párrafo anterior para justificar la menor supervivencia de las enfermas en estadios clinicos I/II tratados mediante la combinación C + RT + QT.

4.2.RECIDIVA LOCAL .RESPUESTA TERAPEUTICA

La evaluación de la respuesta al tratamiento instaurado en el grupo de pacientes que presentaron recidiva local como primera manifestacion de recurrencia se realizó en terminos de Remision Completa y Remision Parcial(o ausencia de respuesta).

El numero total de remisiones completas obtenido fue del 43% (26 / 60).

En las pacientes irradiadas el porcentaje de Respuesta Completa observado fue de un 75 % frente a solo un 22 % de tales respuestas en pacientes sometidos exclusivamente a terapia sistemica($p<0,002$).

Algunos datos de orden general relacionados con la respuesta al tratamiento se ofrecen en la TABLAS 35 y 36.La edad parece tener una influencia decisiva . En efecto,en pacientes menores de 40 años el indice de Respuestas Completas observado supero los 2 / 3 de los casos tratados (71 %) , mientras que en enfermas mayores de 40 años , el citado indice alcanzó solo la cifra del 31 % ($p < 0,03$). De igual manera , el estado hormonal premenopausico se asocio significativamente con un mayor porcentaje de Respuestas Completas (64 % en pre - "vs" 25 % en postmenopausicas ,respectivamente)($p < 0,01$)Por el contrario , ni el grado de afectación axilar , ni el volumen tumoral del primario modificaron la respuesta al tratamiento de las recurrencias , siendo similares los indices de Respuesta Completa obtenidos tanto en estadios precoces (53 %) como en avanzados (47%) y en situaciones N - (42 %) o N + (46 %).

El unico tipo de tratamiento realizado sobre el primario que ejerció una influencia significativa en el control de las recidivas fue la utilización de irradiación postoperatoria . Asi , en pacientes no previamente irradiadas el indice de Respuesta Completa de las recidivas fue del 61% en contraste con una tasa de respuesta media del 20 % en pacientes previamente irradiadas. ($p < 0,05$).

Determinados aspectos o caracteristicas propias de la recidiva ejercieron un notable impacto en el control.Efectivamente,de acuerdo con nuestros datos el porcentaje de remisión completa,fue significativamente superior en las recidivas localizadas en la pared toracica respecto de las de otras localizaciones (55 % "VS" 24 % ; $p < 0,03$), en recidivas unicas frente a multiples (53 % "vs" 27 % ; $p < 0,04$) y, finalmente , en las recidivas diagnosticadas mas precozmente (< 24 meses) frente a las de deteccion mas tardia (53 % "vs" 13 % ; $p < 0,02$) .Importante para los propositos de nuestro analisis ha sido el hecho de que las pacientes que presentaron una

Respuesta Completa tuvieron una supervivencia media , estimada a partir de la aparición de la Recidiva , significativamente mayor que la observada en las enfermas en las que se obtuvo solo Remisión Parcial o no hubo respuesta (45 meses "vs" 20.5 meses , p>0,002) (TABLA 36).

4.3.DISEMINACION DISTAL . RESPUESTA APARENTE Y SUPERVIVENCIA MEDIA

En el grupo de pacientes que presentaron , en uno u otro momento del curso evolutivo de su enfermedad , diseminación distal , la respuesta terapeútica observada se analizó tras un periodo de seguimiento medio de 48 meses , en términos de Remisión Completa , R. Parcial y Supervivencia Media . Las tasas de Respuesta Completa conseguidas con los dos regimenes de quimioterapia utilizados son superponibles(22% y 25 % respectivamente)y la Supervivencia Media obtenida alcanzó la cifra de 41,1 meses . En aquellas pacientes en las que la manipulación quimica no se siguió de respuesta o esta fue inferior a la Respuesta Completa(Remisión Parcial) la Supervivencia

Media fue de 22 meses. Esta acusada diferencia en supervivencia media , resultó ser estadisticamente significativa . (p < 0,001). (TABLA 37)

Debe destacarse el hecho de que el porcentaje de Respuestas Completas estuvo decididamente influido por el volumen de la enfermedad metastásica .Asi , de las 82 pacientes que exhibieron un sólo locus metastásico, 31 (37,5 %) respondieron con desaparición clinica completa del tumor frente a sólo un 13,5 % de tal respuesta en las 111 pacientes que presentaron ,clinicamente,enfermedad metastásica múltiple. (p < 0,03).La ubicación de los locus metastásicos no demostró ejercer ,en cambio , influencia alguna sobre la tasa de Remisión Completa (TABLA 38).

4.4.- FALLO TERAPEUTICO . PATRONES DE FALLO E INFLUENCIA SOBRE LOS MISMOS DE FACTORES PRONOSTICOS CONVENCIONALES .

4.4.1.- INCIDENCIA GLOBAL

Del total de las 299 pacientes afectas de cáncer de mama localizado , sometidas a cuatro diferentes tipos de tratamiento , algo mas de la mitad (53 %) no presentó fallo terapeútico alguno tras un seguimiento medio de 60 meses.

La inexistencia de fallo estuvo influenciada de forma estadisticamente significativa ($p < 0,015$) por el volumen del tumor primario . En efecto , el 61 % de las pacientes con tumores de diámetro < 5 cm. no desarrollaron Recidiva Locoregional (R.L.) o Metástasis Distal (M.L.) durante el periodo de "follow-up",mientras que sólo el 31% de las enfermas con primario de gran volumen (diámetro tumoral >5 cm.) no presentaron recurrencia local o metástasis distal de su proceso neoplásico en similar periodo de tiempo (TABLA 39).

Un análisis semejante realizado en función de la afectación axilar (TABLA 40) demuestra que el 74 % de las pacientes N - no mostró evidencia de enfermedad 60 meses despues del tratamiento del primario , dato que contrasta con el 40 % de enfermas N + en situación análoga al final del periodo de observación ($p < 0,02$).

No hemos podido objetivar ningún tipo de asociación entre el estado menstrual y el porcentaje de fallo local o distal.Asi , el 54 % de las enfermas premenopaúsicas estuvieron bajo control 5 años después de finalizado el tratamiento frente a un porcentaje de control en pacientes postmenopaúsicas del 52 % .($p < 0,85$). (TABLA 41).La TABLA 42 expone estos mismos datos de forma positiva.

El tipo de tratamiento realizado no pareció modificar la tasa global de fallo en forma estadisticamente significativa.No obstante , debe destacarse como orientativo el hecho de que los

subgrupos irradiados presentaron un porcentaje de fallo inferior en 23 a 54 puntos respecto de los subgrupos no irradiados.Presumiblemente la anormal tasa de recurrencia observada en el subgrupo C + QT se debe , como ha sido descrito con anterioridad , a la alta proporción de elementos pronósticos desfavorables (N + > 4 ; T > 5cm.) que concurrieron en dichas pacientes . (TABLA 43)

4.4.2.RECIDIVA LOCAL / METASTASIS DISTAL COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA

El indice de fallo terapeútico global registrado en las 299 enfermas afectas de cáncer localizado fue de un 47 % si se suman recidiva local y metástasis distal. (TABLA 44).En términos generales , la presentación de recidiva local como primera manifestación de fallo de la enfermedad alcanzó , en tales pacientes , una tasa del 28 % .En consecuencia , presentaron recurrencia distal como primera manifestación de fallo terapeutico el 72 % restante.

La relación recidiva local / recurrencia distal , como primera manifestación de fallo alcanzó pues , una relación numerica de 30 / 70.

Sorprendentemente , esta relación numérica permaneció practicamente inalterada en diversos subgrupos de pacientes , con independencia de las caracteristicas biológicas o clinicas del tumor respectivo.En efecto , cuando se tomó en consideración el volumen del primario , pudimos observar que aparecieron 66 fallos (39 %) entre las 170 pacientes portadoras de tumores de bajo volumen (diametro < 5 cm.) , distribuyéndose tales fallos en forma de 20 recidivas locales y 46 recurrencias distales , con un cociente RL / MD exactamente igual a 30 / 70 .En tumores de gran volumen se mantuvo también , en torno a esta relacion , el cociente recidiva local / metastasis distal.Asi , en 129 pacientes con tumores de diametro superior a 5 cm. , hubo 76 recidivas , 20 de las cuales (26 %) fueron locales y 56 (74 %) distales con una relacion ,RL/MD,de 26 / 74 (TABLA 45).

Está claro , por tanto , que aunque el fallo terapeutico global crece con el tamaño del primario (39% estadios I/II "vs" 59% estadios III/IV;P<0,05) la distribución relativa de los fallos (RL "vs" MD) se conserva dentro de la relación 30 / 70 tanto para tumores de pequeño como de gran volumen .

Si la incidencia de fallos se analiza de acuerdo con la ausencia o existencia de enfermedad axilar la relación recidiva local / metástasis distal continua inalterablemente situada en torno al cociente 30 / 70 . La TABLA 46 demuestra , efectivamente ,que tanto en situación N - como N +, los fallos locales y distales se aproximan considerablemente a dicha relación (32 / 68 en situación N - "vs" 27 / 72 en situación N +).En terminos absolutos , sin embargo , el numero de fallos globales crece significativamente con la invasión axilar (28 % N - "vs" 60 % N + , p < 0,05).

No hemos podido observar, tampoco , que el status hormonal , pre o postmenopaúsico , induzca

modificaciones en el patrón de recurrencia 30 / 70 . Asi ,en el grupo de pacientes premenopaúsicas recidivaron localmente el 27 % y a distancia el 73 % restante , frente a un 31 % y 69 % en el grupo postmenopaúsico . La tasa global de fallos no se vió afectada, en este caso, al contrario de lo ocurrido con el volumen tumor y estado axilar , por la influencia hormonal (TABLA 47).

Cuando el análisis de los patrones o cuadros de recidiva se realiza , no en función de las caracteristicas del binomio tumor / paciente , sino tomando en consideración la naturaleza del acto terapeútico realizado (con excepción de la cirugia , común a todos los casos) , no solo se altera la tasa total de fallos , sino que se modifica tambien la realación existente entre recurrencia local y metástasis distal ,consideradas ambas como primera manifestación de recidiva.En efecto , comparando entre si los subgrupos terapeúticos definidos por maniobras de carácter loco - regional , C y C + RT ,(TABLA 48) , es fácil comprobar que el indice global

de fallo es 22 puntos inferior en las pacientes irradiadas respecto a las no irradiadas.No obstante , lo más llamativo , como cabia esperar , es que la reducción del indice de fallos se hace a expensas de la recidiva local . Como consecuencia de ello,se rompe la relación 30/70 , existente en otras condiciones , entre fallo local y enfermedad distal, transformandose ésta en un cociente o relación 3 /2 en el subgrupo C y 1 / 5 en el subgrupo C + RT .

En los subgrupos de pacientes sometidas a quimioterapia adyuvante (TABLA 49) , pueden detectarse hallazgos semejantes. Asi , la importante reducción de 50 puntos de la tasa global de fallos existente entre los subgrupos C + QT y C + RT + QT se consigue a expensas de un decremento considerable del porcentaje de recidivas locales. La relación recidiva local / fallo distal observada en ambos subgrupos terapeuticos , 1 / 1,4 en el subgrupo C +QT y 1 / 8 en el subgrupo C + RT + QT , dista mucho tambien del patrón 30 / 70 anteriormente descrito .

Una breve reflexión sobre el significado de los datos expuestos debe conducir a la noción de que el cáncer de mama no alterado por circunstancias ajenas al binomio tumor / huesped adopta un patrón de presentación de recidivas claramente definido .

4.5.CINETICA DE CRECIMIENTO TUMORAL.OCURRENCIA DEL FENOMENO METASTATIZANTE Y TIEMPO DE APARICION DE LAS RECIDIVAS

4.5.1.-HIPOTESIS BASICAS

Uno de los objetivos esenciales del presente estudio ha sido el cálculo de la probabilidad de diseminación metastásica previa a la detección y tratamiento del tumor primario.Hemos utilizado para ello , como elemento básico , el tiempo de aparición

de la recidiva local o metástasis distal y la estimación de la ocurrencia de la diseminación se ha efectuado asumiendo constante el ritmo de crecimiento del tumor , aceptando para el tiempo de duplicación de volumen un valor medio de 60 dias y dando por supuesto el hecho de que tanto la detección clinica de la Recidiva Local como de la Metástasis Distal se realiza cuando uno u otro tipo de agregado tumoral alcanzan un volumen de 1 cm^3 , momento en el que la masa tumoral de los focos de recurrencia es , de acuerdo con las previsiones del modelo exponencial de crecimiento tumoral ([9]) ,aproximadamente igual a 10^9 células .

4.5.2.-TIEMPO DE APARICION DE LAS RECIDIVAS

El primer paso para la consecución del objetivo previsto fue determinar los tiempos medios de ocurrencia de la recidiva local o metástasis distal en pacientes sometidas a excisión del primario , sin

ningún otro tipo de terapeutica adyuvante.Pues bien, los datos relativos a uno y otro tipo de recurrencia observados en las 72 enfermas integrantes del grupo de CIRUGIA se ofrecen en la TABLA 50 , en la que es fácil comprobar que la equivalencia existente entre la aparicion de RL (17 meses) o MD (23 meses) es notoria .

Teniendo en cuenta , ahora , que el Tiempo de Duplicacion de Volumen del Tumor (TD) se ha asumido estar situado en torno a 2 meses , es claro que entre el instante de la mastectomia y la detección clínica de la recurrencia han transcurrido, aproximadamente , 10 TD.El calculo del volumen o tamaño de la masa tumoral residual en el instante de la mastectomia queda, asi , automaticamente asegurado :

$$Mt = Mo \times e^{10\,TD}$$

$$10^{9}\ \text{celulas} = Mo \times e^{10\,TD}$$

$$Mo = \frac{10^{9}\ \text{celulas}}{e^{10\,TD}} = \frac{10^{9}\ \text{celulas}}{e^{20}} = 10^{6}\ \text{celulas}$$

En consecuencia , en el momento de la exéision del primario los focos tumorales residuales , que hicieron posteriormente Recidiva Local o Metastasis Distal , debian tener , presumiblemente , 10^6 celulas de masa tumoral o , lo que es igual , $1mm^3$ de volumen.

Interesa ahora conocer las variaciones en el tiempo de aparición de la recurrencias, si las hubiere, en función de variables biológicas standard del primario como son el estadio clinico y la presencia o no de invasión axilar junto al grado de esta . Las TABLAS 51 y 52 ofrecen los datos obtenidos al respecto. El análisis de las mismas permite advertir que : a) entre la paricion clinica de RL y MD existe,sistematicamente,un retraso temporal medio de 6 meses (rango 3 - 6 meses); b) en general , presentaron recurrencia más tardia los tumores menos avanzados (estadios I / II) y las pacientes cuya axila fue clinicamente negativa ; c) el grado de invasión tumoral de los linfáticos de la axila sirvió como elemento discriminante en la definición de los

tiempos de recidiva (20 -23 meses en situaciones N + 1-3 "vs" 5 - 13 meses en situacion N + > 4).

Respecto de la significación pronóstica del fenómeno de Recidiva Local y / o Metástasis Distal el hallazgo mas significativo de nuestro estudio , explicitado en las TABLAS 53 y 54 , fue la mayor probabilidad de supervivencia , primero, y la mas larga duración de la supervivencia ,después , de las pacientes que presentaron Recidiva Local como primera manifestación de recurrencia de la enfermedad (20 % de probabilidad de supervivencia y 42 meses de supervivencia media) respecto de aquellas enfermas cuya primera manifestacion de recurrencia consistió en una metástasis distal (probabilidad de supervivencia 0 % y supervivencia media 30 meses).

4.6.-INFLUENCIA DE FACTORES DIVERSOS EN LA RESPUESTA TERAPEUTICA DE LAS RECURRENCIAS

4.6.1.-CUADROS DE RECIDIVA Y TIPOS DE RESPUESTA

Utilizando los datos derivados de la observación de los grupos de pacientes constituidos por los 30 casos de recidiva local y los 193 de enfermedad metastásica distal , hemos procedido,a continuación ,a establecer algunos tipos de correlación entre la naturaleza de la respuesta terapeútica ofrecida por los focos de recurrencia local o distal y la evolución ulterior de las pacientes afectas.

Es necesario , antes de entrar en este analisis , definir algunos términos de uso común en Oncologia Clinica.Asi , por Remisión Completa (RC)entendemos la regresión de un tumor cualquiera tras una determinada manipulación terapeutica , desde el plano

de la detección clinica a un nivel de contenido celular situado por debajo del umbral de detec ón.En términos de celularidad puede aceptarse , de forma general, que la Remision Completa implica la disminución de la poblacion celular tumoral de 10^9 a 10^6 clonógenos.

Remisión Parcial (RP) significa , en cambio , que el impacto terapeútico sobre la enfermedad tumoral consigue reducir en no mas de un 50 % el contenido tumoral clonogénico , manteniendose siempre el tumor tratado en el plano de la detección clinica . Puede aceptarse , por ello , para la Remision Parcial una reducción de la poblacion clonogénica de 10^9 a $0.5x10^9$.

De acuerdo con las definiciones anteriores y los principios del modelo exponencial de crecimiento tumoral Remisión Completa significa ,por tanto, hacer retroceder el tumor 10 TD hacia su origen , en sentido opuesto a la evolución natural del mismo , mientras que Remisión Parcial significa tan solo un retroceso equivalente a 2 ,o a lo sumo 3, Tiempos de Duplicación

en el nivel de contenido celular clonogénico en el que nos movemos.

Pues bien , desde la óptica precedentemente expuesta podemos observar en la TABLA 55 que cuando se obtiene una respuesta catalogada como completa , cualquiera que sea el procedimiento terapeútico seguido para ello o la situación clinica de la enfermedad tratada , la supervivencia media exhibida por las pacientes es similar (45 y 43 meses , respectivamente). Naturalmente la tasa de Remisiones Completas obtenida en pacientes con Recidiva Local o Metástasis Distal es diferente , entre otras razones , por las diferentes opciones de tratamiento posibles en una y otra situación.

En la TABLA 56 podemos observar , ademas , que cuando la respuesta terapeutica es inferior a la Remisión Completa , la supervivencia media obtenida (20 y 20,5 meses en situaciones RL y MD, respectivamente) es exactamente igual a la mitad de la observada en las pacientes en las que se pudo controlar

clinicamente la recurrencia.La relación existente entre tipo de recurrencia (local o distal) , respuesta terapeútica observada (Remisión Completa o Remisión Parcial) , supervivencia media y Tiempo de Duplicación del Volumen del Tumor (supuesto este constante e igual a 60 dias) se ofrece en la TABLA 57 , que permite interpretar en términos de cinética celular la evolución clinica de las recurrencias tratadas , tanto si la respuesta terapeútica adopta la forma de Remisión Completa como de Remisión Parcial.

4.6.2.-VOLUMEN TUMORAL Y RESPUESTA TERAPEUTICA

Una vez aparecida la recurrencia la consecución de una respuesta completa en una paciente determinada modifica de forma significativa su probabilidad de supervivencia , independientemente de que esa respuesta favorable se consigua en una recidiva local o en una metástasis distal.

Cuando puede emplearse el mejor de los tratamientos posibles para cada situación concreta , la tasa de Respuestas Completas no se modifica de forma significativa en función del esquema terapeútico ensayado . Sin embargo , el factor volumen tumoral ejerce una influencia definitiva sobre la probabilidad de control terapeutico de la recurrencia , bien se trate de una Recidiva Local o de una Metástasis Distal.

La TABLA 58 ofrece , en este sentido , un ejemplo paradigmático de dicha influencia . La citada Tabla permite comprobar, en efecto , que en los casos en que el volumen tumoral de la recurrencia fue menor de 5 cm^3 el indice de Respuesta Completa conseguido alcanzó al 53 % de los casos tratados , frente a solo el 29 % de Respuestas Completas obtenido en el grupo de tumores de volumen superior a 5 cm^3 ($P < 0,05$).Similares conclusiones pueden extraerse de la relación Recidiva Unica / Recidiva Múltiple - Tasa de Respuestas

Completas , relación que ofreció igualmente y como parecia lógico esperar ,dado que el carácter único o múltiple de la recidiva es un parámetro indirecto de volumen tumor , diferencias significativas (50 % "vs" 27 % ; $p < 0,05$).

Finalmente , la TABLA 59 presenta la relación encontrada entre el número de localizaciones de la recurrencia y el tipo de respuesta observado tras el tratamiento.

4.7.-RELACION RECIDIVA LOCAL = METASTASIS DISTAL

4.7.1.-FRECUENCIA DE METASTASIS EN PACIENTES CON RECIDIVA LOCAL

La hipótesis de trabajo en este aspecto viene dada por la interrogante planteada al principio de si

los focos tumorales que definen una recidiva loco - regional son, en si mismos , una fuente de metástasis distal posterior o , por el contrario , son una simple manifestación local del proceso metastásico generalizado que ocurre en ciertos tipos de tumores.

Hemos pretendido encontrar una respuesta definida a esta pregunta analizando la relación existente entre la aparición de Recidiva Local , como primera manifestación de recurrencia y la presentación posterior de metástasis distal , en función de la respuesta ofrecida por las recidivas al tratamiento instaurado.Los datos extraidos proceden del grupo de 60 pacientes que hicieron Recidiva Local tras mastectomia.

Pues bien , en la TABLA 60 puede advertirse , como primera aproximación a este problema , que la frecuencia de metástasis distal posterior en pacientes que presentaron Recidiva Local como primera

manifestación de recurrencia difiere significativamente entre las pacientes que hicieron Remisión Completa tras el tratamiento de la recidiva y aquellas que sólo ofrecieron Remisión Parcial o en las que no hubo respuesta aparente alguna.

En principio , parece que puede afirmarse por lo tanto , que la inexistencia de respuesta terapeútica de la Recidiva Local se asocia , sistematicamente , (100 % de los casos) con la aparición posterior de metástasis distal.

Por el contrario , algunas de las pacientes que presentan Remisión Completa tras el tratamiento de las recidivas (39 % en nuestra serie)no exhiben posteriormente el cuadro clinico de la metástasis distal (TABLA 61). No obstante , el control de las Recidivas Loco - Regionales , aunque se asocia ,ciertamente, con un mejor pronóstico no garantiza en absoluto la supervivencia libre de

enfermedad , a largo plazo , de las pacientes , toda vez que el 61 % de las mismas tienen posibilidad real de presentar , dentro de los 5 años siguientes al tratamiento de la recidiva , metástasis distal(TABLA 61).

Profundizando en este problema y tratando de encontrar alguna explicación para el mismo que conectase , no con el tratamiento realizado , sino con las caracteristicas biológicas de los tumores considerados , hemos indagado acerca de la relación existente entre desarrollo de metástasis distal posterior (en pacientes , siempre, que hicieron Remisión Completa tras el tratamiento de las recidiva local) y tamaño tumoral del primario por un lado , y grado de invasión linfática axilar , por otro . Los rsultados del análisis realizado se ofrecen en las TABLAS 62 y 63 en las que puede comprobarse , facilmente , que el diámetro tumoral del primario y la presencia de tumor en los linfáticos axilares ,

constituyen elementos predictivos ciertamente importantes del fenómeno de diseminación a que se encuentran expuestas tales pacientes. En efecto , la probabilidad de metástasis distal , en situaciones N - / θ < 5 cms. no sobrepasa el 30 % , mientras que en casos N + / θ > 5 cms. dicha probabilidad alcanza ,como minimo ,al 80 % de las pacientes.

4.7.2.- ENFERMEDAD TUMORAL RESIDUAL POSTMASTECTOMIA. PARAMETROS DE CINETICA.

Queda por demostrar, por último, antes de considerar como definitivo que , en ciertos casos , los focos que definen la Recidiva Local pueden constituir fuente real de metástasis distales que , en el momento en que se detecta y trata una Recidiva Loco - Regional , una fracción de las pacientes que hacen

Remisión Completa , está libre de la presencia de focos microscópicos distales de carcinoma. Para intentar esclarecer este importante asunto hemos recurrido al análisis de la cinética tumoral , utilizando como parámetros de estudio los tiempos $\bar{t}$ mastectomia - RL (intervalo de tiempo comprendido entre la mastectomia y la recidiva local) y $\bar{t}$ RL-MD (intervalo de tiempo comprendido entre el tratamiento de la recidiva y la aparición de la primera metastasis distal) o $\bar{t}$ RL-actualidad (intervalo de tiempo comprendido entre el tratamiento de la recidiva local y el final del periodo de "follow - up "en pacientes libres de enfermedad).El análisis se ha realizado , por otra parte , desde la óptica impuesta por las siguientes hipótesis :a)crecimiento tumoral constante ; b)Tiempo de Duplicación de Volumen del Tumor aproximadamente igual a 60 dias; c) igual respuesta aparente, a un mismo tratamiento , de los focos clinicos de recidiva local o metástasis.

En estas condiciones , es posible demostrar que

en las pacientes con recidiva local, como primera manifestación de recurrencia de la enfermedad, que presentan Remisión Completa tras el tratamiento de la recidiva y no hacen , con posterioridad , diseminación distal, no existen focos microscópicos distales de carcinoma en el momento de tratamiente de las recidivas.

En efecto , examinemos primero los datos referentes a las pacientes con recidiva local que hacen metástasis con posterioridad , a pesar de que el tratamiento de la recidiva les hace entrar en Remisión Completa. (TABLA 64)Las pacientes en esta situación son 16 y el tratamiento de su recidiva local de realizó en la siguiente forma :en 3 / 16 casos (19 %) el control de la recidiva local se logró sólo con QT;los 13 casos restantes fueron sometidos a irradiación , bien única (3 pacientes) o asociada a QT (10 pacientes).Todas las enfermas hicieron con posterioridad diseminación distal y murieron dentro de los 20 meses siguientes a la aparición de las metástasis.

El análisis de la TABLA 64 revela , por tanto ,

un hecho concreto y plantea dos interrogantes. El hecho concreto es , evidentemente , que la quimioterapia se reveló incapaz para controlar los focos distales de carcinoma. Las cuestiones suscitadas son:

a) los focos distales de carcinoma , responsables de la muerte de las enfermas , derivaron simultaneamente en el tiempo del primario junto con los depósitos alojados en la pared toracica y/o linfaticos axilares que sirvieron de asiento para la recidiva local.

b)las micrometástasis distales son consecuencia de un fenómeno metastatizante originado en el area de la recidiva .

El análisis de la cinética de crecimiento tumoral realizado a partir de los intervalos de tiempo $\bar{t}$ mastectomia - RL y $\bar{t}$ RL - MD sugiere que entre ambas opciones parece mas correcta la primera.

En efecto , considerados simultaneamente en el tiempo ,Recidiva Local y Metastasis Distal deberian poseer en el instante de la mastectomia una masa celular

aproximadamente de 10^7 celulas , masa celular que en 14 meses (7 TD) puede llegar a alcanzar el umbral de detección clinica del tumor (10^9 celulas). La recidiva local fue susceptible de control con el tratamiento realizado.Los focos de metástasis distal no.Como , tras el tratamiento instaurado , las metástasis se hicieron evidentes 32 meses mas tarde(16 TD)está claro que el tratamiento citostático consiguió reducir la masa tumoral de 10^9 celulas a 1,6 x 10^3 celulas.Si , por el contrario , las micrometástasis distales se hubieran originado a partir del foco tumoral residual que sirvió de asiento para la recidiva local su tamaño en el momento del tratamiento habria sido suficientemente pequeño como para permitir pensar, de acuerdo con los datos anteriores , en la probabilidad de su control.

El caso de las pacientes con recidiva local y en remisión completa tras el tratamiento de ésta y que no hicieron con posterioridad diseminación distal (follow - up $\geq$ 60 meses) parece , en cambio , distinto.La TABLA 65 deja ver que, en ésa situación ,

se encuentran 10 pacientes cuya recidiva local se trató de la siguiente forma:5 casos recibieron quimioterapia(FACx6) y 5 recibieron irradiación local , con o sin quimioterapia asociada .El tratamiento consiguió el control de la recidiva y las pacientes , 60 meses después , estaban libres de enfermedad.Como en el caso anterior las opciones que se ofrecen para análisis son dos :

a) las enfermas tenian , en el instante de la mastectomia ,focos microscópicos tumorales asiento de recidiva y metástasis distal.Alcanzado el plano clinico por la recidiva (la metástasis distal es de más dificil reconocimiento cuando se alcanza el umbral de detección clinica) el tratamiento instaurado sometió a control tanto a una como a otra areas tumorales .

b) las enfermas tenian , en el instante de la mastectomia y en el momento en que se trató la recidiva , solo focos microscópicos tumorales loco - regionalmente situados en relación con el primario.Eliminada la posibilidad metastatizante de

los mismos , las enfermas alcanzaron la situación libre de enfermedad 5 años despues.

La probabilidad de certeza de una u otra opción debe inclinarse en este caso por la segunda,y ello por los siguientes razones :a) es poco probable que precisando el 50 % de las recidivas locales del concurso de la irradiación para su control se consiguiese el de una presunta enfermedad distal , macroscópica aunque indetectable , solo con quimioterapia;b) en el estado actual de nuestros conocimientos si la quimioterapia redujo la masa tumoral de posibles focos microscópicos distales de carcinoma a un nivel compatible con el control , tales focos debieron poseer un contenido celular medio no superior a 10^6 células ;c)en este último supuesto , solo cabe concluir que dichos focos no se produjeron simultaneamente en el tiempo con los que se originaron de la recidiva local , lo que abre la posibilidad de que unos (estos ultimos) actuasen como fuente de los otros.

Unos breves comentarios de cinética para terminar.De acuerdo con los datos de la TABLA 65 en el grupo de pacientes con recidiva local , en remisión completa , sin evidencia de metástasis distal 5 años después de tratada esta , el intervalo de tiempo $\bar{t}$ mastectomia - RL , igual a 24 meses (10 TD aproximadamente), indica que , en el instante de la mastectomia los focos tumorales responsables de la recidiva tenian un contenido celular equivalente a 10^6 celulas. Finalmente ,el hecho de que 49 meses después del tratamiento (25 TD) las enfermas se encontrasen libres de enfermedad , indica que la reducción de masa celular alcanzo un nivel(probablemente situado en torno a 30 celulas) compatible con el control (agregados celulares de 30 - 50 células pueden de hecho , manteniendo un ritmo de crecimiento constante , alcanzar el umbral de detección clinica en un periodo de tiempo equivalente a 25 TD).

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

SUBGRUPO TERAPEUTICO	RECIDIVA LOCO-REGIONAL (%)	P
C	24/72 (33%)	0,002
C + RT	3/90 (3,3%)	
C + QT	7/17 (41%)	0,001
C + RT + QT	6/120 (5%)	
TOTAL	40/299 (13 %)	

TABLA 19

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

	RECIDIVA LOCO-REGIONAL		P
ESTADIO CLINICO			
I / II	18/170	(10%)	0,03
III / IV	22/129	(17%)	
INVASION AXILAR			
N(-)	8/109	(7%)	0,097
N(+)	32/1[illegible]	(17%)	
N+(1-3)	10/92	(11%)	0,002
N+(≥4)	22/98	(22%)	
TOTAL	**40/299**	**(13%)**	

TABLA 20

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

FRECUENCIA DE PRESENTACION REALATIVA DE DETERMINADOS ELEMENTOS DE PRONOSTICO.

	SUBGRUPO C	SUBGRUPO C+RT
EDAD MEDIA	54 a.	56 a.
ESTADO MENSTRUAL		
PREMENOPAUSICAS	34 %	27 %
POSTMENOPAUSICAS	66 %	73 %
ESTADIO CLINICO		
I /II	72 %	59%
III / IV	28 %	41 %
INVASION AXILAR *		
N(-)	58 %	51 %
N(+)	42 %	49 %
TRATAMIENTO QUIRURGICO REALIZADO		
MS+DA	28 %	31 %
MRM/MR	72 %	69 %
* N+(1-3)	20 %	41 %
* N+(≥4)	20 %	8 %

TABLA 21

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

FRECUENCIA DE PRESENTACION RELATIVA DE

DETERMINADOS ELEMENTOS DE PRONOSTICO.

	SUBGRUPO C+QT	SUBGRUPO C+RT+QT
EDAD MEDIA	57 a.	55 a.
ESTADO MENSTRUAL		
PREMENOPAUSICAS	23 %	31 %
POSTMENOPAUSICAS	77 %	69 %
ESTADIO CLINICO		
I / II	36 %	49 %
III / IV	64 %	51 %
INVASION AXILAR		
N(-)	0 %	17 %
N(+)	100 %	83 %
TRATAMIENTO QUIRURGICO		
MS+DA	29 %	34 %
MRM / MR	71 %	66 %
*N+(1-3)	11 %	31 %
*N+(≥4)	89 %	52 %

TABLA 22

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

RECIDIVA LOCO-REGIONAL. I .

	SUBGRUPO C		SUBGRUPO C ± RT	P
ESTADIO CLINICO				
I /II	13/52 (25%)	a	1/53 (1.9%)	0,002
III /IV	11/20 (55%)	b	2/37 (5.4%)	0,001
ESTADO AXILAR				
N(-)	9/42 (21%)	c	0/46 (0%)	0,005
N(+)	15/30(50%)	d	3/44 (6%)	0,006
TRATAMIENTO QUIRURGICO				
MS--DA	7/20 (35%)		1/28 (3.5%)	0,001
MRM / MR	17/52(32%)		2/62 (3.2%)	0,001
TOTAL	**24/72(33%)**		**3/90 (3,3%)**	**0,002**

a - b : P <0.007

c - d : P <0,004

TABLA 23

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

RECIDIVA LOCO-REGIONAL . II

	SUBGRUPO C +QT	SUBGRUPO C+RT+QT	P
ESTADIO CLINICO			
I /II	1/6 (16%)	3/59 (5%)	0,06
III / IV	6/11 (54%)	3/61 (5%)	0,003
ESTADO AXILAR			
N(-)	----	0/21 (0%)	
N(+)	7/17 (41%)	6/99 (6%)	0,001
N+(1-3)	1/2	2/38 (5,2%)	N.S.
N+(≥4)	6/15 (40%)	4/61 (6,6%)	0,003
TOTAL	**7/17 (41%)**	**6/120(5%)**	**0,001**

TABLA 24

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

LOCALIZACION DE LAS RECIDIVAS

SUBGRUPO C ± RT

AREA IRRADIADA	0/3 (0%)
AREA NO IRRADIADA*	3/3 (100%)

---

* RT PERIFERICA (AXILA + SC + CMI) EN PACIENTES CON INDICACION DE RT COMPLETA (AXILA+SC+CMI+PARED TORACICA)

TABLA 25

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

RECIDIVA LOCO-REGIONAL / SECUENCIA RT - QT

	NUMERO DE CASOS	RECIDIVA	P
RT - QT *	68	1/68(1.5%)	
			0,02
QT - RT **	52	5/52(9.6%)	
TOTAL	120	6/120(5%)	

* CIRUGIA - RT : 2 MESES

** CIRUGIA - RT : 8,2 MESES

TABLA 26

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	P
ESTADIO CLINICO		
I / II	118 / 170 (69%)	0,002
III / IV	52 / 129 (40%)	
INVASION AXILAR		
N(-)	86 / 120 (79%)	0,001
N(+)	84 / 190 (44%)	
N+(1-3)	56 / 92 (61%)	0,004
N+(≥4)	28 / 98 (29%)	
TOTAL	170 / 298(57%)	

TABLA 27

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD		P
C	43 / 72 (60%)	
		N.S.
C + RT	61 / 90 (68%)	
TOTAL	**104 / 162(64%)**	
C + QT	0 / 17 (0%)	
C + RT + QT	66 / 120(55%)	
TOTAL	**66 / 137(48%)**	

TABLA 28

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (5 a.)

	SUBGRUPO C	SUBGRUPO C+RT	P
ESTADIO CLINICO			
I / II	38/52 (73%)	43/53 (81%)	N.S.
III / IV	5 /20 (20%)	18/37 (48%)	0,01
INVASION AXILAR			
N(-)	33/42 (78%)	36/46 (78%)	N.S.
N(+)	10/30 (33%)	25/44 (57%)	0,02
N+(1-3)	7 /15 (47%)	23/37 (62%)	N.S.
N+(≥4)	3 /15 (20%)	2 / 7 (28%)	N.S.
TOTAL	**43/72 (60%)**	**61/90 (68%)**	**N.S.**

TABLA 29

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (5a.)

	SUBGRUPO C ± QT	SUBGRUPO C ± RT ± QT
ESTADIO CLINICO		
I / II	0 / 6 (0%)	37 / 59 (63%)
III / IV	0 / 11(0%)	29 / 61 (47%)
INVASION AXILAR		
N(-)	----	17 / 21 (81%)
N(+)	0 / 17 (0%)	49 / 99 (50%)
N+(1-3)	0 / 2 (0%)	26 / 38 (68%)
N+(≥4)	0 / 15 (0%)	23 / 61 (38%)
TOTAL	0 / 17 (0%)	66 / 120(55%)

TABLA 30

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

FRECUENCIA DE PRESENTACION RELATIVA DE DETERMINADOS ELEMENTOS DE PRONOSTICO.

	SUBGRUPO C+RT	SUBGRUPO C+RT+QT
EDAD MEDIA	56 a.	55 a.
ESTADO MENSTRUAL		
PREMENOPAUSICAS	27 %	31 %
POSTMENOPAUSICAS	73 %	69 %
ESTADIO CLINICO		
I / II	59 %	48 %
III / IV	41 %	51 %
INVASION AXILAR		
N(-)	51 %	17 %
N(+)	49 %	83 %
N+(1-3)	41 %	31 %
N+(≥4)	8 %	52 %

TABLA 31

CANCER DE MAMA LOCALIZADO

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (5 AÑOS)

	SUBGRUPO C ± RT	SUBGRUPO C+RT+QT	P
ESTADIO CLINICO			
I / II	43/53 (81%)	37/59 (63%)	0,06
III / IV	18/37 (48%)	29/61 (47%)	N.S.
TOTAL	**61/90 (68%)**	**66/120 (55%)**	**N.S.**
INVASION AXILAR			
N(-)	36/46 (78%)	71/21 (81%)	N.S.
N(+)	25/44 (57%)	49/99(50%)	N.S.
N+(1-3)	23/37 (62%)	26/38 (68%)	N.S.
N+(≥4)	2/7 (28%)	23/61 (38%)	N.S.
TOTAL	**61/90 (68%)**	**62/120 %55%)**	**N.S.**

TABLA 32

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

REMISION COMPLETA

	NUMERO DE CASOS	P
* PACIENTES SOMETIDAS A IRRADIACION.	18 / 24 (75%)	0,002
* PACIENTES SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA	8 / 36 (22%)	
TOTAL	26 / 60 (43%)	

TABLA 33

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

ELEMENTOS FAVORABLES DE PRONOSTICO

	REMISION COMPLETA	P
EDAD		
< 40 AÑOS	71 %	0,05
> 40 AÑOS	31 %	
ESTADO MENSTRUAL		
PREMENOPAUSICA	64 %	0,01
POSTMENOPAUSICA	25 %	
INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD		
< 24 MESES	53 %	0,02
> 24 MESES	13 %	
LOCALIZACION DE LAS RECIDIVAS		
PARED TORACICA (A)	55 %	0,03
NODULOS LINFATICOS (B) / (A+B)	13 %	
NUMERO DE RECIDIVAS		
UNICA	53 %	0,04
MULTIPLE	27 %	
TAMAÑO DE LAS RECIDIVAS		
< 2 CM.	53 %	0,05
> 2 CM.	29 %	
TRTAMIENTO INICIAL DEL PRIMARIO		
RT(-)	80 %	0,05
RT(+)	20 %	

TABLA 34

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

FACTORES IRRELEVANTES DE PRONOSTICO

	REMISION COMPLETA	P
TAMAÑO DEL PRIMARIO		
< 5 CM.	53 %	N.S.
> 5 CM.	47 %	
INVASION AXILAR		
N(-)	42 %	N.S.
N(+)	46 %	

TABLA 35

RECIDIVA LOCO-REGIONAL

	SUPERVIVENCIA MEDIA (MESES)	P
REMISION COMPLETA	45	
		0,002
REMISION PARCIAL/NO RESPUESTA	20.5	

TABLA 36

CANCER DE MAMA DISEMINADO

RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA ENSAYADA

	FAC	CMFP	TOTAL
* NUMERO DE PACIENTES	78	115	193
* REMISION COMPLETA	17/78(22%)	29/115(25%)	46/193(23%)
SUPERVIVENCIA MEDIA[a]	42,8 MESES	40,2 MESES	41,1 MESES
*REMISION PARCIAL/NO RES.	61/78(78%)	86/115(75%)	147/193(77%)
SUPERVIVENCIA MEDIA[b]	20,6 MESES	23,1 MESES	22,06 MESES

a - b : P < 0,001

TABLA 27

CANCER DE MAMA DISEMINADO

TASA DE REMISION COMPLETA/NUMERO-UBICACION DE LOS LOCUS METASTASICOS

	REMISION COMPLETA	P
NUMERO DE LOCUS		
PACIENTES CON 1 LOCUS	31 / 82 (37.5%)	0,04
PACIENTES CON >1 LOCUS	15 / 111(13.5%)	
UBICACION DE LOS LOCUS		
CUTANEAS	10 / 31 (30%)	N.S.
SEROSAS	7 / 23 (29%)	
NODALES	9 / 33 (27%)	
HEPATICAS	5 / 23 (22%)	
PULMONARES	8 / 39 (21%)	
OSEAS	5 / 31 (17%)	
CEREBRALES	1 / 8 (12%)	
OTRAS	1 / 4 (25%)	
TOTAL	46 / 193(23%)	

TABLA 38

FALLO TERAPEUTICO

DIAMETRO TUMORAL	R.L.(-)/M.D.(-)	P
< 5 CM.	104 / 170 (61%)	
		0,001
> 5 CM.	53 / 129 (31%)	
TOTAL	**157 /299 (53%)**	

R.L. : RECIDIVA LOCAL.

M.D. : METASTASIS DISTAL.

FOLLOW - UP MEDIO : 60 MESES

TABLA 39

FALLO TERAPEUTICO

ESTADO AXILAR	R.L.(-)/M.D.(-)	P
N(-)	81 / 109 (74%)	0,007
N(+)	76 / 190 (40%)	
TOTAL	**157 / 299 (53%)**	

TABLA 40

FALLO TERAPEUTICO

STATUS HORMONAL	R.L.(-)/M.D.(-)	P
PREMENOPAUSICAS	49 / 91 (54%)	N.S.
POSTMENOPAUSICAS	108 / 208(52%)	
TOTAL	**157 / 299(535)**	

TABLA 41

FALLO TERAPEUTICO

	R.L.(+)/M.D.(+)	P
DIAMETRO TUMORAL		
ø < 5 CM.	66 / 170 (39%)	
ø > 5 CM.	76 / 129 (59%)	0,001
ESTADO AXILAR		
N(-)	28 / 109 (26%)	
N(+)	114 / 190 (60%)	0,007
ESTADO MENSTRUAL		
PREMENOPAUSICAS	42 / 91 (46%)	
POSTMENOPAUSICAS	100 / 208 (48%)	N.S.
TOTAL	**142 / 299 (47%)**	

TABLA 42

FALLO TERAPEUTICO

SUBGRUPOS TERAPEUTICOS	RECURRENCIA GLOBAL	P
* C	40 / 72 (55%)	
		0,06
* C + RT	29 / 90 (32%)	
* C + QT	17 / 17 (100%)	
		0,05
* C + RT + QT	56 / 120(46%)	
TOTAL	**142 / 299(47 %)**	

TABLA 43

CUADROS DE RECIDIVA

RECURRENCIA GLOBAL	142 / 299 (47%)
RECIDIVA LOCAL (PRIMERA MANIFESTACION DE ENFERMEDAD)	40 / 142 (28,1%)
METASTASIS DISTAL (PRIMERA MANIFESTACION DE ENFERMEDAD)	102 / 142 (71,9%)

TABLA 44

CUADROS DE RECIDIVA

	DIAMETRO TUMORAL		
	≤ 5 CM.	≥ 5 CM.	P
RECIDIVA LOCAL *	20/66 (30%)	20/76 (26%)	N.S.
METASTASIS DISTAL *	46/66 (70%)	56/76 (74%)	N.S.
FALLO GLOBAL	**66/170(39%)**	**76/129(59%)**	**0,001**

* RECIDIVA LOCAL COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA

TABLA 45

CUADROS DE RECIDIVA

ESTADO AXILAR

	N(-)	N(+)	P
RECIDIVA LOCAL *	9/28 (32%)	31/114(27%)	N.S.
METASTASIS DISTAL *	19/28 (68%)	83/114(72%)	N.S.
FALLO GLOBAL	**28/109(26%)**	**114/190 (60%)**	**0,007**

* R.L./M.D. COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA.

TABLA 46

CUADROS DE RECIDIVA

STATUS HORMONAL

	PREMENOPAUSICAS	POSTMENOPAUSICAS	P
RECIDIVA LOCAL *	12 / 42 (27%)	31 / 100(31%)	N.S.
METASTASIS DISTAL *	30 / 42 (73%)	69 / 100 (69%)	N.S.
FALLO GLOBAL	**42 / 91 (40%)**	**100/ 208 48%)**	**N.S.**

* R.L./M.D. COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA

TABLA 47

CUADROS DE RECIDIVA

	SUBGRUPO C	SUBGRUPO C ± RT
RECIDIVA LOCAL*	24/40 (60%)	5 / 29 (17%)
METASTASIS DISTAL *	16/40 (40%)	24/29(83%)
FALLO GLOBAL	40/72 (55%)	29/90(32%)

* R.L./M.D. COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA

TABLA 48

CUADROS DE RECIDIVA

	SUBGRUPO C ± QT	SUBGRUPO C +RT+QT
RECIDIVA LOCAL *	7 / 17 (41%)	6 / 56 (11%)
METASTASIS DISTAL *	10 / 17 (59%)	50 / 56 (89%)
FALLO GLOBAL	**17 / 17 (100%)**	**56 / 120(46%)**

* R.L./M.D. COMO PRIMERA MANIFESTACION DE FALLO

TABLA 49

TIEMPO MEDIO DE APARICION DE LA RECIDIVA

SUBGRUPO C (n=72)

RECIDIVA LOCAL *	17 MESES
METASTASIS DISTAL*	23 MESES
FALLO GLOBAL	**23 MESES**

*R.L./M.D. COMO PRIMERA MANIFESTACION DE FALLO

TABLA 50

TIEMPO MEDIO DE FALLO Y TAMAÑO TUMORAL

SUBGRUPO C (n = 72)

	ø ≤ 5 CM.	ø ≥ 5 CM.
RECIDIVA LOCAL	21,6 MESES	16,1 MESES
METASTASIS DISTAL	28 MESES	20 MESES

TABLA 51

TIEMPO MEDIO DE FALLO Y ESTADO AXILAR

SUBGRUPO C (n = 72)

	N(-)	N(+)	N+(1-3)	N+(≥4)
RECIDIVA LOCAL	28 MESES	10,7 MESES	20 MESES	5,5 MESES
METASTASIS DISTAL	34 MESES	18 MESES	23 MESES	13 MESES

TABLA 52

PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA / RECIDIVA LOCAL

SUBGRUPO C (n= 72)

MASTECTOMIA	----------> R.L.	17 MESES
R.L.	----------> EXITUS	25 MESES
PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA (5 a.)		**20 %**
SUPERVIVENCIA MEDIA		**42 MESES**

TABLA 53

PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA / METASTASIS DISTAL

SUBGRUPO C (n = 72)

MASTECTOMIA	----------> M.D.	23 MESES
M.D.	----------> EXITUS	7 MESES
PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA (5 a.)		0 %
SUPERVIVENCIA MEDIA		30 MESES

TABLA 54

CUADROS DE RECIDIVA Y TIPOS DE RESPUESTA

RECIDIVA LOCAL (R.L.) * 60 PACIENTES

METASTASIS DISTAL (M.D.) ** 193 PACIENTES

	R.LOCAL	M.DISTAL
REMISION COMPLETA	20/60 (43%)	49/193(25%)
SUPERVIVENCIA MEDIA	45 MESES	43 MESES

*GRUPO DE PACIENTES EN SITUACION CLINICA DE RECIDIVA LOCAL TRATADAS CON RT +/- QT+/- HT.

**GRUPO DE PACIENTES EN SITUACION CLINICA DE METASTASIS DISTAL TRATADAS CON QT +/- HT.

*** FOLLOW-UP MEDIO: 60 MESES

TABLA 55

CUADROS DE RECIDIVA Y TIPOS DE RESPUESTA

RECIDIVA LOCAL (RL)* : 60 PACIENTES

METASTASIS DISTAL (MD)**: 193 PACIENTES

	R.LOCAL	M.DISTAL
REMISION PARCIAL / AUSENCIA DE RESPUESTA	34/60 (57%)	148/193 (75%)
SUPERVIVENCIA MEDIA	20,5 MESES	20 MESES

*GRUPO DE PACIENTES EN SITUACION CLINICA DE RECIDIVA LOCAL TRATADAS CON RT +/- QT +/_ HT.

**GRUPO DE PACIENTES EN SITUACION CLINICA DE METASTASIS DISTAL TRATADAS CON QT +/- HT.

***FOLLOW - UP MEDIO : 60 MESES

TABLA 56

CUADROS DE RECIDIVA Y TIPOS DE RESPUESTA

	SUPERVIVENCIA MEDIA	TD
R. LOCAL/M.DISTAL REMISION COMPLETA	44 MESES	20
R. LOCAL/M.DISTAL R.PARCIAL/NO RESPUESTA	20 MESES	10

HIPOTESIS

CRECIMIENTO TUMORAL : EXPONENCIAL

VOLUMEN TUMORAL R.L./M.D. EN EL INSTANTE DEL TRATAMIENTO 10^9 CELULAS - 1 CM^3

DATOS

	MASA CELULAR INICIAL	MASA CELULAR EXITUS	TD
R. COMPLETA	10^6	10^{12}	20
R.PARCIAL /NO RESPUESTA	10^9	10^{12}	10

TABLA 57

VOLUMEN TUMORAL / RESPUESTA TERAPEUTICA

PACIENTES CON RECIDIVA LOCAL 60

	REMISION COMPLETA	P
VOLUMEN RECIDIVA		
< 5 CM.^{3}	19/36 (53%)	0,05
> 5 CM.^{3}	7/24 (29%)	
TIPO DE RECIDIVA		
UNICA	21/42 (50%)	0,03
MULTIPLE	5/18 (27%)	

TABLA 58

VOLUMEN TUMORAL Y RESPUESTA TERAPEUTICA

PACIENTES CON METASTASIS DISTAL 193

	REMISION COMPLETA	P
NUMERO DE LOCUS		
1 LOCUS	31/82 (37.5%)	
		0,04
> 1 LOCUS	15/111(13.5%)	

TABLA 59

RECIDIVA LOCAL ∠ METASTASIS DISTAL

PACIENTES CON RECIDIVA	60
METASTASIS DISTAL POSTERIOR	50/60 (83%)

	M. DISTAL POSTERIOR	P
R. LOCAL ∠ REMISION COMPLETA (26/60)	16/26 (61%)	0,03
R. LOCAL ∠ REMISION PARCIAL /NO R. (34/60)	34/34 (100%)	

FOLLOW -UP MEDIO 60 MESES

TABLA 60

RECIDIVA LOCAL / METASTASIS DISTAL

	M. DISTAL POSTERIOR	
	M(+)	M(-)
R. LOCAL/ REMISION COMPLETA	16/26 (61%)	10/26(39%)

FOLLOW - UP MEDIO 60 MESES

TABLA 61

RECIDIVA LOCAL / METASTASIS DISTAL

PACIENTES CON RECIDIVA LOCAL EN REMISION COMPLETA SIN EVIDENCIA DE METASTASIS DISTAL POSTERIOR (n=10/26=39%)

TAMAÑO DEL PRIMARIO	≤ 5 CM.	≥ 5 CM.	P
	8/10(80%)	2/10(20%)	0,08
ESTADO AXILAR	N(-)	N(+)	
	7/10(70%)	3/10(30%)	0,09

TABLA 62

RECIDIVA LOCAL / METASTASIS DISTAL

PACIENTES CON RECIDIVA LOCAL EN REMISION COMPLETA CON EVIDENCIA CLINICA DE METASTASIS DISTAL POSTERIOR (n=16/26=61%)

TAMAÑO DE PRIMARIO	≤ 5 CM.	≥ 5 CM	P
	3 /16(20%)	13 /16(80%)	0,06
ESTADO AXILAR	**N(-)**	**N(+)**	
	2 /16(15%)	14 /16(85%)	0,04

TABLA 63

RECIDIVA LOCAL / METASTASIS DISTAL

PACIENTES CON RECIDIVA LOCAL EN REMISION COMPLETA CON EVIDENCIA CLINICA DE METASTASIS DISTAL POSTERIOR

NUMERO DE CASOS		16 / 26 (61%)
TRATAMIENTO	3 / 16 QT	
	10 / 16 QT + RT	
	3 / 16 RT SOLO	

DATOS DE CINETICA

INTERVALO MASTECTOMIA	------> R. LOCAL	14 MESES
INTERVALO R. LOCAL	------> M. DISTAL	32 MESES
INTERVALO M. DISTAL	------> EXITUS	20 MESES

TABLA 64

RECIDIVA LOCAL / METASTASIS DISTAL

PACIENTES CON RECIDIVA CLINICA EN REMISION COMPLETA SIN EVIDENCIA DE METASTASIS DISTAL POSTERIOR

NUMERO DE CASOS		10 / 26 (39%)
TRATAMIENTO	5 / 10	QT
	4 / 10	RT + QT
	1 / 10	RT SOLO

DATOS DE CINETICA

INTERVALO MASTECTOMIA ------->	R. LOCAL	24 MESES
INTERVALO R. LOCAL ------->	ACTUALIDAD	49 MESES

TABLA 65

5.DISCUSION

5.1.IRRADIACION POSTOPERATORIA Y RECIDIVA LOCO-REGIONAL

Los resultados del presente estudio demuestran , inequivocamente , que la irradiación postoperatoria reduce , de manera importante y significativa , la frecuencia de recidiva local tras cirugia.Tales resultados concuerdan ampliamente con lo publicado en la literatura occidental de los ultimos 25 años.

En efecto,de acuerdo con los datos de CHU (65) en pacientes de cáncer de mama con axila positiva , la incidencia de recidiva en región supraclavicular puede alcanzar un nivel del 23 % cuándo no se lleva a cabo irradiación tras Mastectomia.Esta cifra se reduce a

menos del 10 % con una dosis de radiación de 3.500 rads en 3 ½ semanas y al 6 % cuando la dosis de radiación y el tiempo de administración de la misma son , respectivamente , 4.000 - 4.500 rads y 4 - 4 ½ semanas. Los resultados del Memorial Hospital (66) demuestran por ello , no solo que la radioterapia postoperatoria es efectiva en la prevención de la recidiva local , sino que ponen de manifiesto tambien que la magnitud del control tumoral inducido es dosis-dependiente.Igualmente demostrativa de la cuestión es la experiencia de FLETCHER y cols (26 , 67 , 68) segun los cuales el nivel de recidiva loco-regional en las areas supraclavicular (20 - 26 %) , paraesternal (9 %) y pared torácica (hasta 45 % en casos N+) de las enfermas sometidas a mastectomia radical solo , decrece de manera significativa tras la irradiación (1,5 % , 0 % , 10 % respectivamente). La reducción , considerable , de los porcentajes de recidiva anteriores indica que la dosis de radiación utilizada (5.000rads / 5 semanas o su equivalente,TDF = 80 - 85 ,

cuando se utilizan fraccionamientos diferentes de la dosis) esteriliza , de modo efectivo , los depósitos subclinicos de células tumorales que puedan haber quedado alojadas en los linfáticos periféricos o en la pared torácica. Los resultados de numerosos ensayos clinicos prospectivos realizados a lo largo de los ultimos 20 años (25 , 69 , 70 , 71) y los trabajos de distintos autores (30,31,35,65,72,73,74,75,76,77) sustentan con firmeza este hecho que nadie pone , hoy , en discusión.

5.2.PREVENCION O TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS (?)

Establecido que la asociación Cirugia + Irradiación postoperatoria proporciona un indice de control tumoral loco-regional mas elevado que el que ofrece la cirugia sola ¿ debe , la radioterapia postoperatoria , ser utilizado , sistemáticamente , en

todas las enfermas de cancer de mama localizado sometidas a tratamiento quirurgico con elevado riesgo de desarrollo posterior de recidiva loco-regional? ; ¿es aconsejable , por el contrario , como sostienen algunos autores (78 ,79) la noción de "esperar y ver" e irradiar las recidivas loco-regionales cuando su presencia clinica es manifiesta ?

La respuesta a esta doble pregunta plantea a dos nuevas interrogantes : a) ¿ el control de las recidivas es efectivo en todos los casos?; b)los focos tumorales que definen una recidiva loco-regional ¿ son , en si mismos , una fuente de metastasis distal posterior ?.

5.2.1. RECIDIVA LOCO-REGIONAL . RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y ELEMENTOS DE PRONOSTICO.

A pesar de los progresos experimentados en los ultimos años en el tratamiento del cáncer de mama , la

recidiva loco-regional continúa representando un serio problema en pacientes afectas de cancer de mama localizado sometidas a mastectomia. De acuerdo con la experiencia de numerosos autores , la pared toracica seguida de la región supraclavicular parecen los mas comunes sitios de recurrencia (80 , 81 , 82) y entre los factores que influyen sobre la respuesta al tratamiento , destacan, el intervalo de tiempo hasta la recurrencia (81,82,83,84,85)el tamaño de la lesión(81)y la localización de las recidivas (82). Se ha encontrado , por otra parte , que el pronostico de las pacientes se encuentra relacionado de alguna manera con el tratamiento inicial de tal manera , que las enfermas sometidas a mastectomia + quimioterapia , presentan menor supervivencia que aquellas tratadas con mastectomia con/sin irradiación postoperatoria(84,86) El pronostico se ha asociado , igualmente , con el grado de invasión axilar , ofreciendo las enfermas N(+) y N(-) niveles de supervivencia a 5 años del 26% y 44 % de los casos , respectivamente (87,88).

La utilización de la irradiación en el control de las recidivas loco-regionales del cancer de mama ha proporcionado resultados discrepantes. Asi , mientras TAPLEY y cols (68) arguyen que el control de las recidivas es habitualmente infructuoso , CHU tiene referidas cifras de control de , aproximadamente , 70 % de los casos tratados (89). En terminos generales , la supervivencia cruda en pacientes con respuesta completa parece estar situada entre el 21 % y el 38 % a los 5 años , con una supervivencia libre de enfermedad comprendida entre el 3 % y el 26 % (81,82,83,84,89) y la evolución posterior de las pacientes tratadas parece estar en relación con el tipo de respuesta obtenido , dado que el pronóstico a largo plazo mejora con la remisión completa(84 , 89).

La adición de quimioterapia adyuvante al tratamiento loco-regional con irradiación ha producido resultados contradictorios y asi , mientras BECK y cols(83) han descrito una clara mejoria de la

supervivencia libre de enfermedad , BUZDAR y cols (90) , TOONKEL y cols (82)y JANJAN y cols(91)no han encontrado diferencia alguna en la supervivencia con el tratamiento combinado.

Quimioterapia y tratamiento hormonal se han ensayado,por ultimo , como procedimientos terapeuticos de primera linea para el control de la enfermedad maligna recidivante de la mama. La quimioterapia sola ha proporcionado un 13 % de respuestas completas y hasta un 47 % de remisiones parciales , con un indice de supervivencia medio de 2 años , mientras que el tratamiento endocrino - Ovariectomia / Tamoxifen en enfermas pre y postmenopaúsicas , respectivamente - se ha encontrado asociado con un 13 - 19 % de remisiones completas , 29 - 31 % de respuestas parciales y un nivel de supervivencia medio de alrededor de 2 años (92 , 93).

Nuestros resultados son superponibles con lo

publicado hasta ahora. En efecto , el indice de remisiones completas obtenido se ha situado en el 43 % de los casos , aproximadamente , habiendose encontrado mayor numero de respuestas completas y mas largos periodos de control en las pacientes que recibieron irradiación que en las que fueron sometidas a medidas terapeúticas de carácter sistémico. Elementos predictivos de una respuesta favorable al tratamiento instaurado han resultado ser , por otra parte , la edad de las pacientes en el momento de la recidiva , el status premenopaúsico , un intervalo libre de enfermedad prolongado tras tratamiento del primario , asi como el tamaño (pequeño) ,numero (foco único) y localización (en pared torácica) de las recidivas.

A pesar de que la remisión completa se obtuvo en casi el 50 % de los casos , el pronóstico general de las pacientes que presentan recidiva loco-regional como primera manifestación de recurrencia no es bueno. En nuestra serie el 100% de las enfermas que presentaron

remisión parcial y el 60 % de las que ofrecieron una respuesta completa al tratamiento de la recidiva , desarrollaron con posterioridad diseminación distal de la enfermedad encontrandose libres de enfermedad , 5 años después de finalizado el tratamiento , solo el 17 % de los casos (10 / 60). Resultados semejantes , con indices de supervivencia libre de enfermedad comprendidos entre el 10 % y 35 % han sido publicados por BEDWINEK (81 , 94) , DEUTSCH (87) y otros . Como la mayoria de los pacientes con recidiva local o regional acaban muriendo de metástasis : a) es general el estado de opinion que considera de mal pronóstico el cáncer de mama loco-regionalmente recidivado ; b) el tratamiento de las recidivas debe realizarse de la forma mas agresiva posible ; c) el tratamiento de elección es la irradiación (previa la extirpación de la lesión en casos de recidiva unica , o previa la documentación anatomo - patológica de la recurrencia en casos de recurrencia múltiple).

Una importante cuestión en relación con el tratamiento y pronostico de las pacientes que hacen recidiva loco-regional tras mastectomia es que la adición a la cirugia de quimioterapia adyuvante no ha producido una reducción significativa de la incidencia de recidiva respecto de la observada tras mastectomia solo. Este hallazgo , que es sorprendente por lo acusado de las cifras (100 % de recidivas) en las enfermas del subgrupo C + QT del presente analisis , ha sido subrayado tambien por otros autores (86 ,87 , 95) . Recientemente , incluso , ha sido identificado un particular conjunto de pacientes en las cuales la probabilidad de recidiva loco-regional iguala o excede a la probabilidad de aparicion de metastasis distales , a pesar del tratamiento con quimioterapia adyuvante a que tales pacientes fueron sometidas (86 , 87 , 96) .De este conjunto de enfermas forman parte pacientes con tumores T 3 (ø > 5 cm.) e invasión axilar masiva (N+ =4 - 7) y/o afectas de algun otro factor de mal pronóstico como la invasión de la fascia de pectoral.

Lo importante del hallazgo descrito , que coincide sustancialmente con nuestros propios resultados , es que precisamente en este subgrupo de pacientes la supervivencia a largo plazo puede verse mejorada mediante la adición de irradiación loco-regional al tratamiento sistemico postquirurgico. En pacientes con 8 , 10 o mas nodulos linfáticos afectos, la incidencia de metástasis distal excede la incidencia de recidiva loco-regional , razón por la cual la irradiación postoperatoria , aunque mejora el control local y regional de la enfermedad , no ejerce un impacto global apreciable en la supervivencia (97 , 98).

En virtud de las consideraciones anteriores ,a la pregunta ¿ es aconsejable "esperar y ver " e irradiar la recidiva loco-regional cuando su presencia clinica es manifiesta ? la respuesta es NO y ello por tres razones fundamentales : a) porque el tratamiento de las recidivas no consigue una tasa de remisionas completas superior al 50 % ; b) porque aún en el caso

de conseguir una remisión completa la frecuencia con la que hacen metástasis distal posterior las enfemas que recidivan es considerable ; c) porque en ciertos subgrupos de pacientes (T 3 , N+≥ 4) la irradiación loco-regional , asociada o no a QT adyuvante , puede mejorar los indices de supervivencia a largo plazo.

La conclusión general de todo lo anterior es que , en cáncer de mama operable y operado , la conducta terapeútica mas razonable hoy dia debe estar orientada hacia la prevención de la recidiva local. De acuerdo con los resultados del presente estudio , coincidentes en lo fundamental con la opinión general de cada vez mayor numero de autores , este objetivo fundamental debe alcanzarse mediante el empleo sistematico de la irradiación postoperatoria.

Una cuestión a dilucidar es si para alcanzar este objetivo es necesario irradiar a la totalidad de las pacientes de cancer de mama localizado sometidas a

tratamiento quirurgico o si la irradiación postoperatoria debe restringirse a las enfermas con alto riesgo de recidiva loco-regional y a aquellas otras en las que pueda esperarse un incremento significativo en la supervivencia. Como tanto el riesgo de recidiva loco-regional como de posible incremento en la supervivencia coinciden cuando las pacientes se encuentran afectas de tumores de gran diametro (ø ≥ 5 cm.) y/o presentan axila positiva , el problema radica , en realidad , en saber si deben someterse a irradiación postoperatoria las pacientes con cancer de mama estadios I / II y/o axila N(-) tratadas previamente con cirugia mutilante.

De acuerdo con los datos existentes en la literatura , el papel de la RT postoperatoria en tales pacientes es muy limitado . En efecto , segun HAAGENSEN (5 , 99) la tasa de recidiva local en pacientes N (-) con tumor de pequeño diametro sometidas a mastectomia radical es muy baja y oscila en torno al 1.2 % (7 /466

pacientes). DONEGAN (100) , en una serie de 704 enfermas tratadas con mastectomia radical tambien ha descrito una incidencia de recidiva loco-regional en pacientes N(-) axilar no superior al 6,5 % frente al 33 % en enfermas con 4 o mas nódulos axilares afectos. FISHER (101) y otros autores tienen publicados hallazgos semejantes. La respuesta a la questión anteriormente planteada ¿ deben irradiarse postoperatoriamente las enfermas de cancer de mama afectas por tumores de pequeño diametro y axila N(-) ? deberia ser , en consecuencia , NO.

En el medio en el que nosotros nos desenvolvemos y en otros medios semejantes, sin embargo , esta posición debe ser matizada dado que el en análisis efectuado en el curso del presente trabajo presentaron recidiva loco-regional un 21 % - 25 % , respectivamente , de la enfermas estadios I / II y axila N(-) tratadas solo quirurgicamente(subgrupo C) y hasta un 16 % de las pacientes estadios I / II sometidas a quimioterapia

adyuvante tras cirugia (subgrupo C + QT). La discrepancia existente entre nuestros hallazgos y los publicados por otros autores puede ser facilmente explicada en terminos de " clearance " quirurgico y / o analisis histopatologico insuficientes de la pieza de excisión axilar . Queda claro , no obstante , que decidir la no irradiación de las pacientes N(-) / E I /II es una decisión dificil de adoptar , aun cuando conceptual y clinicamente existan razones suficientes para ello.

5.2.2. RECIDIVA LOCAL Y METASTASIS DISTAL. RELACION CAUSA EFECTO (?)

Desde su introducción en la medicina clinica , la irradiación postoperatoria ha sido utilizada con el propósito de incrementar el grado de control local de los tumores malignos y , simultaneamente , de elevar los indices de supervivencia a largo plazo.

En cancer de mama la consecución del primer objetivo es definitiva . El efecto global sobre la supervivencia producido por la irradiación es , en cambio , pequeño (97 , 98 ,102) y puesto que en este tipo de pacientes la muerte sobreviene habitualmente como consecuencia de las metastasis , la discordancia observada en el binomio control local / supervivencia puede explicarse de tres maneras distintas (97) :

a) Existe una cierta compensación entre el numero de pacientes en las cuales la diseminación metastasica se reduce como consecuencia del control local de la enfermedad y el número de pacientes en las cuales el proceso metastasico se acentua tras la irradiación local.

b) El control local del tumor primario no influye para nada sobre la incidencia de metástasis distales.

c) El efecto beneficiosos de la irradiación se

desarrolla solo en un pequeño subgrupo de pacientes y resulta , por tanto , no significativo cuando se analizan juntos todos los casos de cancer mamario de una serie determinada.

La primera hipótesis se produciria , tal vez , en caso de que la irradiación postoperatoria promoviese el desarrollo activo de las metastasis mediante el presunto papel de agente inmuno supresor que le han adjudicado algunos autores. MEYER (103) en 1970 y STJERNWARD (104) en 1974 han argumentado en particular , que una posible deficiencia radio-inducida de los linfocitos circulantes podria conducir al incremento de las metástasis viscerales en pacientes con cancer de mama. Las tesis de ambos han sido , no obstante , adecuadamente refutadas (105,106,107,108) y en el momento actual se consideran incluso cuestionables las bases teoricas y conceptuales del principio de la inmunosupresión por radiación (108 , 109).

La segunda hipótesis (el control local del tumor no influye sobre la tasa de incidencia de metastasis distales) tampoco es valida. En efecto , el papel de la recidiva loco-regional en la iniciación del proceso metastasico distal se ha mostrado evidente en diversos estudios referentes a cancer de cervix, por un lado , (110) y a cancer de mama por otro(33 , 111). Asi , el estudio cooperativo INSTITUT GUSTAVE ROUSSY - PRINCESS MARGARET HOSPITAL ha demostrado , mediante analisis multivariado , que la inexistencia de control en el tumor primario y nodulos linfaticos axilares correlaciona significativamente con un mayor riesgo de extensión distal de la enfermedad(111). Por otra parte ,en el ensayo del GUY'S HOSPITAL(33) , en el cual las pacientes fueron randomizadas entre mastectomia radical y tumorectomia + irradiacion (25 - 30 Gy en 10 dias , una dosis claramente insuficiente para el control de la enfermedad axilar) la frecuencia de fallo local y metástasis distal posterior en enfermas estadio II , N 1 clinico , fue significativamente mas

elevada en las pacientes del grupo consevador . Este hecho sugiere , con fuerza , la idea de que las metastasis linfáticas axilares pueden actuar como focos de extensión distal y esta de acuerdo con el denominado proceso de diseminación tumoral "multi - step "(112)

Los resultados del ensayo Nº4 del National Surgical Adyuvant Breast Project (113) son igualmente demostrativos. Fines especificos del citado ensayo fueron : a) en pacientes con axila clinicamente positiva determinar si la mastectomia radical y la mastectomia simple + irradiación postoperatoria constituyen procedimientos equivalentes; b) en enfermas con axila negativa determinar si la mastectomia simple + RT postoperatoria o la mastectomia simple sola con excisión electiva de los linfáticos axilares (si estos se hacen clinicamente manifiestos con posterioridad) son procedimientos tan efectivos como la mastectomia radical. Dos observaciones de particular interes se han derivado de este importante estudio : i) 14 % - 15 % de las enfermas que fueron

tratadas con mastectomia simple sin RT postoperatoria presentaron enfermedad axilar clinica postmastectomia , que obligó a realizar una disección axilar ; ii) dos terceras partes de las enfermas que fueron sometidas a disección axilar postmastectomia por recidiva axilar , presentaron posteriormente diseminación distal.

Ambas observaciones constituyen un hecho sin discusión , dado el caracter prospectivo del ensayo del que derivaron , que reafirma el concepto de que los acumulos de células tumorales viables alojadas en los linfáticos regionales o en la pared torácica representan una fuente potencial de extensión a distancia de la enfermedad.

No siendo validas la primera ni la segunda hipótesis , parece claro que la existencia de un conjunto particular de pacientes de cancer de mama en el que la irradiación postoperatoria puede incrementar la supervivencia posee cierta verosimilitud . La

irradiación postoperatoria puede prevenir , de hecho , el desarrollo del proceso de diseminación en pacientes sin metastasis distales en el momento en que se detecta y trata un foco de recidiva loco-regional con capacidad metastatizante.

Tratando de profundizar en el analisis de este problema , se ha llevado a cabo , recientemente , un importante estudio en VILLEJUIF cuyo objetivo principal ha sido la estimación cuantitativa del tamaño del tumor primitivo de mama en el instante de la diseminación. Utilizando datos procedentes del analisis de 2648 pacientes de cancer mamario sometidas a cirugia sin QT adyuvante KOSCIELNY y cols (42 , 43) han demostrado la existencia de una correlación estadisticamente significativa entre el diametro del primario y la probabilidad de la metastatización. Se ha encontrado , ademas , que el volumen umbral medio a partir del cual ocurre la diseminación se encuentra , asimismo , estadisticamente relacionado con el numero de

nodulos linfáticos afectos y el grado de diferenciación histológica del tumor (42) . Asi , en pacientes con tumores menores de 2 c. de diametro y 1-3 nodulos axilares afectos la probabilidad de que haya ocurrido la diseminación neoplasica cuando se somete a tratamiento el primario es del orden del 25 %. ¿ Ayudan estos datos a identificar en que fracción de pacientes es efectiva la irradiación postoperatoria para prevenir el fenomeno metastatizante ? Sin duda alguna , SI. Veamoslo.

En 1976 y 1983,LACOUR y col(114,115)publicaron los resultados obtenidos en un estudio cooperativo randomizado en el cual intervinieron 1580 enfermas de cancer de mama sometidas , unas,a mastectomia radical y otras a mastectomia radical ampliada mediante disección de la cadena mamaria interna. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años del tratamiento mostró ser particularmente elevada en un pequeño subgrupo de pacientes constituido por enfermas

con tumores T 1 / T 2 de cuadrantes internos o region central y axila positiva .

Caracteristica esencial de este subgrupo de pacientes , que representó solo el 13 % del total , fue que en un 31 % de las mismas se encontró tumor en los nodulos linfáticos mamarios internos en una proporción muy superior a la ofrecida por otros tumores T 1 / T 2 . De esta manera , a pesar del reducido numero de casos que resultan beneficiados por la ampliación del acto quirurgico no cabe duda de que la excisión de los linfáticos mamarios internos se asocia con un mejor pronóstico en tales pacientes.

Resultados similares se han obtenido mediante el uso de irradiación postoperatoria tras mastectomia . En efecto , en una serie de pacientes de cancer de mama que incluyó tumores T 0 / T 1 / T 2 y T 3 (diametro maximo no superior a 7 CM.) sin afectacion de piel ni invasión de las estructuras de la pared torácica , en

situacion N 0 / N 1 clinica (N(+) histológico axilar) edad inferior a 70 años y ausencia de metastasis , SARRAZIN , TUBIANA , ARRIAGADA y otros (28 , 112 ,116) pudieron separar los siguientes subgrupos terapeuticos .

* Subgrupo 1 ,sometido a mastectomia radical sin disección mamaria inter a ni RT postoperatoria (73 pacientes,36 de los cuales tenian tumor localizado en cuadrantes internos / región central).

* Subgrupo 2 , tratado con mastectomia radical ampliada sin RT postoperatoria (78 pacientes , 34 de los cuales presentaron una localización circunscrita a los cuadrantes interno) .

* Subgrupo 3 , sometido a mastectomia radical + irradiación postoperatoria (87 pacientes , 35 de los cuales exhibieron tumores localizados en cuadrantes internos y / o región central).

* Subgrupo 4 , tratado mediante la combinación mastectomia radical ampliada + irradiación postoperatoria (182 pacientes , 127 de los cuales tenian localizado el primario en cuadrantes internos o region central de la mama).

No se utilizó QT adyuvante en ninguna de las enfermas anteriormente descritas y en todos los subgrupos las pacientes premenopausicas fueron sometidas a castración radiológica.

Los análisis de supervivencia arrojaron los siguientes datos : a) no hubo diferencias significativas en la supervivencia global o libre de enfermedad de los distintos subgrupos , globalmente analizados ; b) las pacientes con tumores en cuadrantes externos sobrevivieron igual con independencia del tratamiento a que fueron sometidas ; c) la supervivencia de las pacientes con tumores de

cuadrantes internos y/o region central sometidas solo a mastectomia fue , en cambio , significativamente menor que la ofrecida por las pacientes que recibieron irradiación postoperatoria , disección mamaria interna o ambas cosas a la vez , tanto en términos de supervivencia global como libre de enfermedad a los 5 años de finalizado el tratamiento ; d) la incidencia acumulativa de metastasis distal fue similar en las enfermas de los cuatro subgrupos afectas por tumores de cuadrantes externos pero , en tumores de cuadrantes internos , dicha incidencia fue significativamente mas elevada en el subgrupo de pacientes tratadas con mastectomia radical.

Esta claro , en consecuencia ,que el incremento observado en la supervivencia se debe a la disminución de la incidencia de metástasis distales en las pacientes sometidas a irradiación postoperatoria y/o disección mamaria interna y esta claro , tambien , que un foco de recidiva loco-regional puede ser , de hecho

lo es en ciertos casos , una fuente de diseminación tumoral posterior indudable.

Los resultados de nuestro estudio concuerdan notablemente con las observaciones anteriores.Entre los puntos de coincidencia mas importantes pueden citarse los siguientes : 1) en una y otra experiencia existe una cierta fracción de pacientes que , bien con tumor alojado en los linfáticos de la mamaria interna , bien en forma de recidiva clinica en la pared torácica , se encuentran libres de enfermedad distal en un momento determinado de la historia natural del tumor ; 2) esta fracción de pacientes es peqeña (13 % en la experiencia de VILLEJUIF , 17 % en nuestro caso); 3) caracteristica esencial de tales pacientes es la de ser portadoras de tumores de diametro no excesivo (T 1 / T 2 , ø < 5 cm.) con axila no masivamente infestada ; 4) el tratamiento de la enfermedad residual tumoral (linfáticos mamarios internos) o de la recidiva loco-regional mejora la esperanza de vida de las pacientes;

5) el cancer de mama no es siempre, desde el principio ,una enfermedad diseminada;6)siendo pequeña la fracción de pacientes cuya supervivencia a largo plazo mejora con el tratamiento local es posible que el impacto sobre la supervivencia de este pueda no ser significativo cuando los resultados se analizan de una forma global.

Queda una ultima cuestión que discutir en relación con el volumen o diametro tumoral umbral por encima del cual se inicia el fenomeno metastatizante .Que la influencia de la masa tumoral en el proceso de diseminación es real lo demuestran dos tipos distintos de descubrimientos : a) la capacidad metastatizante , gobernada por mecanismos de base genética(54,87) , se adquiere a lo largo de la evolución o historia natural de los tumores : b) el tamaño critico sobrepasado el cual es alta la probabilidad de diseminación varia de unos tumores a otros .

En relación con este ultimo aspecto , es obvio que en algunos tumores (carcinoma microcitico de pulmon , por ejemplo) el tamaño tumoral medio

necesario para la diseminación es mucho mas pequeño que el de los tumores de vias aerodigestivas superiores (42 , 54) . De no ser asi no podria explicarse el hecho de que en el primer caso , el control local del tumor no ejerza impacto alguno sobre la supervivencia , mientras que en el segundo , la irradiación postoperatoria puede conducir a la curación de los pacientes , aún en el supuesto de fallo quirurgico inicial. De igual modo , el hecho de que en determinadas circunstancias (cancer de cavidad oral , por ejemplo) la supervivencia global y/o libre de enfermedad a largo plazo no se vea significativamente alterada por la excisión profiláctica (pacientes N 0) o electiva (pacientes N 1) de los linfaticos cervicales (97,117) demuestra que , efectivamente , en este tipo de tumor el proceso de diseminación distal se inicia " tarde " en el tiempo . De ahi la probabilidad de curación con medidas de control loco-regional sólo.

En cancer de mama debe operar un mecanismo semejante .La elevada frecuencia con la que este tumor se encuentra diseminado desde el principio , indica que la adquisición del poder metastatizante ocurre " pronto " en la historia natural del mismo. No obstante , la evidencia de que el tratamiento de focos de recidiva loco-regional concretos puede conducir a la curación de un cierto subgrupo de pacientes , explica que el proceso de diseminación pueda " retrasarse " en algunos casos un tiempo suficiente como para hacer posible el control de la enfermedad.

5.3.IRRADIACION POSTOPERATORIA Y SUPERVIVENCIA

Los resultados del presente estudio , en lo que a influencia de la irradiación postoperatoria sobre el nivel de supervivencia alcanzado en pacientes de cancer de mama se refiere , puede resumirse brevemente en los siguientes puntos :

a) Globalmente considerados todos los casos , la irradiación postoperatoria no modifica significativamente las tasa de supervivencia a largo plazo de las pacientes tratadas con cirugia solo.

b) En pacientes afectas por tumores de pequeño diametro y axila N(-) no se ha demostrado beneficio alguno en la supervivencia con el uso de irradiación postoperatoria asociada a la mastectomia.

c) En dos determinados subgrupos de pacientes el incremento en la supervivencia es , por el contrario ,

claramente significativo.Caracterizan a estos dos subgrupos los siguientes aspectos: i)tumor localmente avanzado(ø > 5 cm.);ii) situación N(+) axilar .

Trataremos de discutir estas observaciones a la luz de la experiencia internacional.

En terminos generales , cuando los analisis se realizan en forma global , sin la introducción de elementos discriminantes, los niveles de supervivencia a largo plazo de las enfermas de cancer de mama , cualquiera que sea el indice de recidiva local observado , no se han encontrado alterados de manera significativa con el uso de la irradiación postoperatoria.Numerosos estudios retrospectivos y ensayos randomizados , a los que posteriormente nos referiremos han dejado claro este hecho. GLICKSMAN sostiene que semejante conclusión representa un fuerte argumento en contra de la idea de considerar a las areas de posible recidiva loco-regional como nidos de

diseminación distal(78). Contraria a la anterior es , en cambio , como hemos visto anteriormente la tesis de TUBIANA y cols(54 , 97) para quienes la aparición de una recidiva local puede inducir un efecto adverso sobre la supervivencia si se cumplen las dos siguientes condiciones: i) en el momento de llevarse a cabo el tratamiento del primario no existen focos microscópicos distales de carcinoma;ii) la recidiva inicia el proceso metastásico antes de ser detectada y tratada.

La virtualidad de la primera de estas dos condiciones es inobjetable si se piensa que el tratamiento loco-regional solo consigue el control de algo mas de la mitad de los canceres de mama estadios I y II (24 ,118).Sobre la segunda , la noción mas importante a retener es que el proceso metastasico se inicia-ya lo hemos dejado explicitado con anterioridad - en un tumor cuando la masa de este alcanza un tamaño

critico.En tumores experimentales el rango de tamaño tumoral dentro del cual ocurre la diseminación es pequeño. En el cancer humano dicho rango es mucho mas amplio(42,54,97). Asi , en pacientes de cancer de mama la probabilidad de la diseminación metastasica correlaciona - aparte la masa tumoral- con otros factores:grado histologico y número de nodulos axilares afectos principalmente. Ello explica que en pacientes con tumores Grado III y 4 o mas nodulos linfáticos axilares afectos ocurra diseminación distal en el 50 % de los casos cuando el diametro tumoral es de , aproximadamente , 1 cm(42) y hace admisible la idea , tambien ,de que , en situacion subclinica , tanto el primario como cualquier otra area tumoral no tratada pueda iniciar un proceso metastasico previamente inexistente.

5.3.1.ESTUDIOS NEGATIVOS

Numerosos ensayos clinicos han establecido , de

manera concluyente, que, en términos generales la irradiación postoperatoria no mejora la supervivencia de las enfermas afectas de cancer de mama localizado tras mastectomia.Los estudios mas importantes a este respecto son , quizás , los siguientes:

5.3.1.1.ENSAYO CLINICO DE COPENHAGUE

En 1951 KAAE y JOHANSEN iniciaron en el RADIUM CENTER de COPENHAGUE un estudio clinico randomizado orientado hacia la comparación de los resultados obtenidos tras mastectomia radical con los que proporciona la mastectomia simple asociada a RT postoperatoria! Se incluyeron en el ensayo 630 enfermas a quienes se dividió en dos grupos : a) las consideradas como estadios I (T 1 -T 2 , N 0): b) las enfermas operables de otros estadios (T 1 -T 2 -T 3, N 1). La supervivencia libre de enfermedad a los 5

años no mostró diferencias significativas entre los dos grupos(70 , 77).

KAAE y JOHANSEN han publicado recientemente (119) los resultados a 15 años y demostrado , igualmente , que a mas largo plazo no existe tampoco diferencia global alguna en la supervivencia de ambos grupos de pacientes. El trabajo de KAAE y JOHANSEN es importante , sin embargo porque invalida la pretendida acción nociva de la irradiación sobre la supervivencia de las enfermas de cáncer de mama a traves de un supuesto y nunca probado efecto depresor sobre los mecanismos de inmunocompetencia.

5.3.1.2. ENSAYO CLINICO DEL NSABP. PROTOCOLOS B-04 Y B-06.

EN 1971 , despues de casi una decada de

planificación , investigadores d 34 instituciones medicas de los Estados Unidos y Canada iniciaron el NSABP (National Surgical Adyuvant Breast Project) con el objeto de comparar diversas alternativas de tratamiento conservador con la mastectomia radical. Elemento fundamental del estudio fue la presencia o no de linfáticos axilares clinicamente afectos y sus fines consistieron : 1) en pacientes con nodulos axilares clinicamente positivos determinar si la mastectomia radical y la mastectomia simple + irradiación postoperatoria son procedimientos equivalentes;2) en enfermas con axila negativa determinar si la mastectomia simple con RT postoperatoria o la mastectomia simple sola con excisión electiva de los linfáticos axilares (si estos se hacen clinicamente manifiestos con posterioridad) son procedimientos tan efectivos como la mastectomia radical.

En 1974 , cuando el numero de enfermas tratado alcanzó la cifra de 1700 el ensayo quedó

voluntariamente interrumpido . Los resultados del mismo , en terminos de probabilidad de supervivencia a 5 años se publicaron en 1977 (113) . No hubo diferencia significativa en la supervivencia de ninguno de los grupos y los que recibieron irradiación postoperatoria mostraron un menor indice de recidiva local.

Los resultados del protocolo B-04 junto con la creciente utilización de la cirugia conservadora en la primera parte de la decada de los setenta y la ausencia de información válida acerca de la eficacia real de este tipo de cirugia en el tratamiento del cancer de mama operable condujeron en 1976 , a la realización de un segundo estudio dentro del NSABP(B-06),estudio cuyos objetivos fueron los siguientes :

a) determinar si la conservación de la mama afecta por tumor eleva o no la probabilidad de enfermedad distal y muerte respecto de la ocurrencia de ambos eventos tras mastectomia total.

b) determinar , asimismo , si la irradiación postoperatoria , realizada tras mastectomia parcial o excisión local amplia del tumor,reduce la incidencia de recidiva local posterior a niveles comparables , al menos con los de la mastectomia simple.

c) precisar la importancia clinica del fenómeno de multicentricidad tumoral frecuentemente observado en las piezas de mastectomia.

En el protocolo de estudio se incluyeron solo pacientes afectas de cancer de mama estadios I / II con diametro tumoral > 4 cm. , que se distribuyeron aleatoriamente en uno u otro de los grupos terapeuticos suiguientes:mastectomia total , mastectomia parcial y mastectomia parcial seguida de irradiación postoperatoria. En las pacientes sometidas a mastectomia parcial se abandonaron por completo los conceptos convencionales de la cirugia oncológica y se procedió a extirpar solo suficiente tejido mamario como

para asegurar un margen de excisión quirurgica libre de tumor.En todos los casos se realizó una disección axilar sistemática y las pacientes que resultaron N(+) recibieron quimioterapia adyuvante cualquiera que fuese el grupo terapeútico en el que se las hubiera incluido. La irradiación postoperatoria se inició antes de la sexta semana postcirugia en las pacientes N(-) axilar y antes de la octava semana en las N(+) axilar (en este subgrupo de pacientes el retraso relativo en el comienzo de la irradiación fue debido a la decisión de administrar un ciclo completo de quimioterapia antes de empezar con radioterapia). La dosis de radiación utilizada fue como minimo , 5,000 rads /5 semanas /1,000 rads / semana /200 rads / fraccion sin que la dosis maxima absorbida sobrepasase los 5,300 rads. El volumen de irradiación incluyó la piel , el tejido mamario , los musculos subyacentes , los linfáticos regionales y la totalidad de la cicatriz. No se utilizaron " boosts " de radiación sobre esta.

Los resultados del estudio , en el que entraron 1843 pacientes , se han publicado en 1985(120). Los niveles de supervivencia global , supervivencia libre de enfermedad y supervivencia sin enfermedad distal , a los 5 años de finalizado el tratamiento en los grupos de mastectomia parcial - con o sin irradiación _ no fueron peores que los obtenidos con la mastectomia total. De hecho , la supervivencia libre de enfermedad observada tras mastectomia parcial + irradiación fue mejor que la que ofrecieron las pacientes sometidas a mastectomia total y lo mismo ocurrió con la supervivencia global. En concreto ,en el subgrupo de pacientes N(+) axilar el 97,9% de las que recibieron irradiación postoperatoria permanecen libres de tumor 5 años despues de finalizado el tratamiento frente a un 63.8% ($p < 0,001$) en igual situación entre aquellas que no fueron irradiadas.

5.3.1.3.ENSAYO CLINICO BRITANICO

Finalmente , el ensayo clinico británico , uno de los mayores estudios prospectivos nunca realizados , llevado a cabo sobre 2,234 pacientes afectas de cancer de mama estadios I y II , no ha evidenciado diferencias en la supervivencia a 7 años entre los grupos de irradiación postoperatoria y los de cirugia sola siendo el numero de recidivas locales en el grupo irradiado significativamente menor que el observado en el grupo control(69).

5.3.2.ESTUDIOS POSITIVOS

Si , de manera global ,la irradiación postoperatoria no eleva de forma significativa el porcentaje de supervivencia a largo plazo de las

enfermas de cancer de mama , en determinados subgrupos de pacientes , esta elevación si se produce.Pruebas de evidencia del efecto curativo - y no simplemente de acción preventiva en cuanto a la aparición de recidiva local se refiere - de la irradiación postoperatoria son, entre otras, las siguientes:

5.3.2.1.EXPERIENCIA DEL MEMORIAL HOSPITAL

Entre 1940 y 1950 se trataron en el Memorial Hospital de Nueva York 674 enfermas de cancer mamario a las que se dividió en dos grupos (66) : a) grupo de mastectomia radical o radical ampliada solo ; b) grupo de irradiación postoperatoria sobre CMI+SC tras mastectomia radical. La dosis de radiación utilizada fue variable (3.500 -4.000 rads dados con radiación de ortovoltaje en 3-4 semanas) y aunque el estudio no fue

randomizado se utilizó un procedimiento de selección de pacientes basado en la idea de irradiar aquellos casos con enfermedad mas avanzada. De esta manera en el grupo de irradiación se alcanzó un nivel de positividad axilar del 83 % mientras que en el grupo de cirugia el numero de pacientes con linfáticos axilares positivos fue del 46 % .El nivel de la invasión tumoral axilar fue igualmente distinto : 52 % de las pacientes irradiadas mostraron presencia del tumor en el apex de la axila frente a un 29 % de invasión en las que fueron solo operadas.

La supervivencia global a los 5 y 10 años fue la misma en ambos grupos.No obstante cuando las pacientes se analizaron por grupos N-/N+ o RT + / RT - se encontraron notables diferencias. Asi , en presencia de afectación linfática axilar media o baja la irradiación no modificó significativamente los niveles de supervivencia observados en el grupo de cirugia.Ahora bien , cuando la invasión tumoral alcanzó el apex

axilar ,las diferencias en supervivencia entre los grupos de irradiación y cirugia (39% y 22% respectivamente)alcanzaron significación estadistica suficiente.

Probablemente fue este el primer estudio que puso de manifiesto el efecto beneficioso sobre la supervivencia de la irradiación postoperatoria en determinadas pacientes afectas de cancer de mama localizado.

5.3.2.2.ANALISIS DE BERG Y ROBBINS

BERG y ROBBINS publicaron en 1977 el estudio realizado sobre la totalidad de las enfermas de cancer de mama localizado tratadas en 1969 en el Estado de Iowa. Fueron 1051 casos cuyo indice de supervivencia

medio alcanzó la cifra del 71%.Resultado inesperado de este análisis fue el hecho de que las pacientes sometidas a mastectomia radical + RT postoperatoria presentaron una tasa de supervivencia elevada (75%) , estadisticamente diferente ($p < 0,05$) de la que ofrecieron los casos tratados solo quirurgicamente (58%). La diferencia en supervivencia fue especialmente notable si se toma en consideración el hecho de que hubo una cierta tendencia en enviar a irradiación a las enfermas con afectación linfática axilar mas acusada (121).

5.3.2.3.ENSAYO DEL NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL

El valor de la radioterapia postoperatoria , como medida adyuvante , tras mastectomia radical ha salido fortalecido con la publicación , por HOST y BRENNHOVD , del ensayo de OSLO . Entraron en el estudio 1090

pacientes , estadios I y II , de cancer de mama. La irradiación , teniendo en cuenta el acto quirurgico desarrollado , se llevó a cabo sobre areas linfáticas SC+CMI a la dosis de 5,000 rads / 5 semanas utilizando CO-60. En el estadio I el grupo de irradiación no mostró diferencias en la supervivencia o recidiva local. En el estadio II , los indices de recidiva local fueron muy inferiores en el grupo de irradiacion comparado con el de mastectomia. Igualmente inferiores resultaron ser el intervalo libre de sintomas y la supervivencia. El valor de este último parámetro 8 años despues del tratamiento inicial (60% en el grupo irradiado , 40 % en el grupo de mastectomia) alcanzó un nivel de significación estadistica suficiente($p < 0,05$).(122 , 123 , 124).

5.3.2.4.ENSAYO CLINICO DE ESTOCOLMO

Este ensayo fue concebido para comparar los

resultados obtenidos en cancer de mama localizado con radioterapia preoperatoria , irradiación postoperatoria o cirugia sola. El procedimiento quirurgico utilizado en los tres grupos de pacientes descritos fue mastectomia radical modificada y el numero total de enfermas del ensayo , tratadas todas en el RADIUMHEMMET , ascendió a 960 . Cuando se utilizó preoperatoriamente , la irradiación se concentró en la mama y las areas linfáticas Axila + SC+CMI . En situación postoperatoria se irradiaron junto a la pared torácica los volumenes linfáticos anteriores .La dosis de radiación utilizada fue uniforme : 4,500 rads / 5 semanas. Como fuentes de radiación de emplearon CO -60 o electrones acelerados de energia comprendida entre 9 y 11 Mev .Los resultados del ensayo (125,126,127) son concluyentes : a) el numero de pacientes que presentó recidiva local fue significativamente inferior en los grupos de irradiación pre y postoperatoria que en el tratado solo quirurgicamente ;b) la tasa de supervivencia observada a los 6 años en el grupo de

cirugia (50%) fue claramente inferior a la que ofrecieron los grupos de irradiación (66%). Estas diferencias fueron especialmente significativas en pacientes estadio II , N + axilar.

5.3.2.5.EXPERIENCIA DE VILLEJUIF

Los resultados obtenidos en VILLEJUIF (INSTITUT GUSTAVE -ROUSSY) en el tratamiento del cancer de mama localizado son semejantes a los encontrados en ESTOCOLMO y OSLO y muestran(28,54,97) que la recidiva loco-regional es muy baja en todos los subgrupos de pacientes tratadas con irradiación postoperatoria apareciendo , además , un significativo incremento de la supervivencia en el subgrupo de pacientes portadoras de un tumor de cuadrantes internos o región central con axila histologicamente positiva. En pacientes con tumores localizados en cuadrantes

externos y axila positiva , el trabajo del grupo de VILLEJUIF ha mostrado inequivocamente que la disección de los linfáticos mamarios internos no reduce la incidencia de metástasis ni eleva el nivel de supervivencia . En cambio en los tumores localizados en cuadrantes internos o región central el procedimiento quirurgico descrito hace disminuir la frecuencia de metastasis distales significativamente. TUBIANA y SARRAZIN (28 , 29) han demostrado , ademas ,que la irradiación postoperatoria es tan efectiva como la cirugia en el control de la enfermedad tumoral presente en tales linfáticos.

Los resultados anteriores son relativamente fáciles de interpretar. Segun TUBIANA (97) en pacientes de cancer de mama sin extensión metastasica en el momento en que se lleva a cabo el tratamiento del tumor primario , los focos tumorales residuales que puedan existir en los linfáticos periféricos , inician el proceso de diseminación distal cuando su volumen o

masa alcanza un valor critico(habitualmente inferior a 1 cm) .Los nidos axilares son de facil detección y tratamiento dado que la disección axilar es de realización sistemática en el estadio II y cuando esta no se lleva a cabo (enfermas T 1 /N 0 sometidas a tratamiento conservador , como hemos visto anteriormente) la irradiación axilar asegura el control. Es dificil concebir , por ello , que las areas de infestación linfática axilar sirvan como elementos de diseminación (salvo que se omita su adecuado tratamiento). Por el contrario , los acúmulos tumorales subclinicos de carcinoma alojados en los linfáticos de la cadena mamaria interna (y probablemente en los nodulos del apex de la axila y fosa supraclavicular media) son de dificil detección y si no se tratan convenientemente no hay manera de evitar que se conviertan en focos activos de diseminación. De ahi el impacto positivo que sobre la supervivencia de las enfermas con cancer localizado ejerce la irradiación de

dichas areas en condiciones de dosis , fraccionamiento , tiem e indicación terapeutica precisa.

5.3.3. RESUMEN

Parece claro , en consecuencia , que la irradiación postoperatoria de las pacientes afectas de cáncer de mama sometidas a mastectomia , ejerce un impacto positivo sobre la supervivencia , al menos en dos tipos de situaciones clinicas distintas : a) en pacientes N+ axilar ;b) en tumores de cuadrantes internos o región central . Responsable de ese efecto sobre la supervivencia pa ece ser la irradiación de los linfáticos de la mamaria interna , fosa supraclavicular media y , en alguna medida , del apex axilar , areas que deben ser por ello , tratadas con niveles de dosis adecuados para el control.Segun FLETCHER(106,118) cabe atribuir a una dosis insuficiente y una mala técnica de

irradiación los resultados negativos , en términos de supervivencia , obtenidos en algunos de los ensayos y estudios realizados hasta ahora.

5.4.IRRADIACION POSTOPERATORIA ± QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

5.4.1. INFLUENCIA SOBRE EL PLANO LOCO-REGIONAL

¿ Ejerce algun efecto aditivo sobre el control loco-regional de la enfermedad , respecto del alcanzado por la irradiación postoperatoria sola , la combinación RT postopertoria + QT adyuvante ? La respuesta es NO , de acuerdo con los resultados de nuestro estudio. La QT se ha revelado , en efecto , incapaz de prevenir la

aparición de recidiva local en un elevado número de pacientes cuando se utilizó como unica terapia adyuvante tras cirugia y utilizada en combinación con la irradiación postoperatoria no redujo el porcentaje de recidiva local por debajo del nivel inducido por la utilización de RT postoperatoria sola.

En relación con la primera cuestión (fallo de la QT adyuvante en la prevención de la recidiva local) es creciente el numero de publicaciones que insisten en este fenómeno (86,95,128). Desde el punto de vista de la cinética celular tumoral parece claro , hoy dia , que el desarrollo de resistencia a la quimioterapia es un proceso que ocurre precozmente en el curso de la historia natural del cancer y se encuentra relacionado con la masa celular del tumor tratado. Asi , cuando el numero de celulas neoplasicas , en una determinada localización tumoral , alcanza el valor 10^9 la probabilidad de desarrollo de clonos celulares quimiorresistentes es muy elevada (129,130) . Ello

explicaria , quizás ,el hecho de que en situación de enfermedad residual subclinica postmastectomia , acúmulos de celulas neoplasicas (localizados en la pared torácica o en los linfáticos perimamarios) de contenido celular proximo aunque inferior a 10^9 celulas escapen al control de la QT., de ahi su ineficacia tanto en la prevención de las recidivas como en la alteración de las cifras de control local conseguidas con la irradiación postoperatoria , especialmente si se utiliza con anterioridad a esta. Existen , no obstante , algunos trabajos en los que se reclama la existencia de un cierto efecto aditivo.Por ejemplo ,en el ensayo del NSABP (Protocolo B-06) ,se ha detectado un menor numero de recidivas locales en pacientes N+ axilar sometidas a mastectomia parcial + irradiación postoperatoria que recibieron QT previa a la irradiación que en las pacientes N- axilar sometidas a igual esquema terapeútico sin QT adyuvante(120). Esta observación , importante pero aislada , no se ha

confirmado , sin embargo , de una manera clara en la literatura con posterioridad a su publicación.

5.4.2. IMPACTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA

Nadie discute hoy que la administración de QT adyuvante en el postoperatorio de las enfermas afectas de cáncer de mama localizado induce una reducción significativa en el porcentaje de mortalidad por cancer de tales pacientes. En el ensayo de MILAN , la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 8 años en un grupo tratado con QT adyuvante ascendió , en efecto , al 47 % mientras la del grupo control quedó en el 34 % ($p < 0,001$) (37 , 38).A los 10 años la diferencia en supervivencia , aunque significativa , se ha reducido en magnitud (<10%). Por otra parte , una revisión reciente de la experiencia internacional ,

basada en el análisis de multiples estudios , ha confirmado la efectividad de la QT adyuvante , en el control de las micrometástasis distales , especialmente en enfermas premenopaúsicas con axila debilmente positiva(131 , 132 , 133).

El problema de la combinación RT postoperatoria + QT adyuvante tras mastectomia es en cambio , algo mas complejo . Teoricamente , la asociación de ambas medidas no puede sino resultar en ventajas para las pacientes. Si la QT adyuvante es efectiva en la erradicación de cierto número de micrometástasis distales y la RT postoperatoria ejerce un control , efectivo tambien , de la enfermedad residual loco-regional (aparte del impacto que pueda tener sobre la supervivencia de ciertos subgrupos de pacientes , como hemos visto anteriormente) la administración de ambas deberia ser compatible con una mejoria notable de los indices de supervivencia.

La cuestión , sin embargo , dista mucho de estar clara , hasta el punto de que los estudios publicados sobre la asociación QT + RT ofrecen , hasta ahora , un caracter inconsistente y preliminar. En dos de tales estudios la adición de radioterapia al esquema Cirugia + QT adyuvante mejoró los resultados de este , en terminos de supervivencia (134 , 135). En otros estudios , la combinación RT + QT no ejerció influencia alguna sobre aquélla (136 , 137) y en un quinto estudio se obtuvieron resultados peores (138).

Un problema no resuelto aun es el que hace referencia a la utilización secuencial o conjunta de irradiación y quimioterapia . Como la aparición de quimiorresistencia tumoral parece cierta cuando la masa tumoral alcanza un tamaño critico , la QT adyuvante deberia llevarse a cabo , teóricamente , tan pronto como fuese posible. Por otra parte , la pronta iniciación de la RT postoperatoria puede conducir a la erradicación de los focos residuales loco-regionales

del tumor y reducir , en consecuencia , el riesgo de extensión metastásica del mismo. . En caso de combinación RT + QT las opciones terapeuticas son , por ello , las siguientes: a) administración conjunta ; b) administración secuencial y en este ultimo caso : c) ¿ quimioterapia primero ? o d) radioterapia inicial?.

Contra la administración conjunta esta el fenomeno de la toxicidad sobreañadida , que a juzgar por los resultados de publicaciones recientes es mas teórico que real , toda vez que en opinión de distintos autores resulta posible simultanear ambos procedimientos reduciendo para ello al 80 % la dosis de citostaticos durante los dos primeros ciclos de quimioterapia(139,140,141) . En nuestra experiencia , si se utiliza preferentemente la opción secuencial la irradiación debe administrarse antes que la QT adyuvante dado que para igual nivel de supervivencia el control de las recidivas locales queda mejor asegurado.

En cualquier caso , tanto el papel de la irradiación postoperatoria , en pacientes sujetas a QT adyuvante , como , viceversa , el papel de la QT adyuvante en enfermas sometidas a RT postoperatoria es incierto. Dos cuestiones importantes quedan por aclarar (142) : a) el tipo de respuesta , a largo plazo , de los tejidos normales a la QT cuando esta se asocia a irradiación (tema aún practicamente por esclarecer , en función de la reciente introducción clinica de los tratamientos citotóxicos) ; b) el posible incremento de la incidencia de segundos canceres.

Frente a tales riesgos , el beneficio potencial de la combinación puede concretarse , de acuerdo con los resultados del presente estudio , en un discreto y , por ahora , no significativo incremento en la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes N +.

5.5 RECIDIVA LOCAL " VS " METASTASIS DISTAL COMO PRIMERA MANIFESTACION DE RECURRENCIA . PATRONES DE FALLO

Los cuadros de recurrencia global de las enfermas afectas de cancer de mama sometidas a tratamiento standard no han sido sometidas a investigación en el pasado. En términos generales , el porcentaje de recurrencia en pacientes no sujetas de manera uniforme a quimioterapia adyuvante se situa , de acuerdo con los datos publicados , en torno a un 50% y de tales recurrencias no menos de un 68 % ocurren en forma de metastasis distal (143 , 144 , 145).

Un elevado porcentaje de recidivas loco-regionales ha sido encontrado , por otra parte , en pacientes portadoras de tumores de alto grado (146) , gran volumen (147 , 148) y afectación linfática axilar

importante (86,146,147,148). Sin embargo , cuando la proporción relativa de fallos (local " vs" distal) se analiza en función del diametro del primario y/o del numero de nodulos axilares afectos el cociente o relación recidiva loco-regional / metastasis distal permanece practicamente invariable (en torno a la relación 30 / 70). Este hallazgo , coincidente de manera absoluta con nuestros propios resultados , ha venido a confirmar el trabajo de DONEGAN (143) que ha sido quién primrero ha puesto de manifiesto que los patrones de fallo de las enfermas de cancer de mama son similares en todos loa casos con independencia del estadio clinico , grado de invasión axilar o tipo de tratamiento realizado . De igual modo , el estado hormonal , la raza o el fenotipo receptorial estrogénico tampoco se han encontrado asociados a cambios significativos en el patrón de recurrencia . Obviamente , un hallazgo general en todos los estudios realizados hasta ahora sobre el problema en cuestión

es que si bien el patrón global de recurrencia no se altera , el numero absoluto de recurrencias , loco-regionales o distales , crece con el diametro del tumor primario ,el indice de afectación axilar y , en alguna medida con el fenotipo de receptor RE - (149), observaciones con las cuales nuestros propios resultados ofrecen una concordancia manifiesta.

Una singularidad importante del presente estudio la constituye el hecho , a diferencia de lo publicado por DONEGAN (143) , de que el tratamiento influye ciertamente sobre la distribución de los porcentajes de recurrencia. Asi , en pacientes sometidas a irradiación postoperatoria se puede comprobar facilmente (TABLA 48) , que el indice de recidiva local disminuye considerablemente respecto del observado tras cirugia sola , lo que determina que el cociente recidiva local / metástasis distal (estimado en forma de porcentaje del total de recurrencias observado) se situe en torno al valor 17% / 83% , lejos del 30/70 habitual. Algo

análogo ocurre con las pacientes sometidas a irradiación postoperatoria + quimioterapia adyuvante (TABLA 49) en las cuales la relación recidiva local / metastasis distal (situada en el valor 40 / 60 tras C + QT solo) cambia drasticamente a 11% / 87% . Tanto en uno como en otro caso el numero absoluto y porcentaje global de recurrencias se reducen a expensas de la recidiva loco-regional.

Se ha descrito , por otra parte , que las pacientes que presentan como primera manifestación de recurrencia una recidiva loco-regional tienen mejor pronóstico que las que presentan , como primera manifestación de fallo , metástasis distal (149,150). En lineas generales , nuestros resultados avalan esta hipótesis . En efecto , considerando semejantes los tiempos de aparición de recidiva local y metastasis distal(TABLAS 50 - 52)(aunque exista siempre un cierto retraso en la detección de las metástasis , que

se sitúa en torno a los 6 meses , teniendo en cuenta que el reconocimiento de un foco de recidiva loco-regional es mas fácil que el de una metástasis distal , se pueden considerar semejantes los tiempos de aparición de una y otra lesión) tanto la probabilidad de supervivencia a 5 años (20% "vs" 0% ,p < 0,04) como la supervivencia media (42 meses vs 30 meses) han resultado ser superiores en las pacientes que presentan primero recidiva local que en aquellas que cursan con fallo distal como primera manifestacion de recurrencia (TABLAS 53 y 54).

Que la evolución posterior de las pacientes que recidivan localmente primero sea mejor que la que ofrecen las enfermas cuya primera manifestación de fallo es una metástasis distal , no quiere decir que las primeras no hagan posteriormente diseminación distal. Del análisis de nuestros propios resultados se desprende la idea , segun hemos visto antes , que el porcentaje de pacientes que no siguen este curso fatal

se situa en torno al 40 % , cifra que , con pocas oscilaciones , ha sido referida asimismo por otros autores(88,149,150,151). Ahora bien, el hecho de que , en cancer de mama , no menos de un 30 % de los fallos observados sean de caracter local , el hecho de que una cierta proporción de las pacientes que presentan remisión completa tras el tratamiento de la recidiva loco-regional no hagan metástasis distales con posterioridad y la evidencia de que en determinado tipo de situaciones clinicas , a las que nos hemos referido anteriormente , la irradiación postoperatoria se asocie significativamente con una mejor supervivencia , constituyen serios argumentos para reafirmar sobre bases racionales el papel de la irradiación postoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama localizado.

5.6.CARACTER CONSTANTE DEL CRECIMIENTO TUMORAL

El análisis de la respuesta clinica de las recurrencias (recidiva loco-regional y metastasis distal indistintamente) y el cálculo de los parámetros de cinética celular tumoral (Tiempo de Duplicación de Volumen , esencialmente) , tanto en situaciones de remision completa como respuesta parcial , a partir de los datos de supervivencia media obtenidos en uno y otro caso (TABLA 53), nos han permitido,por ultimo , verificar que :

a) en su evolución clinica el cáncer de mama humano sigue un ritmo de crecimiento constante caracterizado , efectivamente , por un Tiempo de Duplicación de Volumen medio de 60 dias.

b)los datos procedentes de la observación clinica , rigurosamente recogidos y analizados , ajustan estrechamente con las predicciones teóricas del modelo tumoral de crecimiento exponencial. En efecto , si se asume que los focos tumorales que definen una RL o MD estan constituidos por 10^9 celulas es fácil entender que se requieren 20 TD (40 meses aproximadamente) para alcanzar el exitus(10^{12} celulas si la manipulacion terapeutica ensayada redujo la masa tumoral inicial de la recurrencia a 10^6 células) (remisión completa).

De igual modo se requieren sólo 10 TD(20 meses) para alcanzar el exitus cuando el tratamiento no reduce significativamente el agregado celular de partida (remisión parcial / no respuesta).

6.- CONCLUSIONES

El analisis y discusión de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos existentes en la literatura han permitido la formulación , entre otras , de las siguientes conclusiones:

1.- Administrada después de la cirugia , la irradiación postoperatoria reduce de manera significativa la frecuencia y el numero absoluto de recidivas loco-regionales de cáncer de mama.La citada reducción se produce , además , con independencia del estadio clinico , estado axilar y tratamiento previo a que se sometan las pacientes , por lo que cabe atribuir la causa de este importante efecto solo a la dosis de radiación administrada.

2.- La quimioterapia adyuvante ejerce un limitado efecto en el control de la enfermedad tumoral residual

loco-regional postmastectomia.De acuerdo con las previsiones del modelo exponencial de crecimiento tumoral y los datos sobre frecuencia de recidiva loco-regional en pacientes afectas de cancer de mama no sometidas a tratamiento postoperatorio alguno , el impacto negativo sobre el control local de la QT adyuvante puede considerarse volumen dependiente.

3.- En términos generales , la irradiación postoperatoria no modifica , de manera significativa , los niveles de supervivencia a largo plazo de las enfermas afectas de cáncer de mama tratadas solo con cirugia.Puede esperarse de ella , no obstante , un efecto positivo sobre la supervivencia en dos situaciones clinicas concretas : a) en pacientes N (+) axilar ; b) en estadios clinicamente avanzados de la enfermedad , en donde parecen coexistir , sorprendentemente , casos con tumor localmente avanzado y baja probabilidad de diseminación distal.

4.- Globalmente considerado , el tratamiento de la recidiva loco-regional del cancer de mama es insatisfactorio.Como el porcentaje de remisiones completas obtenido es bajo y aun en esta situación la mayor parte de las pacientes que recidivan presentan con posterioridad diseminación distal de la enfermedad es obvio que la prevención - no el tratamiento de las recidivas - debe ser la conducta medica preferente en cáncer mamario.

5.- En situación de recidiva loco-regional la medida terapeútica fundamental es la irradiación , y como elementos predictivos de remisión completa destacan los siguientes : a) la edad ; b) el estado hormonal ; c) la localización de los focos de recidiva ; d) el numero y/o el volumen de estos.

6.- Un cierto número de pacientes que presentan recidiva local como primera manifestación de recurrencia no hacen con posterioridad diseminación

distal , si el tratamiento de la recidiva induce la remisión completa. Este hecho unido a la mejor supervivencia observada en ciertos grupos de pacientes sometidas a irradiación postoperatoria dejan claro a nuestro juicio que , en ciertas condiciones , las areas tumorales de recidiva loco-regional constituyen , de hecho , nidos de diseminación distal . Esta observación , junto con las conclusiones anteriores deben hacer someter a revisión , por ello , el planteamiento actual en el que se basa el empleo de la irradiación postoperatoria en muchos centros oncológicos.

7.- Dos caracteristicas generales se asocian de manera sistemática con la evolución clinica del cancer de mama. La primera hace referencia al carácter relativamente constante o monótono de los cuadros de recurrencia postmastectomia. El segundo , a la naturaleza, constante tambien, del crecimiento tumoral en la mujer.

8.- Aunque la frecuencia de presentación , tras cirugia , de recidiva loco-regional o metástasis distal se deja influir por determinados factores de pronóstico (tamaño tumoral e invasión linfática axilar fundamentalmente) la relación recidiva local / metástasis distal (situada en torno al cociente 39 / 70)puede considerarse , en cancer de mama , como un parámetro invariante , alterado solo por la irradiación postoperatoria.

9.- La invariancia relativa de los cuadros de recurrencia del cáncer de mama y el hecho de que el pronóstico de las pacientes quede influido por la forma de expresión clinica (recurrencia local o metástasis distal) que adopta la primera manifestación de recurrencia (mejor pronóstico en caso de recidiva loco-regional) inducen a considerar que , en cancer de mama , la evolución de la enfermedad parece biologicamente predeterminada.

10.- El caráter relativamente constante del crecimiento tumoral - claramente objetivado en el presente estudio mediante la observación de ciertos parámetros de cinética tumoral - aparte de que concuerda bien con la idea anterior , constituye por otro lado , un precioso instrumento de análisis de la respuesta tumoral aparentemente tanto a irradiación como a quimioterapia , respuesta cuyos términos - Remisión Completa , Remisión Parcial , Supervivencia Media , etc. - deben ser sistematicamente examinados de acuerdo con dicha óptica.

BIBLIOGRAFIA

1.-HALSTED , W.S.: THE RESULTS OF OPERATION FOR THE CURE OF CANCER OF THE BREAST PERFORMED AT THE JOHN HOPKINS HOSPITAL FROM JUNE 1889 TO JANUARY 1894.**JOHN HOPKINS HOSPITAL MED. 5. 4:297 - 302 , 1895.**

2.-FLETCHER , G.H.: HISTORY OF IRRADIATION IN THE PRIMARY MANAGEMENT OF APPARENTLY REGIONALLY CONFINED BREAST CANCER.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 11 : 2133 -2142 , 1985.

3.-SPRATT,J.S.:LOCALLY RECURRENT BREAST CANCER AFTER RADICAL MASTECTOMY.CANCER 20 : 1051 - 1053 , 1967.

4.-FLETCHER , G.H.: LOCAL RESULTS OF IRRADIATION IN PRIMARY MANAGEMENT OF LOCALIZED BREAST CANCER.CANCER 29 : 545 - 551 , 1972.

5.-HAAGENSEN , C.D.:DISEASES OF THE BREAST.SECOND EDITION , W.B.SAUNDERS , PHILADELPHIA, 1971.

6.-FLETCHER , G.H.: BASIC CLINICAL PARAMETERS.IN "TEXTBOOK OF RADIOTHERAPY".G.H.FLETCHER (Ed).LEA FEBIGER. PHILADEPHIA , 1980.

7.-COUTARD , H.:ROENTGENTHERAPY OF EPITHELIOMAS OF THE TONSILLAR REGION , HYPOPHARYNX AND LARYNX FROM 1920 TO 1926.AM. J. ROENTGENOL. 28 : 313 - 343 , 1932.

8.-BACLESSE ,F.:L'ETALEMENT DANS LA ROENTGENTHERAPIE SEULE DES EPITHELIOMAS DU PHARYNX ET DU LARYNX , DE L'UTERUS ET DU VAGINA ET DU SEIN . ACTA UICC 9 : 32 - 40 , 1953.

9.-STRANDQVIST ,M.:STUDIEN ÜBER DIE KUMULATIVE WIRKUNG DER ROENTGENSTRAHLEN BEI FRAKTIONIERUNG.ACTA RADIOL.(Suppl.) STOCKHOLM 55 : 1 - 24 , 1944.

10.-LENZ , M.:TUMOR DOSAGE AND RESULTS IN ROENTGEN THERAPY OF CANCER OF THE BREAST.AM. J. ROENTGENOL. 56 : 67 - 74 , 1946.

11.-PATERSON , R.:THE TREATMENT OF MALIGNANT DISEASES BY RADIUM AND X - RAYS. A PRACTICE OF RADIOTHERAPY.WILLIAMS WILKINS , BALTIMORE , 1949.

12.-PUCK , T.T.; MARCUS ,P.I.:ACTION OF X-RAYS ON MAMMALIAN CELLS.J. EXP. MED. 103 : 653 - 670, 1956.

13.-FLETCHER , G.H.:CLINICAL DOSE RESPONSE CURVES OF HUMAN MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS.BRIT. J. RADIOL. 46 : 1 - 9 , 1973.

14.-FLETCHER , G.H. ; SHUKOVSKY , L. J.:THE INTERPLAY OF RADIOCURABILITY AND TOLERANCE IN THE IRRADIATION OF HUMAN CANCERS.J. RADIOL.ELECTROL. 56 : 383 - 391 , 1975.

15.-SHUKOVSKY , L.J.:DOSE - TIME - VOLUME RELATIONSHIPS IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE SUPRAGLOTTIC LARYNX.AM. J. ROENTGENOL. 108 : 27 - 35 , 1970.

16.-SHUKOVSKY , L.J.;FLETCHER , G.H.:TIME - DOSE AND TUMOR VOLUME RELATIONSHIPS IN THE IRRADIATION OF SQUAMOUS CARCINOMAS OF THE GLOSSOPALATINE SULCUS.RADIOLOGY 120 : 405 - 413 , 1976.

17.-SPANOS , W.J;SHUKOVSKY , L.J. ;FLETCHER , G.H.: TIME , DOSE AND TUMOR VOLUME RELATIONSHIPS IN IRRADIATION OF SQUAMOUS CARCINOMAS OF THE BASE OF THE TONGUE.CANCER 37 : 2591 - 2600 , 1976.

18.-FLETCHER , G.H.:ELECTIVE IRRADIATION OF SUBCLINICAL DISEASE IN CANCERS OF THE HEAD AND NECK.CANCER 29 : 1450 - 1458 , 1972.

19.-FLETCHER , G.H.:DOSE RESPONSE CURVES OF SUBCLINICAL AGGREGATES OF EPITHELIAL CELLS.IN "BIOLOGICAL AND CLINICAL BASIS OF RADIOSENSITIVITY".FRIEDMAN , M.(Ed)SPRINGFIELD 1974 , PP 485 - 501.

20.-MCWHIRTER, R.: THE VALUE OF SIMPLE MASTECTOMY PLUS POSTOPERATIVE IRRADIATION IN THE TREATMENT OF CANCER OF THE BREAST.BRIT. J. RADIOL. 21 : 539 - 608 , 1948.

21.-MUSTAKALLIO , S.:CONSERVATIVE TREATMENT OF BREAST CANCER . REVIEW OF 25 YEAR FOLLOW-UP.CLIN. RADIOL. 23 :110 - 118 , 1972.

22.-MONTAGUE ,E.D. et al.: CONSERVATION SURGERY AND IRRADIATION FOR THE TREATMENT OF FAVORABLE BREAST CANCER.CANCER 43 :1058 - 1065 , 1977.

23.-PETERS , M.V.:WEDGE RESECTION WITH OR WITHOUT RADIATION IN EARLY BREAST CANCER.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 2 : 1151 - 1158 , 1977.

24.-MONTAGUE , E.D. ; FLETCHER , G.H.:THE CURATIVE VALUE OF IRRADIATION IN THE TREATMENT OF NON DISEMINATED BREAST CANCER.CANCER 46 : 995 - 1103 , 1980.

25.-FISHER , B.;MONTAGUE , E.D.:COMPARISION OF RADICAL MASTECTOMY WITH ALTERNATIVE TREATMENTS FOR PRIMARY BREAST CANCER.A FIRST REPORT OF RESULTS FROM A PROSPECTIVE RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.CANCER 39 : 2827 - 2836 , 1977.

26.-FLETCHER , G.H.:REFLECTIONS ON BREAST CANCER.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 1 : 769 - 777 , 1976.

27.-MONTAGUE , E.D. : CONSERVATIVE SURGERY AND IRRADIATION IN CLINICALLY FAVORABLE BREAST CANCER. THE M.D. ANDERSON EXPERIENCE.IN "CONSERVATIVE MANAGEMENT OF BREAST CANCER". HARRIS - HELMAN - SILEN (Eds)J.B.LIPPINCOTT , PHILADELPHIA ,1983 , PP 53 - 60.

28.-SARRAZIN , D.; LE , M.; TUBIANA,M.:RADIOTHERAPEUTIC STUDIES ON BREAST CANCER AT VILLEJUIF.CANCER BULL(HOUSTON) 34 : 242 - 249 , 1982.

29.-SARRAZIN , D. et al.:CONSERVATIVE TREATMENT VERSUS MASTECTOMY IN T 1 OR SMALL T 2 BREAST CANCER . A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.IN"CONSERVATIVE TREATMENT OF BREAST CANCER"HARRIS - HELMAN - SILEN (Eds). J.B. LIPPINCOTT , PHILADEPHIA ,1983 , PP. 101 - 111.

30.-MONTAGUE , E.D.:THE INTEGRATION OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER."REFRESHER COURSE".THE RADIOLOGICAL SOCIETY OF NORTH AMERICA. CHICAGO , 1977.

31.-BRINKLEY , D.;HAYBITTLE , J.L.:TREATMENT OF STAGE II CARCINOMA OF THE BREAST.LANCET 2 : 1086 - 1090 , 1971.

32.-PATTERSON , R.;RUSSELL , M.M.:CLINICAL TRIALS IN MALIGNANT DISEASE.III . EVALUATION OF POSTOPERATIVE RADIOTHERPY. J. FAC. RADIOL. 10 : 175 - 181 , 1959.

33.-ATKINS , H. et al.:TREATMENT OF BREAST CANCER. A REPORT AFTER TEN YEARS OF A CLINICAL TRIAL. BRIT. MED. J. 20 : 423 - 430 , 1972.

34.-HAYWARD , J.L.:THE GUY'S TRIAL OF TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER.WORLD J. SURG. 1 : 314 - 320 , 1977.

35.-CARTER , S.K.:THE INTERACTION OF IRRADIATION AS PART OF PRIMARY BREAST CANCER THERAPY WITH THE USE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY. IN "CONSERVATIVE MANAGEMENT OF BREAST CANCER"HARRIS - HELMAN - SILEN (Eds). J.B. LIPPINCOTT , PHILADELPHIA , 1983 , PP. 289 - 298.

36.-FISHER , B.:THE CLINICAL - SCIENTIPHIC BASIS OF ADYUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER.IN "ADYUVANT CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER".SENN, H.J.(Ed).SPRINGER VERLAG , BERLIN , 1984 , PP. 8 - 17.

37.-BONADONNA , G. et al. :COMBINATION CHEMOTHERAPY AS AN ADY ANT THERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER. NEW ENGL. J. MED. 294 : 405 - 410 , 1976.

38.-BONADONNA , G. et al.:MULTIMODAL THERAPY WITH CMF IN RESECTABLE BREAST CANCER WITH POSITIVE AXILLARY NODES. THE MILAN INSTITUTE EXPERIENCE .RECENT RESULTS.CANCER RES. 80 : 149 - 156 , 1982.

39.-BONADONNA , G. et al.:CMF ADYUVANT PROGRAM IN OPERABLE BREAST CANCER WITH POSITIVE AXILLARY NODES. TEN YEAR EXPERIENCE.PROC. ASCO 4 : 56 ,1985.

40.-GUIGUET , M.; TUBIANA, M.; VALLERON, A.J.:DISTRIBUTION DES TAILLES DES METASTASES A LA DETECTION ET TRAITEMENT ADYUVANT.APPROCHE BIOMATHEMATIQUE.C. R. ACAD. SCI. (PARIS) 294 : 15 - 18 , 1982.

41.-GOLDIE , J.H.;COLDMAN, A.J.: QUANTITATIVE MODEL FOR MULTIPLE LEVELS OF DRUG RESISTANCE IN CLINICAL TUMORS.CANCER TREAT. REP. 67 : 923 - 931 , 1983.

42.-KOSCIELNY , S. et al.:BREAST CANCER : RELATIONSHIP BETWEEN THE SIZE OF THE PRIMARY TUMOR AND THE PROBABILITY OF METASTATIC DISSEMINATION . BRIT. J. CANCER 49 : 709 - 715 , 1984.

43.-KOSCIELNY , S.;TUBIANA , M.; VALLERON , A.J.:A SIMULATION MODEL OF THE NATURAL HISTORY OF HUMAN BREAST CANCER.BRIT. J. CANCER 52 : 515 - 524 , 1985.

44.-FIALKOW , P.J.: CELL LINEAGES IN HEMATOPOIETIC NEOPLASIA STUDIES WITH GLUCOSA-6-DEHYDROGENASA CELL MARKERS. J. CELL PHISIOL. 11(Suppl. 1):37 - 43 , 1982.

45.-FIDLER , I.J.; HART , R.:BIOLOGICAL DIVERSITY IN METASTATIC NEOPLASMS : ORIGINS AND IMPLICATIONS.SCIENCE 217 : 998 - 1003 , 1982.

46.-LARIZZA , L.;SCHIRMACHER , V.:SOMATIC CELL FUSION AS SOURCE OF GENETIC REARRANGEMENT LEADING TO METASTATIC VARIANTS .CANCER METASTASIS REV. 3 : 193 - 22 , 1984.

47.-ECCLES , S.A. et al.: ENHANCED SPONTANEOUS METASTATIC CAPACITY OF MOUSE MAMMARY CARCINOMA CELLS TRANSFECTED WITH H.RAS.IN"TREATMENT OF METASTASES".HERMAN - ECCLES (Eds). TAYLOR FRANCIS , LONDON 1985 , PP. 388.

48.-ROMSDAHL , M.D. et al.:THE TIME OF METASTASES AND RELEASE OF CIRCULATING TUMOR CELLS AS DETERMINED IN A EXPERIMENTAL SYSTEM.CANCER 14 : 883 - 888 , 1961.

49.-SHELDON , P.W. et al.:THE INCIDENCE OF LUNG METASTASES IN C3H MICE AFTER TREATMENT OF IMPLANTED SOLID TUMORS WITH X-RAYS OR SURGERY.BRIT. J. CANCER 30 : 342 - 348 , 1974.

50.-SWEENEY , F.L. et al.:HETEROGENEITY OF THE GROWTH AND METASTATIC BEHAVIOR OF CLONED CELL LINES DERIVED FROM A PRIMARY RHABDOMYOSARCOMA.CANCER RES. 42 : 3776 - 3782 , 1982.

51.-CHARBIT , A.;MALAISE , E.P.; TUBIANA, M.:RELATION BETWEEN THE PATOLOGICAL NATURE AND THE GROWTH RATE OF HUMAN TUMORS.EUR. J. CANCER 7 : 307 - 315 , 1971.

52.-STEEL , G.G.: GROWTH KINETICS OF TUMOURS.CLARENDON PRESS , OXFORD , 1977.

53.-TUBIANA , M.:CELL KINETICS AND RADIATION ONCOLOGY.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL.PHYS. 8 : 1471 - 1489 , 1982.

54.-TUBIANA , M. : THE GROWTH AND PROGRESSION OF HUMAN TUMOURS.IMPLICATIONS FOR MANAGEMENT STRATEGY.RADIOTHER. ONCOL. 6 : 167 - 184 , 1986.

55.-SALMON , S.E.:HUMAN TUMOUR COLONY ASSAY AND CHEMOSENSITIVITY TESTING.CANCER TREAT.REP. 68(1) : 117 - 125 , 1984.

56.-MALAISE , E.P.;CHAVAUDRA , N.;TUBIANA , M.:RELATIONSHIP BETWEEN THE GROWTH RATE OF HUMAN METASTASES , SURVIVAL AND PATOLOGICAL TYPE.EUR. J. CANCER 9 : 305 - 312 , 1974.

57.-TUBIANA , M.et al.:VITESSE DE CROISSANCE ET HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN.BULL. CANCER (PARIS) 62 : 341 - 358 , 1975.

58.-BONADONNA , G. et al.:ADYUVANT CHEMOTHERAPY TRIALS IN RESECTABLE BREAST CANCER WITH POSITIVE NODES.THE EXPERIENCE OF THE MILAN CANCER INSTITUTE.IN "ADYUVANT THERAPY OF CANCER".JONES - SALMON (Ed).GRUNNE STRATTON , NEW YORK , 1984 , PP. 195 - 208.

59.-BAYLIN , S.B.;MENDELSHOHN , G.:TIME DEPENDENT CHANGES IN HUMAN TUMORS.IMPLICATIONS FOR DIAGNOSTIC AND CLINICAL BEHAVIOUR.SEM. ONCOL. 9 : 504 - 512 , 1982.

60.-CAIRNS , J.:MUTATION SELECTION AND THE NATURAL HISTORY OF CANCER.NATURE 255 : 197 - 200 , 1975.

61.-SAGER , R.:THE ROLE OF GENOMIC REARRANGEMENTS IN TUMOR CELL HETEROGENEITY.IN "TUMOR CELL HETEROGENEITY" . ACADEMIC PRESS , NEW YORK , 1982.

62.-SAGER , R.:UICC STUDY GROUP IN BASIC AND CLINICAL RESEARCH : GENOMIC CHANGES AND THE ORIGIN OF NEOPLASIA.INT. J. CANCER 35 : 1 - 4 , 1985.

63.-HORNING , S.J.;ROSENBERG , S.A.:THE NATURAL HISTORY OF INITIALLY UNTREATED LOW GRADE NON HODGKIN LIMPHOMA. NEW ENGL. J. MED. 311 : 1471 - 1475 , 1985.

64.-BROWN ,P.N.:THE DEDIFFERETIATION OF PROSTATE CARCINOMA .CANCER 52 : 246 - 251 , 1983.

65.-CHU , F.:ADYUVANT RADIOTHERAPY OF BREAST CANCER .IN "CONTROVERSIES IN ONCOLOGY".WIERWIK,PH.(Ed).JOHN WILEY SONS,NEW YORK , 1982 , PP. 111 - 124.

66.-CHU , F et al.:DOES PROPHILACTIC RADIATION THERAPY GIVEN FOR CANCER OF THE BREAST PREDISPOSE TO METASTASIS ?AM. J. ROENTGENOL. 99 : 987 - 994 , 1967.

67.-FLETCHER , G.H.:CONTROL BY IRRADIATION OF PERIPHERAL LIMPHATIC DISEASE IN BREAST CANCER.AM. J. ROENTGENOL. 111 : 115 - 123 , 1971.

68.-TAPLEY , N. du V. ; FLETCHER , G.H. ; MONTAGUE , E.D.:BREAST.IN "CLINICAL APLICATION OF THE ELECTRON BEAM" . N. du V. TAPLEY (Ed). JOHN WILEY SONS , NEW YORK , 1976 , PP. 56 - 78.

69.-THE CANCER RESEARCH CAMPAING:MANAGEMENT OF EARLY CANCER OF THE BREAST.REPORT OF AN INTERNATIONAL MULTICENTER TRIAL.BRIT. MED. J. 1 : 1035 - 1044 , 1976.

70.-KAAE , S.; JOHANSEN , H.:SIMPLE MASTECTOMY PLUS POSTOPERATIVE IRRADIATION BY THE METHOD OF MCWHIRTER FOR MAMARY CARCINOMA.ANN. SURG. 6 : 895 - 902 ,1969.

71.-RISSANEN,P.M. :A COMPARISON OF CONSERVATIVE AND RADICAL SURGERY COMBINED WITH RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE I CARCINOMA OF THE BREAST.BRIT. J. RADIOL. 42 : 423 - 428 , 1969.

72.-BUZDAR , A.U.;SMITH , T.L.:SIGNIFICANCE OF DRUG DOSE , TIMING AND RADIOTHERAPY IN ADYUVANT THERAPY OF BREAST CANCER.IN "ADYUVANT CHEMTOHERAPY OF BREAST CANCER" . H.J. SENN(Ed). RECENT RESULTS CANCER RES. , SPRINGER VERLAG , BERLIN 1984 , PP. 141 - 147.

73.-CLARK , R.M.:BREAST CANCER . 20 YEAR OF CANSERVATIVE TREATMENT.IN "DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CANCER".LEWISON - MONTAGUE (Ed).WILLIAMS - WILKINS , BALTIMORE , 1983.

74.-CLARK , R.M.:ALTERNATIVES TO MASTECTOMY:THE PRINCESS MARGARET EXPERIENCE.IN "CONSERVATIVE MANAGEMENT OF BREAST CANCER"HARRIS - HELMAN - SILEN (Ed) . J.B. LIPPINCOTT , PHILADELPHIA , 1983 , PP. 35 - 46.

75.-FORREST , A.P.:A CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF CONSERVATIVE TREATMENT FOR EARLY BREAST CANCER.PROC. ROY. SOC. MED. 63 : 107 - 112 , 1970.

76.-FORREST , A.P.:CONSERVATIVE TREATMENT OF BREAST CANCER.A REVIEW OF BRITISH CONTROLLED CLINICAL TRIALS.ANN. ROY. COLL. SURG. ENGL. 62 : 41 - 47 , 1980.

77.-KAAE , S.;JOHANSEN , H.:SIMPLE VERSUS RADICAL MASTECTOMY IN PRIMARY BREAST CANCER.IN "PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER". FORREST - KUMPLER (Ed) . LIVINGSTONE , EDIMBURGH , 1968.

78.-GLIKSMAN , A.S.: DOES ADYUVANT RADIOTHERAPY IMPROVE THE OUTCOME OF BREAST CANCER TREATMENT? .IN "CONTROVERSIES IN ONCOLOGY" .WIERWICK,PH (Ed). JOHN WILEY SONS , NEW YORK , 1982 , PP. 125 - 138.

79.-STJERNWARD , J. :ADYUVANT RADIOTHERAPY TRIALS IN BREAST CANCER.CANCER 39 : 2846 - 2867 , 1977.

80.-DANOFF , B.F.:THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF LOCAL - REGIONAL RECURRENCE FOLLOWING MASTECTOMY FOR OPERABLE BREAST CANCER.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 12 : 2209 - 2210 , 1986.

81.-BEDWINEK , J.M. et al.:ANALYSIS OF FAILURE FOLLOWING LOCAL TREATMENT OF ISOLATED LOCAL - REGIONAL RECURRENCE OF BREAST CANCER.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 7 : 581 - 585 , 1981.

82.-TOONKEL , L.M. et al.:THE SIGNIFICANCE OF LOCAL RECURRENCE OF CARCINOMA OF THE BREAST.INT.J.RADIAT.ONCOL.BIOL.PHYS. 9 :33 - 38 , 1983.

83.-BECK , T.M. et al.:LOCALLY OR REGIONALLY RECURRENT CARCINOMA OF THE BREAST : RESULTS OF THERAPY IN 121 PATIENTS.J. CLIN. ONCOL. 1 : 400 - 405 , 1983.

84.-DANOFF, B.F. et al.:LOCALLY RECURRENT BREAST CARCINOMA.THE EFFECT OF ADYUVANT CHEMOTHERAPY ON PROGNOSIS. RADIOLOGY 147 : 849 - 852 , 1983.

85.-DI PIETRO , S.; BERTARIO , L. ; PIVA , L.:PROGNOSIS AND TREATMENT OF LOCO-REGIONAL BREAST CANCER RECURRENCES.CRITICAL CONSIDERATIONS ON 120 CASES.TUMORI 66 : 331 - 338 , 1980.

86.-STEFANIC ,D et al.:LOCAL-REGIONAL FAILURE IN PATIENTS TREATED WITH ADYUVANT CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER.J. CLIN. ONCOL. 3 : 360 - 665 , 1985.

87.-DEUTSCH , M.; PARSONS ,J.A. , MITTAL , B.B.:RADIATION THERAPY FOR LOCAL-REGIONAL RECURRENT BREAST CARCINOMA.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 12 : 2061 - 2065 , 1986.

88.-GILLILAND , M.D. ; BARTEN , R.M. ; COPELAND , E.M.:THE IMPLICATIONS OF LOCAL RECURRENCE OF BREAST CANCER AS THE FIRST SITE OF THERAPEUTIC FAILURE.ANN. SURG. 197 : 284 - 287 , 1983.

89.-CHU , F. et al.: LOCALLY RECURRENT CARCINOMA OF THE BREAST.CANCER 32 : 2677 - 2681 , 1976.

90.-BUZDAR ,A.U. et al.:COMBINED MODALITY IN BREAST CANCER WITH ISOLATED OR MULTIPLE METASTASES .ANN. J. CLIN. ONCOL. 6 : 45 - 50 , 1983.

91.-JANJAN , N.A. et al.:LOCAL -REGIONAL RECURRENT BREAST CANCER TREATED WITH RADIATION OR CHEMOTHERAPY OR A COMBINATION OF RADIATION AND CHEMOTHERAPY.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 2 (Suppl.1) : 152 , 1985.

92.-HOOGSTRATTEN , B ; MAWLA , N.G. , MALONEY , T.R.:COMBINED MODALITY THERAPY FOR FIRST RECURRENCE OF BREAST CANCER.A SOUTHWESTERN ONCOLOGY GROUP STUDY.CANCER 54 : 2248 - 2256 , 1984.

93.-PRITCHARD , R.I. et al.:TAMOXIFEN THERAPY IN PREMENOPAUSAL PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER.CANCER TREAT. REP. 64 : 787 - 796 , 1980.

94.-BEDWINEK . J.M. et al.:PROGNOSTIC INDICATORS IN PATIENTS WITH ISOLATED LOCAL-REGIONAL RECURRENCE OF BREAST CANCER.CANCER 47 : 2232 - 2235 , 1981.

95.-BONADONNA , G. et al.:TEN YEAR EXPERIENCE WITH CMF BASED ADYUVANT CHEMOTHERAPY IN RESECTABLE BREAST CANCER.BREAST CANCER RES. TREAT. 5 : 95 - 115 , 1985.

96.-DANOFF , B.F. et al.:IDENTIFICATION OF A SUBSET OF PATIENTS WITH BREAST CANCER AND HISTOLOGICALLY POSITIVE NODES RECEIVING ADYUVANT CHEMOTHERAPY WHO MAY BENEFIT FROM POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 2 (Suppl. 1) : 150 , 1985.

97.-TUBIANA , M. ; ARRIAGADA,R.; SARRAZIN , D.:HUMAN CANCER NATURAL HISTORY.RADIATION INDUCED INMUNODEPRESSION AND POSTOPERATIVE RADIATION THERAPY.INT.J. RADIAT. ONCOL.BIOL. PHYS. 12 : 477 - 485 , 1986.

98.-TUBIANA ; SARRAZIN ,D.:THE ROLE OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN BREAST CANCER.IN "BREAST CANCER : THEIR DIAGNOSES AND MANAGEMENT" . ARIEL - CLEARLY (Ed). MCGROW HILL , NEW YORK , 1986.

99.-HAAGENSEN , C.D.:THE CHOICE OF TREATMENT OF OPERABLE CARCINOMA OF THE BREAST.SURGERY 76 : 685 - 714 , 1974.

100.-DONEGAN , W.L.;PEREZ-MESA , C.M.;WATSON , F.R.: A BIOSTATISTICAL STUDY OF LOCALLY RECURRENT BREAST CARCINOMA.SURG. GYNECOL. OBST. 122 : 529 - 540 , 1969.

101.-**FISHER B. et al.**:TEN YEAR RESULTS OF A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING RADICAL MASTECTOMY AND TOTAL MASTECTOMY WITH OR WITHOUT IRRADIATION .**N. ENGL. J. MED. 312 : 674 - 681 , 1985.**

102.-**LEVITT, S.H. et al.**:THE EFFECT OF DEFINITIVE IRRADIATION ON LOCAL CONTROL AND DISEASE FREE SURVIVAL IN BREAST CANCER.**INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 12 : 673 - 679 , 1986**

103.-**MEYER,K.K.**:RADIATION INDUCED LYMPHOCITE INMUNE DEFICIENCY.A FACTOR IN THE INCREASED VISCERALMETASTASES AND DECREASED HORMONAL RESPONSIVENESS OF BREAST CANCER.**ARCH. SURG. 101 : 114 - 170 , 1970.**

104.-**STJERNWARD , J.**:DECREASED SURVIVAL RELATED TO IRRADIATION POSTOPERATIVELY IN EARLY BREAST CANCER.**LANCET 2 : 1285 - 1286 , 1974.**

105.-BRADY , L.W.:CANCER OF THE BREAST.THE ROLE OF RADIATION THERAPY AFTER MASTECTOMY.CANCER 39 : 2868 - 2874 , 1977.

106.-FLETCHER , G.H. et al.:RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF NONDISSEMINATED BREAST CANCER.IN "TEXTBOOK OF RADIOTHERAPY" G.H. FLETCHER (Ed). LEA FEBIGER , PHILADELPHIA , 1980 ,PP. 527 - 583.

107.-LEVITT ,S.H.; MCJUGH , R.B.; SONG , C.W.:RADIOTHERAPY IN THE POSTOPERATIVE TREATMENT OF OPERABLE CANCER OF THE BREAST.REEXAMINATION OF THE MANTEL- HAENZEL STATISTICAL METHOD.EVALUATION OF THE EFFECT OF THE RADIATION ON THE INMUNE RESPONSE AND SUGGESTIONS FOR POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY.CANCER 39 : 933 - 940 , 1976.

108.-TUBIANA, M.:DOES POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FACILITATE DISSEMINATION ? IN "INMUNOPHARMACOLIC EFFECTS OF RADIATION THERAPY" . DUBOIS - SARRON - ROSENFELD(Ed). NEW YORK , RAVEN PRESS , 1981 , PP. 399 - 414.

109.-ALEXANDER , P.: THE BIOLOGY OF INMUNOSUPRESSIVE ACTION OF LOCAL RADIOTHERAPY.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 1 : 369 - 371 , 1976.

110.-ANDERSON,P.; DISCHE , S.:LOCAL TUMOR CONTROL AND THE SUBSEQUENT INCIDENCE OF DISTANT METASTATIC DISEASE.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 7 : 1645 - 1648 , 1981.

111.-ARRIAGADA , R et al.:RADIOTHERAPY ALONE IN BREAST CANCER. I . ANALYSIS OF TUMOR PARAMETERS , TUMOR DOSE AND LOCAL CONTROL.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 11 : 1751 - 1757 , 1985.

112.-TUBIANA , M. ; SARRAZIN , D.:A REAPPRAISAL OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER.THE NEW LIGHT ON THE INTERNAL MAMMARY CHAIN ROLE.IN "BREAST CANCER.EXPERIMENTAL AND CLINICAL ASPECTS". MOURIDSEN - PALSHOF (Ed) . PERGAMON PRESS, OXFORD , 1980 , PP.243 - 249.

113.-FISHER , B. et al.:COMPARISON OF RADICAL MASTECTOMY WITH ALTERNATIVE TREATMENTS FOR PRIMARY BREAST CANCER. A FIRST REPORT OF RESULTS FROM A PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL.CANCER 39 : 2827 - 2839 , 1977.

114.-LACOUR, J. et al.:RADICAL MASTECTOMY VERSUS RADICAL MASTECTOMY PLUS INTERNAL MAMMARY CHAIN DISSECTION.TEN YEAR RESULTS OF AN INTERNATIONAL COOPERATIVE TRIAL IN BREAST CANCER.CANCER 51 : 1941 - 1943 , 1983.

116.-SARRAZIN ,D. et al.:DIE POSTOPERATIVE STRALENTHERAPIE BEIM MAMMARKARZINOM."DIE ERKRANKUNGEN DER WEIBLICHEN BRUSTDRUSE ". GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART , 1982 , PP. 196 - 201.

117.-VANDEBRONCK , C. et al.:ELECTIVE VERSUS THERAPEUTIC RADICAL NECK DISSECTION IN EPIDERMOID CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY.CANCER 46 : 386 - 390 , 1980.

118.-TAPLEY , N. du V. et al.: RESULTS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER TREATED BY RADICAL MASTECTOMY AND POSTOPERATIVE IRRADIATION WITH NO ADYUVANT CHEMOTHERAPY.CANCER 49 : 1316 - 1319 , 1982.

119.-KAAE , S.; JOHANSEN , H.: DOES SIMPLE MASTECTOMY FOLLOWED BY IRRADIATION OFFER SURVIVAL COMPARABLE TO RADICAL PROCEDURES ?.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 2 : 1163 - 1166 , 1977.

120.-FIHER , B. et al.: FIVE YEAR RESULTS OF A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING TOTAL MASTECTOMY AND SEGMENTAL MASTECTOMY WITH OR WITHOUT RADIATION IN THE TRATMENT OF BREAST CANCER.N. ENGL. J. MED. 312 : 665 - 673 , 1985.

121.-BERG , J.W.;ROBBINS , G.F.:SELECTION OF TREATMENT REGIMENS FOR WOMEN WITH POTENTIALLY CURABLE BREAST CANCER.ANN. SURG. 2 : 86 - 91 , 1977.

122.-HOST , H.; BRENNHOVD , I.O.: THE EFFECT OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN BREAST CANCER.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 2 : 1061 - 1067 , 1977.

123.-HOST , H.:ADYUVANT RADIATION THERAPY.IN "THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER . AN INTERNATIONAL CLINICAL FORUM". LEWISON - MONTAGUE (Ed). WILLIAMS WILKINS , BALTIMORE , 1981 , PP. 201 - 208.

124.-HOST , H.;BRENHOVD , I.O.;LOEB , M.:POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN BREAST CANCER.LONG TERM RESULTS FROM THE OSLO STUDY.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 12 : 727 - 732 , 1986.

125.-WALLGREN , A. et al.:PREOPERATIVE RADIOTHERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER. RESULTS IN THE STOCKHOLM BREAST CANCER TRIAL.CANCER 42 : 1120 - 1125 , 1978.

126.-STRENDER , L.E. et al.:ADYUVANT RADIOTHERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER.CORRELATION BETWEEN DOSE IN INTERNAL MAMMARY NODES AND PROGNOSIS.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 7 : 1319 - 1326 , 1981.

127.-WALLGREN , A. et al.:RADIATION THERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER. RESULTS FROM THE STOCKHOLM TRIAL ON ADYUVANT RADIOTHERAPY.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 12 : 533 - 537 , 1986.

128.-FLETCHER , G.H.:ADYUVANT POSTOPERATIVE IRRADIATION AFTER RADICAL OR MODIFIED MASTECTOMY.IN "THERAPY OF BREAST CANCER.A CATEGORICAL COURSE IN RADIATION THERAPY" .70 th SCIENTIPHIC ASSEMBLY AND ANNUAL MEETING.THE RADIOLOGICAL SOCIETY OF NORTH AMERICA ,CHICAGO , 1984.

129.-DE VITA , V.T.:THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR MASS AND RESISTANCE TO CHEMOTHERAPY.IMPLICATIONS FOR SURGICAL ADYUVANT TREATMENT OF CANCER.CANCER 81 : 1209 - 1220 , 1983.

130.-SKIPPER , H.E.:STEPWISE PROGRESS IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED CANCERS.CANCER 51 : 1773 - 1776 , 1983.

131.-EDITORIAL:REVIEW OF MORTALITY RESULTS IN RANDOMIZED TRIALS IN EARLY BREAST CANCER.LANCET 2 : 1205 , 1984.

132.-EDITORIAL.TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER.LANCET 2 : 1193 , 1984.

133.-DE VITA , V.T. et al.:THE EFFECT OF COMBINED MODALITY THERAPY ON LOCAL CONTROL AND SURVIVAL.INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS. 12 : 487 - 501 , 1986.

134.-AHMAN , D.L. et al.:REPEATED ADYUVANT CHEMOTHERAPY WITH PHEYL-ALANINE MOUSTARD OR 5-FLUOROURACIL , CYCLOPHOSPHAMIDE AND PREDNISONE WITH OR WITHOUT RADIATION AFTER MASTECTOMY FOR BREAST CANCER.LANCET 1 : 893 - 896 , 1975.

135.-ALLEN ,H. et al.:ADYUVANT TREATMENT FOR STAGE II(NODE POSITIVE) BREAST CANCER WITH ADRIAMYCIN , CYCLOPHOSPHAMIDE ± RADIOTHERAPY.IN "ADYUVANT THERAPY OF CANCER" . SALMON - JONES (Ed) .GRUNE STRATTON , NEW YORK , 1981 , PP. 453 - 462.

136. BUZDAR , A.U. et al.:ADYUVANT CHEMOTHERAPY WITH FLUOROURACIL , DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE WITH OR WITHOUT BCG AND WITH OR WITHOUT IRRADIATION IN OPERABLE BREAST CANCER .A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL.**CANCER 53 : 384 - 389 , 1984.**

137.-VELEZ - GARCIA , E. et al.:POSTMASTECTOMY ADYUVANT CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT RADIATION THERAPY IN WOMEN WITH OPERABLE BREAST CANCER AND POSITIVE AXILLARY NODES.THE SOUTHWESTERN CANCER STUDY GROUP EXPERIENCE.**BREAST CANCER RES. TREAT. 3** (Suppl.1) : 49 - 60 , 1983.

138.-COOPER , M.R. et al.:A RANDOMIZED COMPARATIVE TRIAL OF CHEMOTHERAPY AND IRRADIATION THERAPY FOR STAGE II BREAST CANCER.**CANCER 47 : 2833 - 2839, 1981.**

139.-BONADONNA et al.:FEASIBILITY OF ADYUVANT CHEMOTHERAPY PLUS RADIOTHERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER.IN "CONSERVATIVE MANAGEMENT OF BREAST CANCER" . HARRIS - HELLMAN - SILEN (Ed) . J.B.LIPPINCOTT , PHILADELPHIA , 1983 , PP. 329 - 326.

140.-BOTNICK , L.B. et al.:PRIMARY BREAST IRRADIATION AND CONCOMITANT ADYUVANT CHEMOTHERAPY.IN "CONSERVATIVE MANAGEMENT OF BREAST CANCER" . HARRIS -HELLMAN - SILEN (Ed) . J.B. LIPPINCOTT , PHILADEPHIA , 1983 , PP. 321 - 328.

141.-LIPPMAN , M.E. et al.:THE IMPACT OF PRIMARY RADIATION TREATMENT OF LOCALIZED BREAST CANCER ON THE ABILITY TO ADMINISTER SYSTEMIC ADYUVANT CHEMOTHERAPY.J. CLIN. ONCOL. 2 : 21 - 27 , 1984.

142.-BEADLE,G.F.; HARRIS , J.R.:THE ROLE OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER,**BREAST CANCER RES. TREAT. 4 : 159 - 168 , 1984**

143.-**DONEGAN , W.L. ; SKIBBA , J.L.**:PATTERNS OF SURVIVAL AND DISEASE RECURRENCE AFTER MASTECTOMY FOR CARCINOMA OF THE BREAST.**CANCER TREATMENT SYMPOSIA 2 : 107 - 116 , 1983.**

144.-**VALAGUSSA , P.; BONADONNA, M. ; VERONESI , U.**:PATTERNS OF RELAPSE AND SURVIVAL FOLLOWING RADICAL MASTECTOMY.ANALYSIS OF 716 CONSECUTIVE PATIENTS.**CANCER 41 : 1170 - 1178 , 1978.**

145.-**HUBAY , C.A. et al.**:EIGHT YEAR FOLLOW-UP OF ADYUVANT THERAPY FOR STAGE II BREAST CANCER.**WORLD J. SURG. 9 : 738 - 749 , 1985.**

146.-WILLIAMS , M.R. et al.:THE PREDICTION OF LOCAL AND REGIONAL RECURRENCE AFTER SIMPLE MASTECTOMY FOR OPERABLE BREAST CANCER.BRIT. J. SURG. 72 : 721 - 723 , 1985.

147.-DEEK , K.B.; KERN, W.H.: LOCAL RECURRENCE OF BREAST CANCER.ARCH. SURG. 111 : 323 - 325 , 1976.

148.-PANDYA , K.J. et al.:FRECUENCY AND PATTERNS OF EARLY DISEASE RECURRENCE AND METHOD OF DETECTION IN OPERABLE BREAST CANCER WITH PATOLOGICALLY POSITIVE AXILLARY NODES ON EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP ADYUVANT STUDIES : A PRELIMINARY REPORT.CANCER TREATMENT SYMPOSIA 2 : 117 - 122 , 1983.

149.-RODRIGEZ ANTUNEZ , A.:COMUNICACION PERSONAL .XVIII CONGRESO NACIONAL DE RADIOLOGIA. SEVILLA , 1986.

150.-CROWE , J.P. ; GORDON , N.H. ; RODRIGUEZ ANTUNEZ ,A.:RECURRENT PATTERNS IN A PROSPECTIVE STUDY OF STAGE II BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH ENDOCRINE - CHEMOTHERAPY. **CANCER (IN PRESS), 1988.**

151.-**ABERIK , W.J. et al.**:THE USE OF RADIOTHERAPY FOR TREATMENT OF ISOLATED LOCOREGIONAL RECURRENCE OF BREAST CARCINOMA AFTER MASTECTOMY. **CANCER 58 : 1214 - 1218 , 1986.**