

Supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con radioterapia posterior a mastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología

Locally advanced breast cancer survival after radiotherapy following mastectomy at the National Cancer Institute of Colombia

Rosalba Ospino, Ricardo Cendales, Javier Cifuentes, Zayda Sánchez, Juan Galvis, Iván Bobadilla

Grupo de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

Objetivo: evaluar los resultados del manejo de pacientes con cáncer localmente avanzado de mama tratadas con mastectomía y teleterapia en el servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2003 y 2004. **Métodos:** serie de casos secuencial retrospectiva. Se emplearon frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión. Se hizo un análisis de supervivencia libre de recaída locorregional, libre de enfermedad y global aplicando el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox. **Resultados:** se identificaron 174 pacientes en su mayoría con tumores ductales, con compromiso ganglionar y expresión de receptores hormonales. El tratamiento se realizó con quimioterapia, seguida de mastectomía, vaciamiento axilar, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia adyuvante en la mayoría de casos. La supervivencia libre de recaída locorregional a cinco años fue de 88,8%, la supervivencia libre de enfermedad fue de 63,3% y la supervivencia global fue de 84,4%. **Conclusión:** los datos de supervivencia libre de recaída locorregional son similares a los reportados en la literatura. La reconstrucción mamaria se asoció con un aumento en el peligro de recaída locorregional. La razón ganglionar fue un factor pronóstico relevante para supervivencia global, libre de enfermedad y libre de recaída local y regional, mientras que el grado tumoral fue un factor pronóstico relevante en supervivencia global y libre de enfermedad.

Palabras clave: neoplasias de la mama, terapia combinada, mastectomía, radioterapia, análisis de supervivencia

Correspondencia:

Rosalba Ospino. Grupo de Radioterapia. Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: 3341997
Correos electrónicos: rospino@cancer.gov.co; rosalba_ospino@hotmail.com.

Fecha de recepción: 16 de diciembre del 2009. Fecha de aprobación: 10 de agosto del 2010

Abstract

Objective: To evaluate survival after treatment with mastectomy and teletherapy for locally advanced breast cancer at the National Cancer Institute of Colombia. **Methods:** A case series analysis was conducted. Frequencies and measures of central tendency were applied. Locoregional relapse free survival, disease free survival and overall survival were determined with Kaplan-Meier and Cox regression analyses. **Results:** 174 patients were included. Most of the patients corresponded to ductal tumors with positive axillary nodes and hormone receptors. The treatment was neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, axillary nodes resection, radiotherapy, and adjuvant hormone therapy. The 5-years locoregional relapse free survival was 88.8%, disease free survival was 63.3%, and overall survival 84.4%. **Conclusions:** The results are similar to previous reports. Breast reconstruction was associated with a greater chance of locoregional relapse. The node rate is a relevant predictor for overall survival, disease free survival, and locoregional relapse free survival, and tumor grade for the former two.

Key Words: Breast neoplasm, combined modality therapy, mastectomy, radiotherapy, survival analysis.

Introducción

El cáncer de mama es la segunda causa de incidencia y la tercera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres colombianas (1). En los países en desarrollo este cáncer ha mostrado una clara tendencia al incremento durante los últimos años (2). El manejo estándar del cáncer de mama se basa en cirugía asociada a quimioterapia sistémica y a radioterapia. La mastectomía es el tratamiento quirúrgico de elección entre pacientes con tumores localmente avanzados (3).

Cuando está indicada, la radioterapia posterior a la mastectomía ha evidenciado una reducción en el riesgo de recaída locoregional y un aumento en la supervivencia global (4-6).

Los tumores de mama localmente avanzados se caracterizan por la presencia de un tumor ≥ 5 cm, compromiso de la piel o de la pared torácica, nódulos satélites, carcinoma inflamatorio, compromiso ipsilateral de los ganglios supraclaviculares, infraclaviculares y de la cadena mamaria interna, o compromiso axilar ipsilateral de tipo conglomerado ganglionar.

En la clasificación actual del *American Joint Comitee for Cancer* la enfermedad localmente avanzada corresponde a los tumores clasificados en estadios clínicos IIB a IIIC (7). Cerca de la mitad

de las pacientes en países en vías de desarrollo se presentan con tumores localmente avanzados de mama (8,9). Entre 1.106 pacientes con cáncer de mama tratadas en Bogotá durante 2006 el 57,1% se presentaron con tumores localmente avanzados (10). Durante el mismo año en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se trató a 167 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, lo cual correspondió al 52,4% del total de las pacientes nuevas (11).

Varios aspectos influyen los desenlaces clínicos: existen factores pronósticos bien descritos relacionados con el tumor, como el compromiso ganglionar, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación y la presencia de invasión linfovascular; igualmente, algunos otros, no tan bien caracterizados, incluyen la distancia con respecto al margen profundo de sección, el estado con respecto a la menopausia, la edad y el estado de receptores hormonales. Otros factores que se asocian a la eficacia y la toxicidad se relacionan con el tratamiento, e incluyen el tipo de cirugía y el uso de quimioterapia sistémica, hormonoterapia y radioterapia.

Con respecto al tratamiento de radioterapia se han considerado factores adicionales que pueden afectar la efectividad de éste, tales como la oportunidad en el inicio de ese tipo de tratamiento, pues

las demoras en su inicio después de la cirugía o de la quimioterapia se asocian a un incremento en el riesgo de recaída (12).

Los campos, las dosis y la técnica del tratamiento son importantes, pues determinan el riesgo de recidiva local y la toxicidad. Por ejemplo, las pacientes con cáncer de mama izquierda tratadas con equipos de telecobaltoterapia, con simulación y planeación convencional mostraron un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria cuando se compararon con las pacientes irradiadas por cáncer de mama derecha (13).

El servicio de radioterapia del INC implementó protocolos de manejo para cáncer de mama en 2002. Se requiere evaluar los resultados del manejo de pacientes con cáncer localmente avanzado de mama tratadas con mastectomía y teleterapia en el servicio de radioterapia del INC entre 2003 y 2004.

Métodos

Pacientes

Se diseñó una serie retrospectiva de casos, en la que se incluyó a todas las pacientes con cáncer de mama infiltrante, localmente avanzado, comprobado histológicamente, y que fueron tratadas con mastectomía y teleterapia con intención curativa en el servicio de radioterapia del INC de Bogotá entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004.

La valoración inicial del momento de la estadificación incluyó, de manera rutinaria, una gammagrafía ósea, una radiografía de tórax y una ecografía hepática; otros estudios se solicitaron según criterio médico individual.

El universo de pacientes se identificó a través de los registros de inicio de tratamiento del servicio de radioterapia y la posterior revisión de historias clínicas. Los datos se recolectaron entre abril y julio de 2009. Se excluyó a pacientes con tumores metastásicos, inoperables, que hubieran recibido radioterapia preoperatoria o que estuvieran recibiendo radioterapia en el rescate de una recaída locorregional. También se excluyó a pacientes con tumores de mama bilaterales, sincrónicos o metacrónicos, así

como a pacientes con segundos primarios (excepto tumores de piel de tipo no melanoma).

Las pacientes HER2 se consideraron positivas si tenían 2 o más cruces según FISH o si tenían 3 o más cruces en la inmunohistoquímica. Se calculó la razón ganglionar como el cociente entre el número de ganglios positivos en relación con el total de ganglios resecados. Se definieron tres grupos pronósticos de acuerdo con la razón ganglionar, tal como lo sugiere la evidencia reciente (14).

Técnica de radioterapia

A todas las pacientes con tumores mayores de 5 cm, bordes positivos o más de 3 ganglios axilares comprometidos se les administró radioterapia sobre campos tangenciales y supraclaviculares. Las pacientes con bordes de sección comprometidos por tumor recibieron un refuerzo. La axila se incluyó en pacientes con extensión extracapsular, una razón alta de ganglios comprometidos en relación con los ganglios resecados, ausencia de vaciamiento, vaciamiento incompleto o la presencia de un residuo tumoral macroscópico de localización axilar.

Todas las pacientes fueron simuladas en decúbito supino, con plano inclinado, mango para soportar el brazo y apoyacabezas. Se hizo una planeación en dos dimensiones, basada en el contorno del tórax. Todas las pacientes fueron tratadas con técnica convencional a través de dos campos tangenciales: interno y externo. La fosa supraclavicular y la axila se irradiaron a través de un campo directo, y la prescripción de dosis se hizo a punto, a 3 cm de profundidad.

Se hicieron placas verificadoras al inicio del tratamiento, y luego cada dos semanas, hasta la finalización del tratamiento. La dosis total sobre los campos tangenciales, la fosa supraclavicular y la axila varió entre 46 y 50 Gy, en fraccionamiento de 2 Gy diarios. Un refuerzo de 10 a 16 Gy en igual fraccionamiento se aplicó de acuerdo con el criterio médico individual.

La evaluación en cada seguimiento incluyó anamnesis, examen físico, ecografía hepática y mamografía bianual contralateral. En aquellos casos donde

había sintomatología compatible con progresión de la enfermedad a distancia se solicitaron los estudios pertinentes según criterio del médico tratante.

La causa de muerte se estableció a partir del análisis de la información obtenida en la historia clínica o de las causas de muerte establecidas en el certificado de defunción, a las cuales se accedió a través del enlace por identificadores únicos con la base de datos de mortalidad institucional provista por el Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer del INC.

Métodos estadísticos

El estudio se basó en información obtenida a partir de la revisión de la historia clínica. Se empleó un formato específicamente diseñado para tal fin. Se hizo auditoría de la calidad de la recolección a partir de la revisión de una muestra aleatoria del 20% de los formatos diligenciados. La información se digitó en una base de datos validada, diseñada en el software EpiInfo 2002, versión 3.5.1. Se realizaron análisis de consistencia y de validez de la base de datos. El procesamiento de los datos se hizo con el paquete estadístico SPSS, versión 15.0.

Se analizaron variables sociodemográficas (edad, menarquia, edad al primer parto, menopausia, antecedentes familiares para cáncer de mama), del tumor (estadio clínico, tipo histológico, grado de diferenciación, expresión de receptores de estrógenos, progestágenos y HER2), de las características generales del tratamiento (uso de quimioterapia y hormonoterapia neoadyuvante, intervención quirúrgica definitiva sobre mama y axila, uso de quimioterapia y de hormonoterapia adyuvante), ganglios resecaados, (ganglios comprometidos, razón ganglionar y estado de los márgenes), de las características del tratamiento con radioterapia (uso de radioterapia sobre campos supraclaviculares y axilares), uso de refuerzo, (dosis total de radioterapia antes y después del refuerzo), duración entre la cirugía y el inicio de la radioterapia, características de la recaída locorregional (tiempo hasta la recaída, sitio de la recaída, tipo de cirugía, expresión de receptores y uso de hormonoterapia adyuvante) y factores pronósticos asociados a la

recaída locorregional (compromiso ganglionar, razón ganglionar, reconstrucción mamaria, estadio clínico, grado de diferenciación, invasión linfática o vascular, estado de los márgenes, edad, expresión de receptores de estrógenos, progestágenos y HER2, tratamientos recibidos, duración total del tratamiento de radioterapia, y tiempo transcurrido entre la cirugía definitiva de la mama y el inicio de la radioterapia).

Para describir las variables numéricas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión; para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes. El tiempo hasta la recaída locorregional se definió como una censura de intervalo, y se calculó como la diferencia entre el momento de finalización del tratamiento de radioterapia y la mitad del período entre el último control sano y el control en el que se detectó la recaída locorregional; se consideraron como censuras derechas las pérdidas de seguimiento y las muertes sin evidencia de recidiva locorregional.

Se calculó la supervivencia global como el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y la muerte por cualquier causa; la supervivencia causa específica, como el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y la muerte, cuando ésta se debía a la enfermedad; la supervivencia libre de enfermedad, como el tiempo definido previamente hasta un primer evento, ya fuera éste una recaída locorregional, una progresión a distancia o una muerte debida a la enfermedad.

Las pacientes que abandonaron el tratamiento, o que murieron o progresaron durante éste fueron tenidas en cuenta para cada uno de los desenlaces de interés, y se consideró como fecha de fin del tratamiento la de la última sesión, y como fecha de evento o de censura, la del día en el que ocurrió la muerte, el abandono o la progresión.

Se establecieron funciones de supervivencia a partir del método de Kaplan-Meyer, y se las comparó por medio de la prueba de rango logarítmico. La influencia de posibles factores pronósticos se exploró de manera multivariada mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, en el cual se incluyeron los factores que resultaron ser

significativos en el análisis de Kaplan-Meyer con un valor p de 0,20 o menos.

Se partió de un modelo jerárquico bien estructurado, y para ello se descartaron variables no significativas mediante el método paso a paso hacia atrás, basado en los valores del estadístico de Wald. Para cada uno de los eventos se analizaron por lo menos dos modelos: un modelo inicial, que tenía un criterio de entrada de 0,20 y de permanencia de 0,1, con el propósito de evaluar las covariables en un escenario de alta confusión; y un segundo modelo, en el que sólo se incluyeron las variables que permanecieron en el primer modelo con un nivel de entrada de 0,1 y de permanencia de 0,05. No se incluyeron variables codependientes en los modelos (por ejemplo, los receptores hormonales y el tratamiento de hormonoterapia son variables codependientes; en este caso sólo se incluiría en el modelo una de las dos variables).

Se validaron los supuestos de riesgos proporcionales, la ausencia de colinealidad y la influencia de valores atípicos. En todos los casos se utilizaron pruebas a dos colas y se consideraron significativos valores $p < 0,05$.

Garantía de calidad de la información

Varios métodos fueron empleados para garantizar la calidad de la información. Se entrenó a cuatro médicos residentes de radioterapia en criterios estándar de recolección y guías de buenas práctica en investigación; se hizo auditoría de la recolección con participación del grupo de monitoría; la información se digitó en una base de datos validada, y se hicieron análisis de consistencia posteriores a la recolección y la digitación.

Aspectos éticos

El estudio se consideró como de riesgo mínimo, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 (15), y, por lo tanto, no se obtuvo un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones del INC. La financiación provino de recursos propios del equipo investigador, y algunos recursos de funcionamiento, del INC. No hay conflictos de intereses declarados por parte de ninguno de los investigadores.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004 se identificó a 174 pacientes con tumores de mama localmente avanzados, tratadas con teleterapia posterior a mastectomía. Cerca de la mitad eran mayores de 50 años al momento del diagnóstico, la gran mayoría habían tenido la menarquia después de los 12 años, eran postmenopáusicas y no tenían antecedentes familiares para cáncer de mama (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales del estudio

Variable	Niveles de la variable	n	%
Edad	<50	78	44,8
	>50	96	55,2
Menarquia	Antes de los 12 años	10	5,7
	Después de los 12 años	132	75,9
	Sin información	32	18,4
Estado con respecto a la menopausia	Premenopáusica	58	33,3
	Postmenopáusica	96	55,2
	Sin información	20	11,5
Edad al primer parto	Nulíparas	19	10,9
	≤15 años	3	1,7
	16-20 años	27	15,5
	21-25 años	15	8,6
	>25 años	18	10,3
Antecedentes familiares	Sin información	92	52,9
	Positivos	8	4,6
	Negativos	134	77,0
	Sin información	32	18,4

La mayoría de las pacientes eran mujeres con tumores de tipo ductal infiltrante, de moderadamente a mal diferenciados. La expresión de receptores de estrógenos y progestágenos fue evaluada de manera consistente en la mayoría de las pacientes; cerca del 60% de ellas tenían expresión de receptores de estrógenos o progestágenos. Un pequeño porcentaje de pacientes fue evaluado con respecto a la sobreexpresión del receptor HER-2, y entre las pacientes evaluadas se encontró que más de la mitad tenían sobreexpresión de HER-2 (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas del tumor

Variable	Niveles de la variable	n	%
Estadio clínico	IIB	27	15,5
	IIIA	29	16,7
	IIIB	112	64,4
	IIIC	4	2,3
	Sin información	2	1,1
Estadificación T	T2	28	16,1
	T3	23	13,2
	T4	90	51,7
	Sin información	33	19,0
Tipo histológico	Ductal infiltrante	165	94,8
	Lobulillar infiltrante	3	1,7
	Otros infiltrantes	6	3,4
Receptores estrógenos	Positivos	108	62,1
	Negativos	60	34,5
	Sin información	6	3,4
Receptores progestágenos	Positivos	111	63,8
	Negativos	58	33,3
	Sin información	5	2,9
Sobre-expresión de HER2	Positivos	17	9,8
	Negativos	11	6,3
	Sin información	146	83,9
Grado de diferenciación	Bien diferenciado	11	6,3
	Moderadamente diferenciado	106	60,9
	Mal diferenciado	46	26,4
	Sin información	11	6,3

La mayor parte de las pacientes habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en AC. El tratamiento quirúrgico definitivo sobre la mama fue una mastectomía radical modificada, o una mastectomía simple ampliada con márgenes de sección superiores a 2 mm en la gran mayoría de casos; una de cada seis pacientes tuvieron una reconstrucción mamaria inmediata.

Con respecto al manejo definitivo sobre la axila, la mayoría de las pacientes fueron tratadas con un vaciamiento axilar con más de 10 ganglios reseca-dos, de las cuales solamente un pequeño porcentaje tenía compromiso de 10 o más ganglios o una razón ganglionar superior a 0,65, aunque cerca de dos terceras partes de las pacientes tenían compromiso

de por lo menos un ganglio linfático. El tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia adyuvante fue muy visto (Tabla 3).

Casi todas las pacientes recibieron radioterapia con fotones de 6 MV sobre campo supraclavicular; cerca de la mitad de las pacientes recibieron manejo sobre campos axilares; un pequeño porcentaje de pacientes recibió refuerzo. Entre quienes no recibieron el refuerzo la media de dosis de radioterapia fue de 4.961 cGy; entre quienes recibieron el refuerzo, fue de 6.114 cGy. Un pequeño porcentaje de pacientes recibieron la radioterapia en un plazo superior a 45 días. Cerca de la mitad de las pacientes iniciaron la radioterapia más de 6 meses después de haber recibido el tratamiento definitivo sobre la mama (Tabla 4).

Se detectaron 11 recaídas locorregionales entre las 174 pacientes incluidas dentro del estudio (6,3%). La mediana de seguimiento para las pacientes que no recayeron fue de 2,17 años; la mediana de tiempo hasta la recaída para las que recayeron fue de 1,82 años. La probabilidad acumulada de supervivencia libre de recaída locorregional fue del 88,8% a 5 años (Figura 1).

Entre las pacientes que recayeron, el 45,5% lo hicieron antes de los 2 años siguientes a la finalización de la radioterapia. El 63,6% de las pacientes tuvieron recaídas en sitios múltiples; el sitio más habitual de recaída fue la fosa supraclavicular ipsilateral (45,5%), seguida por la reja ipsilateral (36,4%) y la axila ipsilateral (18,2%); se presentó una recaída en región de la mamaria interna ipsilateral, y otra, en la región preesternal.

Entre las cinco pacientes que recayeron en la fosa supraclavicular, tres habían recibido radioterapia sobre la fosa, y dos no la habían recibido y tenían entre uno y tres ganglios comprometidos por tumor. Entre las cuatro pacientes que recayeron en la reja, dos tenían márgenes quirúrgicos entre 2 mm y 1 cm; una de ellas había recibido un refuerzo directo de 1.000 cGy con electrones, en fraccionamiento de 2 Gy diarios.

Para el análisis de supervivencia libre de enfermedad se detectaron 44 eventos entre las 174

Tabla 3. Características generales del tratamiento

Variable	Niveles de la variable	n	%
Quimioterapia (QT) neoadyuvante	No recibió QT neoadyuvante	37	21,3
	Recibió QT basada en AC	117	67,2
	Recibió QT basada en CMF	6	3,4
	Sin información	14	8,0
Hormonoterapia neoadyuvante	No recibió HT neoadyuvante	83	47,7
	Recibió HT neoadyuvante	7	4,0
	Sin información	84	48,3
Cirugía definitiva sobre la mama	Mastectomía simple-simple ampliada	10	5,7
	Mastectomía radical modificada	137	78,7
	Mastectomía + TRAM	16	9,2
	Mastectomía + dorsal ancho	10	5,7
	Sin información	1	0,6
Cirugía definitiva sobre la axila	Vaciamiento axilar	173	99,4
	Sin manejo quirúrgico	1	0,6
Quimioterapia adyuvante	No recibió QT adyuvante	17	9,8
	Recibió QT basada en AC	83	47,7
	Recibió QT basada en CMF	9	5,2
	Recibió QT basada en taxanos	54	31,0
	Recibió QT basada en taxanos y CMF	2	1,1
	Recibió QT basada en otros agentes	1	0,6
	Sin información	8	4,6
Quimioterapia global (neoadyuvante o concomitante)	No recibió QT	14	8,0
	Recibió QT con AC/CMF	100	57,5
	Recibió QT con taxanos sola o en combinación	56	32,2
	Recibió QT con otros agentes	1	0,6
	Sin información	3	1,7
Hormonoterapia adyuvante	No recibió HT adyuvante	45	25,9
	Recibió HT adyuvante	113	64,9
	Sin información	16	9,2
Ganglios resecaados	<10 ganglios	17	9,8
	≥10 ganglios	155	89,1
	Sin información	2	1,1
Ganglios comprometidos	0 ganglios	55	31,6
	1-3 ganglios	36	20,7
	4-9 ganglios	49	28,2
	10 o más ganglios	32	18,4
	Sin información	2	1,1
Razón ganglionar	≤0,25	95	54,6
	>0,25 ≤0,65	49	28,2
	>0,65	28	16,1
	Sin información	2	1,1
Estado de los márgenes	A más de 1 cm	129	74,1
	≤ 1 mm	18	10,4
	Entre 2 mm y 1 cm	11	6,3
	Sin información	16	9,2

Tabla 4. Características del tratamiento de radioterapia

Variable	Niveles de la variable	n	%
RT adyuvante campo supraclavicular	No	3	1,7
	Sí	171	98,3
RT adyuvante campos axilares	No	77	44,3
	Sí	95	54,6
	Sin información	2	1,1
Tipo de energía	1,25 MeV	66	37,9
	6 MeV	99	56,9
	Sin información	9	5,2
Refuerzo	No recibió refuerzo	160	92,0
	Recibió refuerzo	14	8,0
Dosis total de radioterapia	Sin refuerzo (media, rango)	4961	4500-5800
	Con refuerzo (media, rango)	6114	6000-6600
Duración de la radioterapia	≤35 días	82	47,1
	35-45 días	75	43,1
	>45 días	17	9,8
Tiempo entre cirugía y radioterapia	<2 meses	7	4,0
	2-4 meses	18	10,3
	4-6 meses	57	32,8
	>6 meses	83	47,7
	Sin información	9	5,2

pacientes incluidas en el estudio. La mediana de seguimiento para las pacientes que no tuvieron ningún evento fue de 2,31 años; la mediana de tiempo hasta el evento para las que tuvieron algún evento fue de 1,01 años. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 63,3% (Figura 2). Entre las pacientes que presentaron algún evento, el 63,6% lo hicieron antes de los 2 años siguientes a la finalización de la radioterapia.

Para el análisis de supervivencia global (que en este caso resultó ser igual al de supervivencia causa específica, pues todas las muertes fueron debidas a la enfermedad) se detectaron 18 muertes debidas a la enfermedad entre las 174 pacientes incluidas en el estudio. La mediana de seguimiento para las pacientes que no murieron fue de 2,28 años; la mediana de tiempo hasta la muerte fue de 1,85 años (Figura 1).

La supervivencia global a 5 años fue del 84,4% (Figura 2). Entre las pacientes que murieron, el 33,3% lo hicieron antes de los 2 años siguientes

a la finalización de la radioterapia. Entre las 20 pacientes que murieron a causa de la enfermedad, 6 murieron con la presencia de una recaída de tipo locorregional.

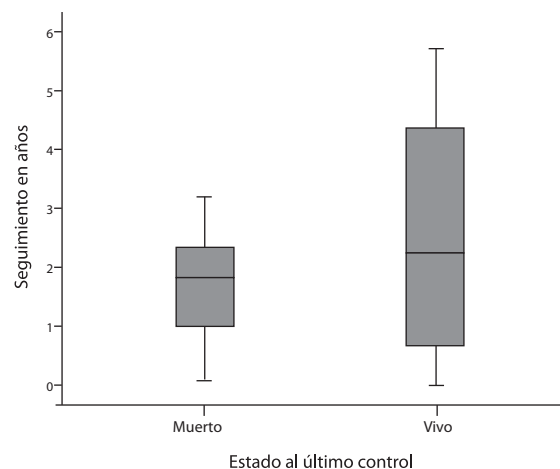
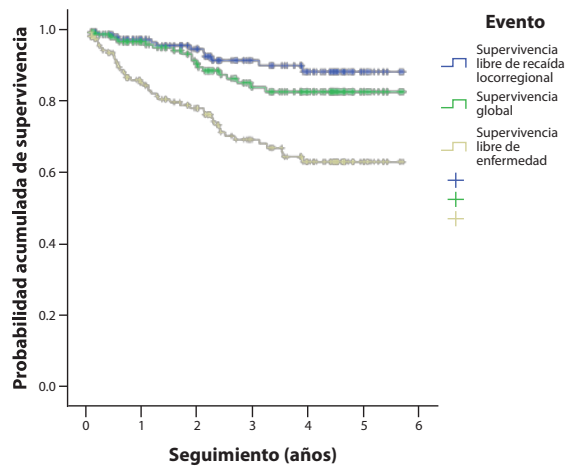
Figura 1. Tiempo de seguimiento en años discriminado de acuerdo con el estado al último control.


Figura 2. Supervivencia global, libre de enfermedad y de recaída locorregional según Kaplan-Meier.



El análisis simple de supervivencia demostró tres factores asociados a la presencia de falla locorregional: la razón ganglionar, la reconstrucción mamaria y el tratamiento con hormonoterapia adyuvante; otros factores teóricamente relevantes, como la edad, el estado de los márgenes, el tamaño tumoral, la presencia de invasión linfovascular, el grado de diferenciación y la duración del tratamiento de radioterapia no mostraron asociación a la falla locorregional.

Los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad fueron la razón ganglionar, el compromiso ganglionar, el estado de receptores hormonales, el tratamiento con quimioterapia, el tratamiento con hormonoterapia y la dosis total de radiación sobre los campos tangenciales. La razón ganglionar, el estado de receptores hormonales y el tratamiento de hormonoterapia adyuvante mostraron un valor pronóstico en la supervivencia global (Tabla 5). El tipo de energía del tratamiento de radioterapia no demostró relación con la supervivencia global.

Para el análisis multivariable de regresión de Cox se eliminaron las variables receptores para estrógenos y progestágenos, pues resultaron ser colineales con el tratamiento de hormonoterapia; también se eliminó el compromiso ganglionar, por ser colineal con la razón ganglionar, la cual mostró en el análisis de supervivencia simple un mejor rendimiento como variable pronóstica.

Con respecto a la supervivencia libre de recaída locorregional, el análisis multivariable demostró que los dos factores asociados a la recaída fueron la razón ganglionar y la presencia de reconstrucción mamaria; la hormonoterapia era una variable que estaba confundida, y que resultó descartada en el análisis multivariable, al igual que la quimioterapia.

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad y a la supervivencia global, se demostró que el hecho de tener una razón ganglionar por encima de 0,65 aumenta el peligro de presentar un evento, al igual que tener un tumor mal diferenciado. El tratamiento con hormonoterapia y la dosis total de radiación son variables que estaban confundidas tanto para supervivencia global como para supervivencia libre de enfermedad (Tabla 6).

Las diferencias sistemáticas en el seguimiento podrían conllevar conclusiones erradas acerca de los factores pronósticos; por ello se realizó un análisis del seguimiento entre las pacientes que no habían presentado ninguno de tales desenlaces, con el fin de establecer si podría haber un seguimiento diferencial que causara una interpretación no válida de los factores pronósticos descritos en el modelo. Se encontró que la distribución de factores pronósticos entre las pacientes que habían sido seguidas por menos de 4,5 años, o por 4,5 años o más, eran similares entre sí (Tabla 7). Ello sugiere que los hallazgos pronósticos no se deben a diferencias sistemáticas en el seguimiento.

Discusión

El estudio describe los resultados de una serie secuencial de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con radioterapia después de mastectomía. Desde la perspectiva metodológica se encuentra una baja probabilidad de haber cometido sesgos de selección, pues se incluyó a todas las pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad, a partir de una fuente de información confiable.

Las cifras de seguimiento no fueron las ideales: solamente al 29,3% de las pacientes se las siguió hasta su muerte o hasta los 5 años previstos en el estudio; esto puede constituir una importante

Tabla 5. Análisis simple de supervivencia libre de recaída locorregional, libre de enfermedad y global a 5 años, según factores pronósticos

Variable	Niveles de la variable	SLR	p	SLE	p	SG	p
Compromiso ganglionar	0 ganglios	96,0	0,12	79,8	0,01	89,6	0,17
	1-3 ganglios	85,4		65,6		76,4	
	4-9 ganglios	88,9		60,5		88,7	
	10 o más ganglios	78,6		32,0		63,1	
Razón ganglionar	≤0,25	91,1	< 0,0001	73,3	<0,0001	86,4	<0,0001
	>0,25-0,65	100,0		68,1		97,0	
	>0,65	58,3		14,3		43,3	
Estadificación T	T2	89,5	0,93	65,4	0,83	73,3	0,75
	T3	85,7		67,4		89,2	
	T4	89,8		58,6		86,6	
Grado de diferenciación	Bien y moderadamente diferenciado	89,9	0,69	67,2	0,09	84,4	0,18
	Mal diferenciado	88,4		50,3		76,8	
Invasión linfática o vascular	Positiva	86,7	0,81	56,5	0,95	85,9	0,29
	Negativa	88,9		62,2		77,8	
Márgenes	A más de 1 cm	88,8	0,38	65,5	0,09	86,4	0,11
	Entre 2 mm y 1 cm	84,4		46,3		60,3	
	≤1 mm	100,0		67,3		90,0	
Edad	<50 años	86,3	0,39	60,6	0,42	82,0	0,90
	>50 años	90,5		65,3		83,9	
Receptores estrógenos	Positivos	92,8	0,08	72,2	0,00	88,5	0,02
	Negativos	79,0		44,7		71,8	
Receptores progéstágenos	Positivos	92,2	0,19	72,2	0,00	87,9	0,04
	Negativos	79,1		43,3		71,3	
Tipo de cirugía	Mastectomía sin reconstrucción	93,5	< 0,0001	65,6	0,31	86,8	0,08
	Mastectomía con reconstrucción	65,1		53,0		66,3	
Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante	No recibió QT	92,3	0,58	92,3	0,01	92,3	0,69
	Recibió QT con AC/CMF	93,8		71,5		86,2	
	Recibió QT con taxanos	78,4		40,6		74,7	
	Recibió QT con otros agentes	100,0		100,0		100,0	
Tipo de energía	1,25 MV	90,0	0,77	58,7	0,37	80,8	0,27
	6 MV	89,8		67,6		87,8	
Tratamiento con hormonoterapia adyuvante	Sí	93,7	0,06	70,7	0,02	88,1	0,04
	No	75,8		44,4		72,8	
Duración de la radioterapia	≤35 días	87,1	0,67	61,4	0,32	79,5	0,47
	35-45 días	93,0		60,2		86,1	
	>45 días	81,5		81,5		88,9	
Dosis total de RT	Hasta 5.000 cGy	88,4	1,00	59,4	0,05	80,4	0,17
	Más de 5.000 cGy	89,1		82,3		96,0	
Tiempo entre cirugía y radioterapia	Hasta 120 días	90,6	0,77	85,0	0,09	95,2	0,26
	Más de 120 días	88,5		59,3		81,2	

SLR: supervivencia libre de recaída locorregional; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; p: valor de significancia de la prueba de rango logarítmico.

Tabla 6. Análisis multivariable de supervivencia libre de enfermedad, libre de recaída locorregional y global a cinco años, según factores pronósticos.

Variable	Niveles de la variable	HR SLR	IC 95	HR SLE	IC 95	HR SG	IC 95
Razón ganglionar	≤ 0,65	1		1		1	
	>0,65	10,26	2,67-39,39	5,67	2,91-11,06	8,97	3,36-23,91
Grado de diferenciación	Bien y moderado			1		1	
	Mal diferenciado			2,29	1,20-4,38	2,91	1,07-7,88
Quimioterapia	No recibieron QT	1					
	Recibieron QT	0,15	0,01-1,65				
Hormonoterapia	No recibieron HT	1		1		1	
	Recibieron HT	0,29	0,06-1,31	0,60	0,32-1,12	0,57	0,22-1,48
Dosis de RT	Hasta 5.000 cGy			1			
	Más de 5.000 cGy			0,39	0,12-1,28		
Reconstrucción	Sin reconstrucción	1					
	Con reconstrucción	4,73	1,25-17,82				

HR-SLR: Razón de peligro para supervivencia libre de recaída locorregional; HR-SLE: Razón de peligro para supervivencia libre de enfermedad; HR-SG: Razón de peligro para supervivencia global; IC 95 Intervalos de confianza del 95%.

Tabla 7. Seguimiento de las pacientes libres de evento, según factores pronósticos y desenlaces

Variable	Niveles de la variable	SLR		SLE		SG							
		Seguimiento >4,4 años	Seguimiento ≤4,4 años	Seguimiento >4,4 años	Seguimiento ≤4,4 años	Seguimiento >4,4 años	Seguimiento ≤4,4 años						
Razón ganglionar	≤0,65	32	100,0	108	83,7	29	100,0	87	87,9	31	100,0	104	84,6
	>0,65			21	16,3			12	12,1			19	15,4
Grado de diferenciación	Bien y moderado	22	73,3	87	70,7	21	77,8	69	74,2	22	75,9	84	72,4
	Mal diferenciado	8	26,7	36	29,3	6	22,2	24	25,8	7	24,1	32	27,6
HT adyuvante	No recibieron HT	8	25,0	38	30,2	6	20,7	28	29,2	7	22,6	36	30,0
	Recibieron HT	24	75,0	88	69,8	23	79,3	68	70,8	24	77,4	84	70,0
Reconstrucción	Sin reconstrucción	29	90,6	113	86,3	26	89,7	86	85,1	28	90,3	107	85,6
	Con reconstrucción	3	9,4	18	13,7	3	10,3	15	14,9	3	9,7	18	14,4

SLR: Supervivencia libre de recaída locorregional, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global.

fuente de sesgo que lleve a subestimar el peligro de desarrollar cualquiera de los eventos. Otro sesgo en el que se podría incurrir al tener un seguimiento tan bajo es el seguimiento diferencial; sin embargo, el análisis del seguimiento según factores pronósticos fue comparable, lo cual sugiere que no se incurrió en un sesgo de seguimiento diferencial capaz de invalidar los resultados.

Otra limitación del estudio la constituye la falta de descripción de toxicidad aguda y crónica, debido al bajo reporte de tales aspectos en la historia clínica. Otros estudios similares han evidenciado las importantes dificultades en el seguimiento de

pacientes y en el registro de toxicidad crónica y aguda de los pacientes tratados con radioterapia en el INC (16,17). Se hace necesario, pues, intentar establecer mecanismos que garanticen la continuidad del seguimiento de las pacientes tratadas por cáncer en Colombia, pero al respecto existen grandes dificultades, pues la falta de continuidad suele obedecer a cambios en los contratos de las aseguradoras, dentro del marco del sistema de salud; esta problemática ya ha sido discutida en estudios previos (17).

El 55% de las pacientes tenían más de 50 años al momento del diagnóstico, lo cual es congruente con lo reportado en la literatura, donde está bien

documentado un mayor riesgo de cáncer de mama entre pacientes mayores de 50 años; sin embargo, llama la atención el alto porcentaje de cáncer de mama localmente avanzado entre mujeres menores de 50 años. En esta población se encontró una baja prevalencia de factores de riesgo, tales como menarquia temprana o antecedentes familiares para cáncer de mama; un porcentaje importante de las pacientes no tenían información consignada en la historia clínica con respecto a la edad al primer parto, el cual es un factor de riesgo ampliamente descrito (18).

Los anteriores hallazgos invitan a reflexionar acerca de la alta frecuencia de presentación en mujeres sin factores de riesgo conocidos, y sobre la importancia de reconocer el riesgo de cáncer entre mujeres asintomáticas y sin factores de riesgo, a quienes, de acuerdo con la guía del INC para la tamización y detección temprana del cáncer de mama, se les ofrecería una estrategia de tamizaje de oportunidad (19). Con respecto al registro de la información concerniente a factores de riesgo en la historia clínica, ésta debe ser mejorada; particularmente, en el contexto del INC, pues se trata de una institución de formación académica especializada.

En cuanto a las características del tumor, el tipo histológico más habitualmente reportado en la literatura es el ductal infiltrante; ello resulta congruente con las cifras aportadas por nuestro estudio. Los estados localmente avanzados son una situación usual en el INC; ello se vio reflejado en esta serie de casos.

A pesar de que a partir de 2001 se recomendó incluir el estudio del HER-2 de manera universal (20), para la época en que se trató a las pacientes, el presente tipo de estudio aún no se hacía de manera rutinaria en el INC. Entre aquellas pacientes que se realizaron el estudio, el porcentaje de sobreexpresión (cercano al 50%) resultó inusualmente elevado, pues los reportes de la literatura fueron cercanos al 20% (21); quizá se debió al sesgo de selección que pudo haberse ocasionado al solicitar el presente estudio sólo entre pacientes con tumores de comportamiento biológico agresivo. El porcentaje de pacientes con expresión de receptores de estrógenos o progestágenos fue similar al reportado en la literatura, que es de, aproximadamente, un 60% (22).

En términos generales, todas las pacientes recibieron un manejo quirúrgico adecuado con vaciamientos superiores a 10 ganglios en la mayoría de los casos, y un bajo porcentaje de pacientes con márgenes cercanos o comprometidos. La alta frecuencia de compromiso ganglionar resultó congruente con el estado clínico.

A pesar de que los datos no son comparables por el tiempo de seguimiento, la supervivencia libre de recaída locorregional a 5 años, del 88,8% es similar a las cifras de entre el 86% y el 92% de supervivencia libre de recaída locorregional, reportadas en la literatura a 10 años (23-25).

El análisis retrospectivo de los casos que recayeron demuestra la importancia de administrar una dosis de refuerzo a aquellas pacientes con márgenes profundos cercanos o positivos, y de incluir la fosa supraclavicular cuando se ha comprobado compromiso ganglionar axilar asociado a otros factores de mal pronóstico (26-28).

La razón ganglionar resultó ser un factor pronóstico importante para recaída locorregional, tanto en los análisis de supervivencia simples como en los multivariados, lo cual concuerda con la literatura reciente (29); sin embargo, los puntos de corte sugeridos (14) sólo mostraron relevancia pronóstica para el grupo que tenía una razón ganglionar mayor de 0,65.

Cuando se analizó el compromiso ganglionar sin tener en cuenta la razón ganglionar, el rendimiento como factor pronóstico no fue tan bueno, por lo que se recomienda incluir la razón ganglionar en vez del compromiso ganglionar como un elemento importante para tomar decisiones en la evaluación rutinaria de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

La reconstrucción mamaria mostró ser un factor pronóstico relevante para recaída locorregional, incluso después del análisis multivariable. El papel de la reconstrucción mamaria como factor de riesgo para recidiva locorregional no ha sido bien establecido en pacientes con tumores localmente avanzados, pues esta intervención suele ser empleada más a menudo en pacientes con tumores tempranos, con bajo riesgo de requerir radioterapia adyuvante, debido a que la adyuvancia tras una reconstrucción

inmediata puede afectar de manera importante los resultados estéticos (30).

La reconstrucción inmediata en pacientes bien seleccionadas parece ser un procedimiento oncológicamente seguro (31,32); sin embargo, en pacientes con tumores localmente avanzados, el procedimiento se asocia a un incremento en el riesgo de recaída (33), aunque la evidencia a este respecto es contradictoria. En esta serie el uso de reconstrucción mamaria inmediata se asoció a un aumento en el peligro de recaída locorregional, por lo que dicha práctica debe ser reconsiderada en el INC, puesto que no sólo hay dudas con respecto a la seguridad oncológica, sino que también se plantean dudas razonables en cuanto a los resultados estéticos. Se requieren estudios que consideren de manera más amplia los aspectos relacionados con las recaídas locales y los desenlaces estéticos en pacientes reconstruidas.

Un factor que desde lo teórico parecería estar fuertemente asociado al riesgo de recurrencia local es el compromiso del margen de sección; sin embargo, esta serie no demostró un papel del margen de sección como factor pronóstico de recidiva locorregional.

El compromiso del borde de sección se ha considerado tradicionalmente como una indicación de radioterapia postmastectomía; no obstante, el impacto del margen cercano o positivo sobre el control local no había sido claramente establecido hasta un estudio reciente, en el cual se demostró un incremento en el riesgo de recaída locorregional en pacientes con margen positivo que habían sido tratadas sin radioterapia, o entre quienes se había usado radioterapia en un bajo porcentaje de casos; sin embargo, entre quienes habían sido tratadas con radioterapia el riesgo de recaída no se incrementó (34), lo cual confirma la eficacia de la radioterapia en esta situación, y explica por qué el margen no resultó ser un factor pronóstico significativo para recaída en esta serie; más aún, cuando en la práctica del INC resulta común administrar una dosis de sobreimpresión en pacientes con margen comprometido.

Los receptores hormonales/hormonoterapia han sido reportados como un factor pronóstico importante en cáncer de mama localmente avanzado (35);

sin embargo, aunque este fue un factor significativo en los análisis simples de supervivencia, los análisis multivariados demostraron que al incluir la razón ganglionar los receptores hormonales/hormonoterapia pierden relevancia como factor pronóstico; de hecho, la razón ganglionar y los receptores hormonales/hormonoterapia mostraron una alta correlación en los modelos multivariados.

Las cifras de supervivencia global y libre de enfermedad son difíciles de comparar con las reportadas en la literatura, pues los eventos se presentan de manera más tardía que las recaídas locales, y, en consecuencia, no se pueden comparar con las reportadas en la literatura para 10 o más años de seguimiento. A este respecto, la razón ganglionar y el grado de diferenciación tumoral mostraron ser factores pronósticos importantes tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global; esto concuerda claramente con lo reportado en la literatura (29,26).

Otros factores pronósticos menos importantes, como el tamaño tumoral, la invasión linfovascular y el uso de la quimioterapia adyuvante, pudieron no haber sido detectados, debido al bajo tamaño de muestra del estudio y al tiempo de seguimiento, si bien vale la pena destacar que el efecto pronóstico de la sobreexpresión de la proteína HER 2 no pudo ser adecuadamente evaluado, pues esta prueba no se realizó de forma rutinaria.

No se pudo demostrar un efecto del tipo de energía sobre la supervivencia global en este grupo de pacientes, por cuanto el seguimiento es corto y toda la mortalidad se debió a la enfermedad, y por ello no hay eventos que puedan atribuirse a la técnica de tratamiento.

La técnica de radioterapia se ha asociado a mortalidad cardíaca tardía, debido al volumen considerable de corazón y pulmón que reciben dosis altas de radiación en tratamientos convencionales y con bajas energías. El uso de radioterapia conformada se ha asociado a una disminución en la mortalidad cardíaca (13,37). Sin embargo, algunas pacientes con volúmenes de tratamiento complejos, como cánceres de mama bilaterales, *pectus excavatum* o una mama/prótesis contralateral prominente, pueden requerir, incluso, técnicas más avanzadas

de tratamiento para mantener dentro de los límites máximos permitidos las dosis a corazón, pulmón y mama contralateral (38,39). Los estudios futuros del grupo de radioterapia del INC considerarán estos aspectos, pues en la actualidad contamos con técnicas de radioterapia tridimensional conformada e IMRT para el tratamiento de casos seleccionados de pacientes con cáncer de mama.

Agradecimientos

A Constanza Pardo y William Marzán, del Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer del INC, por su colaboración en el cruce con las bases de datos de mortalidad institucional y la digitación de los datos, respectivamente. A Ruby Stella Vergara, Álvaro Matta, Carlos Villay y Daniel Zúñiga, del Grupo de Archivo de Historias Clínicas del INC, por su colaboración para obtener las historias clínicas para revisión.

Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 8:viii15-viii23.
3. Shenker T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*. 2004;170(6):983-94.
4. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1220-9.
5. GebSKI V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(1):26-38.
6. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;91(1):23-32.
7. Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2007;87(2):379-98, ix.
8. Chopra R. The Indian scene. *J Clin Oncol*. 2001;19(18 Suppl):106S-111S.
9. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol*. 2001;19(18 Suppl): 118S-124S.
10. Píneros M, Sánchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R, García Vega O. Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. *Rev Col Cancerol*. 2008;12(4):181-90.
11. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2006: "Por el control del cáncer" [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2007 [Citado 25 enero 2009]. Disponible en: http://www.incancerologia.gov.co/documentos/1_3_2008_10_21_58_AM_anuario%20estadistico.pdf.
12. Recht A, Come SE, Gelman RS, Goldstein M, Tishler S, Gore SM, et al. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1662-7.
13. Roychoudhuri R, Robinson D, Putcha V, Cuzick J, Darby S, Møller H. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:9.
14. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1062-8.
15. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (4 de octubre), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud; 1996.
16. Ospino Peña R, Vásquez Aponte I, Cendales R, Úsuga F. Radioterapia conformada en pacientes con cáncer de próstata. Experiencia de tres años en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Col Cancerol*. 2009;13(3):124-33.
17. Ospino R, Cendales R, Alonso CE. Braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de próstata. *Rev Col Cancerol*. 2008;12(1):30-6.
18. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(22):1681-5.
19. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2006 [Citado 12 octubre 2009]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=766>.

20. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-312.
21. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(1):63-9.
22. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2241-51.
23. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2268-75.
24. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9165):1641-8.
25. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(2):116-26.
26. Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. *Strahlenther Onkol*. 2008;184(7):347-53.
27. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer – version V.1.2009 [Internet]. Fort Washington, PA: NCCN; 2009 [Citado 12 octubre 2009]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Internet]. London: NICE; 2009 [Citado 12 octubre 2009]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80NICEGuideline.pdf>.
29. Vinh-Hung V, Nguyen NP, Cserni G, Truong P, Woodward W, Verkooijen HM, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer: a compiled update. *Future Oncol*. 2009;5(10):1585-603.
30. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):395-408.
31. Hazard L, Miercort C, Gaffney D, Leavitt D, Stewart JR. Local-regional radiation therapy after breast reconstruction: what is the appropriate target volume? A case-control study of patients treated with electron arc radiotherapy and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2004;27(6):555-64.
32. Huang CJ, Hou MF, Lin SD, Chuang HY, Huang MY, Fu OY, et al. Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer patients after postmastectomy radiotherapy with and without immediate TRAM flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(5):1079-86, discussion 1087-8.
33. Kronowitz SJ, Kuerer HM. Advances and surgical decision-making for breast reconstruction. *Cancer*. 2006;107(5):893-907.
34. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *Breast*. 2010;19(1):14-22.
35. Crowe JP Jr, Gordon NH, Hubay CA, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;173(4):273-8.
36. Joslyn SA, Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91(1):11-8.
37. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobágyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(6):419-24.
38. Kantor G, Mahé MA, Giraud P, Alapetite C, Durdux C, Fourquet A, et al. [French nacional evaluation for helicoidal tomotherapy: description of indications, dose constraints and set-up margins]. *Cancer Radiother*. 2007;11(6-):331-7. French.
39. Teh BS, Lu HH, Sobremonte S, Bellezza D, Chiu JK, Carpenter LS, et al. The potential use of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in women with pectus excavatum desiring breast-conserving therapy. *Breast J*. 2001;7(4):233-9.