

Supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora asociada a radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Survival in Patients with Early Breast Cancer Treated with Conservative Surgery and Radiotherapy at the National Cancer Institute of Colombia

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

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

Resumen

Objetivo: Evaluar los resultados de pacientes con cáncer temprano de mama tratadas con cirugía conservadora y teleterapia en el servicio de radioterapia entre 2003 y 2004. **Métodos:** Serie de casos secuencial retrospectiva. Se realizó un análisis descriptivo aplicando medidas resumen y métodos de supervivencia. **Resultados:** Se incluyó a 75 pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora asociada a teleterapia. La supervivencia global a 5 años fue del 92,9%; la supervivencia libre de recaída locorregional, del 88,4%; y la supervivencia libre de enfermedad, del 79,8%. La mayoría de las pacientes eran mayores de 50 años, posmenopáusicas, con tumores moderadamente diferenciados, de tipo ductal infiltrante y expresión de receptores hormonales. La mayoría de ellas no recibieron neoadyuvancia, y fueron tratadas con un vaciamiento axilar de más de 10 ganglios, márgenes de resección mayores a 1 cm y adyuvancia con quimioterapia y hormonoterapia. Pocas pacientes recibieron manejo radioterápico supraclavicular; la mayoría recibieron sobreimpresión. Dentro de los factores pronósticos se encontraron los receptores hormonales y la razón ganglionar. **Conclusión:** El cáncer de mama es la primera causa de incidencia y la segunda causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres colombianas. La cirugía conservadora de mama asociada a radioterapia es el estándar actual de tratamiento en pacientes con cáncer temprano. Aunque las cifras de supervivencia global y libre de enfermedad son similares a las reportadas, la supervivencia libre de recaída locorregional resulta inferior. Se recomienda considerar los receptores como factor pronóstico para recaída locorregional y garantizar márgenes de sección libres de compromiso tumoral.

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

Abstract

Objective: To evaluate the results of patients with early breast cancer treated with conservative surgery and teletherapy in the Department of Radiotherapy at the National Cancer Institute (NCI) between 2003 and 2004. **Methods:** Research was based upon a retrospective sequential case study. Descriptive analysis included the application of summarized measurement and survival methods. **Results:** Seventy-five patients with early breast cancer treated with conservative surgery in combination with teletherapy were included in the study. Overall survival at five years was 92.9%, loco-regional relapse free survival was 88.4%, and disease free survival was 79.8%. Most patients were over 50, postmenopausal, with moderately differentiated tumors of infiltrating ductal carcinoma and hormone receptor expression. The majority did not receive neoadjuvant therapy, had axillary dissection on more than 10 lymph nodes with resection margins greater than one centimeter and adjuvant chemo and radiotherapy. A few patients underwent supraclavicular radiotherapy; the majority received overpressing. Hormone receptors and the nodal region were included among prognostic factors. **Conclusion:** Although the overall survival and disease free rates were similar to those reported elsewhere; loco-regional relapse free survival turned out to be lower. We recommend considering receptors as loco-regional prognosis factors and that tumor-free margin sections be assured in surgery.

Key words: Breast neoplasm, combined therapy, segmented mastectomy, radiotherapy, survival analysis.

Correspondencia

Rosalba Ospino, Grupo de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología, Avenida 1ª N° 9-85, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 334 1997

Correo electrónico: rospino@cancer.gov.co; rosalba_ospino@hotmail.com.

Fecha de recepción: 11 de agosto del 2010. Fecha de aprobación: 02 de agosto del 2011

Introducción

El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres en el mundo entero (1). Aunque la incidencia de cáncer de mama es mayor en los países desarrollados que en los no desarrollados, la tendencia en países en desarrollo muestra un incremento sostenido (2). En Colombia el cáncer de mama corresponde a la primera causa de incidencia y a la segunda causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres (3).

En países en desarrollo la mayoría de las pacientes se presentan con tumores localmente avanzados (4-6), aunque el uso, cada vez más habitual, de la mamografía de tamización y del examen clínico (7) conducen a un diagnóstico cada vez más temprano; de hecho, algunos reportes en la práctica privada de Colombia demuestran que dentro de ese entorno clínico particular a la mayoría de pacientes ya se las diagnostica en estadios tempranos (8), lo cual contrasta con las cifras observadas en centros públicos, donde a la mayoría de pacientes todavía se las diagnostica en estados localmente avanzados (9). Los cánceres tempranos de mama corresponden a los estadios clínicos I, IIA y IIB (T2N1) de la clasificación actual del *American Joint Comitee for Cancer* (10).

El manejo del cáncer de mama temprano difiere del cáncer localmente avanzado, pues el uso de cirugía conservadora es cada vez más usual, gracias a los avances en la quimioterapia neoadyuvante, las técnicas quirúrgicas y el uso de radioterapia asociada a cirugía conservadora. Varios estudios han demostrado resultados equivalentes entre la mastectomía y la cirugía conservadora de mama asociada a radioterapia en estadios tempranos (11-14).

El metaanálisis de datos individuales del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), el cual considera a cerca de 7.300 pacientes incluidas en 10 ensayos clínicos, demostró que la radioterapia posterior a cirugía conservadora de mama reduce el riesgo de recaída local a 5 años de un 26% a un 7%, con un HR de 0,31, un error estándar de 0,03, un valor $p < 0,00001$ y una prueba χ^2 que demuestra que no hay una heterogeneidad significativa entre los diferentes estudios (15). El uso de una dosis de sobreimpresión sobre el lecho tumoral reduce aún más el riesgo de recaída (16,17).

El servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología (INC) implementó la técnica

conformada junto con los protocolos de manejo para cáncer de mama en el 2006. Se hace necesario evaluar los resultados clínicos de las pacientes con cáncer temprano de mama tratadas con cirugía conservadora y teleterapia con técnica convencional en el servicio de radioterapia del INC entre el 2003 y el 2004, con el fin de documentar los resultados clínicos y establecer una línea de base con la que se puedan comparar en el futuro los resultados clínicos obtenidos con cada una de las dos técnicas.

Métodos

Se diseñó una cohorte retrospectiva en la que se incluyó a pacientes con cáncer infiltrante de mama temprano, tratadas con cirugía conservadora de mama y teleterapia con intención curativa en el servicio de radioterapia del INC de Bogotá, entre el 1° de enero del 2003 y el 31 de diciembre del 2004. La estadificación sobre el primario y los ganglios se hizo clínicamente; los estudios de extensión incluyeron gammagrafía ósea, radiografía de tórax y ecografía hepática. A las pacientes HER2 se las consideró positivas si tenían dos o más cruces según FISH o si tenían tres 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 (18).

La cohorte de pacientes se identificó a través de los registros de inicio de tratamiento del servicio de radioterapia y la posterior revisión de las respectivas historias clínicas. Los datos se recolectaron entre abril y julio del 2009. Se excluyó de esta cohorte a las pacientes con tumores de mama bilaterales, sincrónicos o metacrónicos, así como a las pacientes con segundos primarios (excepto tumores de piel de tipo no melanoma).

Técnica de radioterapia

Las pacientes fueron simuladas en decúbito supino, con plano inclinado, mango para soportar el brazo y apoyacabezas. Todas las pacientes fueron tratadas mediante técnica convencional, a través de dos campos tangenciales que cubren toda el área mamaria y se extienden en el sentido inferior hasta 2 cm por debajo del pliegue inframamario; en el sentido superior, hasta el borde inferior de la clavícula; en el borde medial, hasta la línea media,

en profundidad, incluyendo la reja costal, hasta abarcar máximo 2 cm de pulmón; y en el límite externo, hasta abarcar toda la piel dejando un desborde de 1 cm.

Cuando había indicación para el tratamiento de la fosa supraclavicular o de la axila estas áreas se irradiaron a través de un campo directo, angulado entre 2° y 10°, que se extendía en sentido inferior desde el límite superior de los campos tangenciales, en sentido superior, hasta el borde superior de la unión acromioclavicular; en el borde medial, hasta abarcar los pedículos ipsilaterales de los cuerpos vertebrales; y en sentido lateral, hasta la apófisis coracoides, si se trataba de un campo supraclavicular, o hasta el cuello quirúrgico de la cabeza humeral si se trataba de un campo axilar.

El campo supraclavicular o axilar estaba debidamente separado de los campos tangenciales a través de un hemibloqueo, o de una separación de campos en piel, con el fin de evitar puntos calientes o áreas de infradosificación en la unión de campos. Cuando había indicación para administrar una sobreimpresión esta se definió clínicamente con base en la cicatriz, la descripción quirúrgica y la mamografía.

La planeación del tratamiento y la prescripción de la dosis para los campos tangenciales se hizo asistida por computador, con base en el contorno del tórax, sobre el punto de entrecruzamiento de los haces, y empleando compensadores de tipo cuña. Para la fosa supraclavicular y la axila no se hizo planeación computarizada con base en el contorno, sino que se hizo una prescripción a punto, a 3 cm de profundidad.

En términos generales, a todas las pacientes con compromiso ganglionar axilar se las llevó a irradiación de la fosa supraclavicular, mientras que la axila solamente se irradió en pacientes con ausencia de vaciamiento, vaciamiento incompleto o residuo tumoral macroscópico a la altura de la axila; otros criterios, como la extensión extracapsular o una razón alta de ganglios comprometidos en relación con los ganglios resecaos, se dejaron a criterio médico. La sobreimpresión se indicó en todas las pacientes menores de 60 años o en pacientes mayores de 60 años con factores de mal pronóstico para recaída local, de acuerdo con el criterio médico individual. La dosis total sobre campos tangenciales, fosa supraclavicular y axila podía variar entre 46 y 50 Gy en fraccionamiento de 1,8 a 2 Gy diarios. La dosis del refuerzo varió entre 10 y 16 Gy, en fracciones

de 2 Gy, de acuerdo con el criterio médico individual.

Se hicieron placas verificadoras al inicio del tratamiento, y luego, cada 2 semanas, hasta la finalización de este. La evaluación en cada seguimiento incluyó anamnesis, examen físico, ecografía hepática y mamografía bianual contralateral. 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 del 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. El procesamiento se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15.0. Se analizaron variables sociodemográficas, del tumor, de las características generales del tratamiento, de los desenlaces clínicos y de los factores pronósticos.

Para la descripción de 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 de radioterapia y la muerte por cualquier causa; la supervivencia causa específica, como el tiempo transcurrido hasta la muerte, cuando esta era debida a la enfermedad; la supervivencia libre de enfermedad, como el tiempo transcurrido hasta un primer evento, ya fuera este una recaída locorregional, una progresión a distancia o la muerte debida a la enfermedad.

Las pacientes que abandonaron el tratamiento, que murieron o que progresaron durante este fueron tenidas en cuenta para cada uno de los desenlaces de

interés, considerando como fecha de fin de 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-Meier, y se las comparó por medio de la prueba de rango logarítmico. En todos los casos se utilizaron pruebas a dos colas y se consideraron significativos valores p inferiores a 0,05.

Para garantizar la calidad de la información, se entrenó a cuatro médicos residentes de radioterapia en criterios estándar de recolección y guías de buenas prácticas en investigación. Se hizo auditoría de la calidad de la recolección a partir de la revisión de una muestra aleatoria del 20% de los formatos diligenciados con participación del grupo de monitoría. La información se digitó en una base de datos validada en el *software* EpiInfo 2002, versión 3.5.1. Se hicieron análisis de consistencia luego de la recolección y la digitación.

Aspectos éticos

El estudio se consideró como de riesgo mínimo, de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 (19), 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 procedió de recursos propios del equipo investigador, y algunos recursos de funcionamiento, del INC.

Resultados

En el servicio de radioterapia del INC se atendió a 75 pacientes con cáncer infiltrante de mama temprano, tratadas con cirugía conservadora y teleterapia con intención curativa entre el 1° de enero del 2003 y el 31 de diciembre del 2004.

Para el desenlace de recaída locorregional 3 pacientes presentaron el evento (4%), 62 no completaron el seguimiento (82,7%), 7 completaron el seguimiento sin presentar el evento (9,3%) y 3 pacientes más murieron antes de presentar el evento (4%).

Para el desenlace de supervivencia global 3 pacientes presentaron el evento (4%), 62 no completaron el seguimiento (82,7%), y 10 completaron el seguimiento sin presentar el evento (13,3%).

Para el desenlace de supervivencia libre de enfermedad 7 pacientes presentaron el evento (9,3%), 61 no completaron el seguimiento (81,3%), y 9 completaron el seguimiento sin presentar el evento (9,3%).

La mediana de seguimiento para las pacientes que no recayeron fue de 2,31 años; para quienes no murieron, de 2,64 años; y para quienes no tuvieron ningún evento, de 3,61 años. La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 4,01 años; la mediana de tiempo hasta la muerte fue de 1,36 años, y la mediana de tiempo hasta el primer evento fue de 3,61 años.

La probabilidad acumulada de supervivencia libre de recaída locorregional fue del 88,4% (IC 95 75-100), la probabilidad acumulada de supervivencia global a 5 años fue del 92,9% (IC 95 84,7-100), y la probabilidad acumulada de supervivencia libre de enfermedad fue del 79,8% (IC 95 65,1-94,4) (Fig 1). La probabilidad acumulada de supervivencia causa específica no se reporta, pues todas las muertes fueron causadas por cáncer de mama, de tal manera que la supervivencia causa específica y la supervivencia global toman los mismos valores.

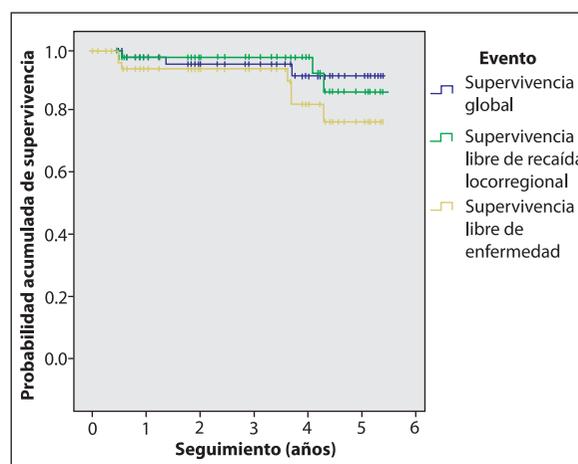


Figura 1. Supervivencia global, libre de enfermedad y de recaída locorregional.

La mayoría de las pacientes eran mayores de 50 años, posmenopáusicas, y no tenían factores de riesgo para cáncer de mama (Tabla 1). Respecto a las características del tumor, la mayoría correspondieron a tumores moderadamente diferenciados, de tipo ductal infiltrante y con receptores positivos para estrógenos y progestágenos (Tabla 2). En referencia al manejo oncológico general, la mayoría de las pacientes no recibieron neoadyuvancia, fueron tratadas con un vaciamiento axilar con más de 10 ganglios resecaados, márgenes de resección mayores a 1 cm y manejo adyuvante con quimioterapia y hormonoterapia. La mayoría de las pacientes no tenían compromiso ganglionar en el espécimen patológico (Tabla 3).

Tabla 1. Características generales de la población

Variable	Niveles de la variable	n	%
Edad	Menores de 50	25	33,33
	Mayores de 50	50	66,67
Menarquia	Antes de los 12 años	2	2,7
	Después de los 12 años	61	81,3
	Sin información	12	16,0
Estado con respecto a la menopausia	Premenopáusica	18	24,0
	Postmenopáusica	45	60,0
	Sin información	12	16,0
Edad al primer parto	Nulíparas	5	6,7
	16 a 20 años	19	25,3
	21 a 25	7	9,3
	>25 años	11	14,7
	Sin información	33	44,0
Antecedentes familiares	Positivos	10	13,3
	Negativos	55	73,3
	Sin información	10	13,3

En relación con el manejo oncológico radioterápico, de manera consecuente con el bajo compromiso ganglionar, pocas pacientes recibieron manejo sobre la axila o sobre la fosa supraclavicular.

La mayoría de pacientes fueron tratadas con fotones de 6 MV y recibieron una dosis de sobreimpresión sobre el lecho tumoral. La dosis media de radioterapia entre quienes recibieron la sobreimpresión fue cercana a los 6.000 cGy, mientras que entre quienes no la recibieron la dosis media de radioterapia fue cercana a los 5.000 cGy. La duración de la radioterapia fue mayor a 45 días en la mayor parte de los casos, y un porcentaje considerable de pacientes recibió la radioterapia después de los 6 meses posteriores a la cirugía (Tabla 4).

Se evidenciaron tres recaídas locorregionales: una antes de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento, y dos después de 2 años de haberlo finalizado. Dos recaídas ocurrieron en la mama ipsilateral, y una, en la fosa supraclavicular. Las tres pacientes recibieron la radioterapia dentro de los 4 meses posteriores a la cirugía, y habían tenido una duración del tratamiento de radioterapia inferior a 7 semanas. La paciente que recayó sobre la fosa supraclavicular tenía 56 años, un tumor T2N0, de tipo ductal infiltrante, moderadamente diferenciado, con receptores estrogénicos negativos, había sido tratada con un vaciamiento axilar con 20 ganglios resecaados, todos negativos, y no había recibido tratamiento de radioterapia sobre la fosa.

Entre las pacientes que recayeron en la mama, una tenía 37 años, y otra, 61 años; ambas tenían tumores T2N1, de tipo ductal infiltrante, modera-

damente diferenciados; una de ellas, con receptores estrogénicos negativos, y otra, con receptores positivos. Una de estas pacientes tenía un margen menor a 1 mm, y la otra, un margen entre 2 mm y 1 cm. Ambas pacientes habían recibido una dosis sobre campos tangenciales de 5.000 cGy, con una sobreimpresión adicional de entre 800 y 1.000 cGy.

El análisis de factores pronósticos demostró el papel de los receptores de estrógenos y progestágenos como factor pronóstico importante para la supervivencia libre de recaída locorregional y libre de enfermedad. El compromiso ganglionar y la razón ganglionar demostraron ser factores pronósticos adversos para la supervivencia global y libre de enfermedad, si bien las cifras proporcionadas por la razón ganglionar fueron más plausibles que las obtenidas para el compromiso ganglionar.

Tabla 2. Características clínicas del tumor

Variable	Niveles de la variable	n	%
Clasificación T	T1	23	30,7
	T2	47	62,7
	Sin información	5	6,7
Estadio clínico	I	19	25,3
	IIA	33	44,0
	IIB	23	30,7
Tipo histológico	Ductal infiltrante	66	88,0
	Lobulillar infiltrante	1	1,3
	Otros infiltrantes	8	10,7
Receptores estrogénicos	Positivos	52	69,3
	Negativos	19	25,3
	Sin información	4	5,3
Receptores progestágenos	Positivos	52	69,3
	Negativos	19	25,3
	Sin información	4	5,3
Sobreexpresión de HER2	Positivos	2	2,7
	Negativos	4	5,3
	Sin información	69	92,0
Grado de diferenciación	Bien diferenciado	17	22,7
	Moderadamente diferenciado	41	54,7
	Mal diferenciado	11	14,7
	Sin información	6	8,0

Un intervalo de tiempo superior a 120 días entre la cirugía y el inicio de la radioterapia se mostró como un factor asociado a una mejor supervivencia libre de enfermedad y de recaída locorregional. Los tratamientos realizados con energías de 1,25 MV (cobaltoterapia) se asociaron a una menor probabilidad acumulada de supervivencia global.

Otros factores, como el grado de diferenciación, la invasión linfática o vascular y la edad, no demostraron valor pronóstico para supervivencia global, libre de

enfermedad o de recaída locoregional (Tabla 5). La relevancia de estos hallazgos no se pudo comprobar a través de análisis multivariados, debido al bajo tamaño de la muestra, el cual condiciona una falta de convergencia de los modelos.

Tabla 3. Características generales del tratamiento

Variable	Niveles de la variable	n	%
Quimioterapia neoadyuvante	No recibió QT neoadyuvante	43	57,3
	Recibió QT basada en AC	10	13,3
	Sin información	22	29,3
Hormonoterapia neoadyuvante	No recibió HT neoadyuvante	25	33,3
	Recibió HT neoadyuvante	1	1,3
	Sin información	49	65,3
Cirugía definitiva sobre la axila	Ganglio centinela exclusivo	4	5,3
	Vaciamiento axilar	69	92,0
	No operada	2	2,7
Quimioterapia adyuvante	No recibió QT adyuvante	22	29,3
	Recibió QT basada en AC	35	46,7
	Recibió QT basada en CMF	2	2,7
	Recibió QT basada en taxanos	1	1,3
	Sin información	15	20,0
Hormonoterapia adyuvante	No recibió HT adyuvante	15	20,0
	Recibió HT adyuvante	46	61,3
	Sin información	14	18,7
Ganglios resecaados	Ganglio centinela negativo	3	4,0
	< 10 ganglios	2	2,7
	≥ 10 ganglios	67	89,3
	Sin información	3	4,0
Ganglios comprometidos	0 ganglios	48	64,0
	1-3 ganglios	15	20,0
	4 a 9 ganglios	7	9,3
	10 o más ganglios	3	4,0
	Sin información	2	2,7
	Razón ganglionar	Menor o igual que 0,25	66
	Mayor que 0,25 hasta 0,65	4	5,3
	Mayor que 0,65	1	1,3
	Sin información	4	5,3
Estado de los márgenes	A más de 1 cm	52	69,3
	Menores o iguales a 1 mm	12	16,0
	Entre 2 mm y 1 cm	5	6,7
	Sin información	6	8,0

Discusión

Esta cohorte retrospectiva de 75 pacientes con tumores de mama tempranos tratadas con cirugía conservadora de mama asociada a radioterapia adyuvante comparte características con otras cohortes publicadas. El porcentaje de pacientes mayores de 50 años y el de mujeres posmenopáusicas fue similar al reportado en una cohorte de pacientes tratadas en el M. D. Anderson, mientras que la prevalencia de factores de riesgo para cáncer de mama fue inferior en nuestra cohorte, comparada

con la de este y otros centros (20). Estos hallazgos conducen 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 la detección temprana del cáncer de mama, se les ofrecería una estrategia de tamización de oportunidad (21).

Tabla 4. Características del tratamiento con radioterapia

Variable	Niveles de la variable	n	%
RT adyuvante campo supraclavicular	No	44	58,7
	Sí	31	41,3
RT adyuvante campos axilares	No	65	86,7
	Sí	10	13,3
Refuerzo	No recibió refuerzo	19	25,3
	Recibió refuerzo	56	74,7
Tipo de energía	6 MV	54	72,0
	1,25 MV	18	24,0
	Sin información	3	4,0
Dosis total de radioterapia	Sin refuerzo (media, rango)	4942,9	4500 - 5040
	Con refuerzo (media, rango)	6038,5	5200 - 6600
Duración de la radioterapia	35 días	8	10,7
	35 -45 días	16	21,3
	>45 días	51	68,0
Tiempo entre cirugía y radioterapia	< 2 meses	9	12,0
	2 a 4 meses	17	22,7
	4 a 6 meses	23	30,7
	> 6 meses	22	29,3
	Sin información	4	5,3

El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico más común, tal como lo reporta la literatura internacional, así como el alto porcentaje de pacientes con expresión de receptores de estrógenos y progestágenos (22). El estudio del HER-2 aún no se hacía de manera rutinaria en el INC, a pesar de que desde el 2001 se había hecho la recomendación de incluir dicho estudio de manera rutinaria en pacientes con cáncer de mama (23).

Como la serie incluye a pacientes con tumores tempranos, es de esperarse que el uso de terapias neoadyuvantes haya sido bajo. Para el momento del estudio, en el INC aún no se había implementado la técnica de ganglio centinela de manera rutinaria, por lo que la mayoría de las pacientes fueron tratadas con un vaciamiento axilar, el cual, a juzgar por el número de ganglios resecaados, puede considerarse adecuado en la gran mayoría de las pacientes. En la actualidad la cirugía conservadora de mama en el INC se complemen-

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

Variable	Niveles de la variable	SLR	p	SLE	p	SG	p
Clasificación T	T1	85,5	0,339	94,4	0,352	94,1	0,984
	T2	100,0		74,0		92,4	
Compromiso ganglionar	0 ganglios	89,7	0,933	91,1	<	100,0	<0,0001
	1-3 ganglios	80,0		59,1	0,0001	88,9	
	4 o más ganglios	100,0		100,0		100,0	
	10 o más ganglios	100,0		33,3		0,0	
Razón ganglionar	0,25	86,4	0,905	80,2	<	96,2	<0,0001
	> 0,25 a 0,65	100,0		66,7	0,0001	66,7	
	> 0,65	100,0		0,0		0,0	
Grado de diferenciación	Bien y moderadamente diferenciado	86,6	0,533	76,5	0,315	91,6	0,528
	Mal diferenciado	100,0		100,0		100,0	
Invasión linfática o vascular	Positiva	80,0	0,307	56,9	0,565	85,1	0,240
	Negativa	50,0		66,7		100,0	
Márgenes	A más de 1 cm	92,9	0,136	86,9	0,219	97,0	0,132
	Entre 2 mm y 1 cm	80,0		80,0		100,0	
	Menores o iguales a 1 mm	66,7		49,4		74,0	
Edad	Menores de 50	94,4	0,930	66,5	0,100	83,0	0,180
	Mayores de 50	85,6		84,9		97,4	
Receptores estrógenos	Positivos	93,8	0,026	87,0	0,044	97,5	0,132
	Negativos	62,7		63,0		80,8	
Receptores progestágenos	Positivos	93,3	0,056	84,2	0,049	95,2	0,122
	Negativos	70,6		70,6		85,9	
QT neoadyuvante o adyuvante	No recibieron QT	82,0	0,280	100,0	0,073	100,0	0,228
	Recibieron QT	100,0		67,8		87,6	
Hormonoterapia adyuvante	Sí	93,8	0,017	87,0	0,067	97,6	0,322
	No	61,5		67,7		88,9	
Tipo de energía	6 MV	90,5	0,865	86,7	0,297	100,0	0,023
	1,25 MV	80,0		65,3		81,3	
Duración de la radioterapia	35 días	100,0	0,461	86,7	0,632	100,0	0,188
	35-45 días	100,0		75,1		84,4	
	>45 días	83,1		100,0		95,2	
Dosis total de RT	Hasta 5000 cGy	100,0	0,314	92,9	0,599	92,3	0,533
	Más de 5000 cGy	84,6		76,0		93,4	
Tiempo entre cirugía y radioterapia	Hasta 120 días	71,4	0,027	58,6	0,037	94,7	0,865
	> 120 días	100,0		91,7		91,7	

ta con un abordaje más conservador del manejo de la axila, pues la técnica de ganglio centinela se aplica de manera rutinaria a todas las pacientes que no tienen compromiso clínico de tipo ganglionar.

Aunque las cifras de supervivencia global del 92,9% y de supervivencia libre de enfermedad del 79,8% resultan similares a las descritas en la literatura, la supervivencia libre de recaída locorregional de 88,4% resulta inferior a la reportada en la literatura para cáncer de mama en estados tempranos con dosis de sobreimpresión (16,17), y aunque ello pueda deberse a que se cuenta con un estimador puntual impreciso, estas cifras resultan llamativas, pues la distribución en relación con factores pronósticos conocidos, como la presencia de receptores hormonales, es similar, así como el grado de diferenciación y el compromiso ganglionar.

Respecto a las pacientes con recaída locorregional en la mama ipsilateral, una de ellas tenía márgenes inferiores a 1 mm, y la otra, de entre 2 mm y 1 cm; sin embargo, no se acudió a una cirugía de ampliación de márgenes ni a un incremento en la dosis de sobreimpresión, aun cuando la literatura es clara sobre recomendar una ampliación quirúrgica o una mastectomía en caso de haber bordes comprometidos (24,25), o sobre administrar una dosis de sobreimpresión mayor en el caso de bordes cercanos o focalmente positivos (25,26).

El manejo de la paciente con margen afecto se debe llevar a cabo en conjunto con el grupo de cirugía de seno y tejidos blandos, de tal manera que se garantice una ampliación quirúrgica, pues en esta situación un aumento en la dosis de la sobreimpresión no ha demostrado una reducción en el riesgo de recaída, sino que, por el contrario, ha mostrado un incremento en la toxicidad tardía (27,28), sin un beneficio claro en el control local. Cabe destacar, de todas formas, que el análisis de factores pronósticos no logró demostrar la relevancia de la cercanía de los márgenes como factor pronóstico para recaída locorregional.

La ausencia de receptores hormonales demostró un papel importante en la supervivencia libre de recidiva locorregional, así como en la supervivencia libre de enfermedad. La literatura ha identificado la relevancia del estado de los receptores de estrógenos como un factor predictivo y pronóstico en cáncer de mama (29), y recomienda el uso de terapia endocrina en prácticamente todas las pacientes con evidencia de sensibilidad hormonal, la cual se define ahora como la presencia de receptores de estrógenos en cualquier cantidad (30).

El papel de los perfiles moleculares de 21, 50 y 70 genes y de los marcadores combinados definidos como los subtipos luminal A, luminal B, HER2/neu y basal, como marcadores para recidiva locorregional, deben ser investigados a escala local en estudios futuros, pues se requiere aumentar el cuerpo de conocimiento en torno a este tópico, para poder implementar su uso en algunas situaciones concretas de la práctica clínica rutinaria en la oncología radioterápica (31).

La razón ganglionar resultó ser un factor pronóstico importante para supervivencia global y libre de enfermedad, lo cual es consistente con la literatura reciente (32). El rendimiento del compromiso ganglionar como factor pronóstico no fue

tan bueno, comparado con el rendimiento obtenido para la razón ganglionar; por tanto, se recomienda emplear la razón ganglionar en vez del compromiso ganglionar en estudios futuros.

El hallazgo de un mejor pronóstico entre quienes reciben el tratamiento de radioterapia más de 120 días después de la cirugía puede estar ligado a otros factores, como la quimioterapia, que podrían causar confusión, y que no se han considerado a través de un análisis multivariado, por lo cual debe considerarse como una asociación espuria, pues va en contravía de la literatura publicada (33,34) y no tiene plausibilidad biológica.

La técnica de radioterapia ha sido asociada a un incremento en la mortalidad cardíaca tardía, debido al volumen del corazón y del pulmón que pueden recibir altas dosis de irradiación. El uso de la radioterapia conformada con aceleradores lineales y las técnicas de planeación en tres dimensiones se han asociado a una disminución en la mortalidad cardíaca (35,36).

Cabe considerar que la prevalencia del uso de cobaltoterapia en la serie objeto del presente estudio fue baja, y aunque se demostró que el uso de cobalto impacta la supervivencia global, estos hallazgos no resultan plausibles desde el punto de vista de una posible cardiotoxicidad, puesto que toda la mortalidad fue causada por la enfermedad; así pues, la única explicación razonable es que esta variable debe estar confundida, y que son otros los factores que explican un mayor peligro de muerte en el grupo de pacientes tratadas con cobaltoterapia.

Respecto a lo anterior, cabe destacar, también, cómo no se pudo hacer un análisis multivariable que permitiese controlar la confusión, y que existe una recomendación para países de bajos y medios ingresos a la hora de emplear aceleradores lineales en el tratamiento de pacientes con cirugía conservadora de mama, pues de esta manera se logra una cobertura más homogénea sobre el volumen blanco, con menos dosis de irradiación a la piel, la mama contralateral, el pulmón y el corazón (37).

Las cifras de seguimiento no fueron las ideales, pues solamente entre el 13% y el 18% de las pacientes completaron el seguimiento hasta el evento o hasta los 5 años previstos en el estudio; esta es la limitación principal de dicho estudio: la falta del seguimiento puede constituirse en una fuente de sesgo importante, que conduzca a subestimar el

peligro de desarrollar cualquiera de los eventos. A este respecto, se decidió analizar los tiempos de seguimiento según cada variable pronóstica incluida en el análisis de supervivencia, con el fin de evaluar si la diferencia en los resultados pudo deberse a una diferencia en el tiempo de seguimiento. Los resultados no publicados del presente análisis no sugieren que los hallazgos del estudio pudieran explicarse por diferencias en los tiempos de seguimiento.

Otra limitación del estudio la constituye la falta de descripción de toxicidad aguda y crónica, pues hay un bajo reporte de ellas en la historia clínica. Estudios similares han demostrado las importantes dificultades en el seguimiento y el registro de toxicidad de los pacientes tratados con radioterapia en el INC (38,39).

El estudio describe los resultados de una cohorte retrospectiva, de 75 pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora asociada a radioterapia adyuvante, con un bajo riesgo de cometer sesgos de selección, pues se definieron claramente los criterios de los pacientes que conformaban la cohorte y se incluyó en ella a todas las pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad.

La cohorte comparte características clínicas y pronósticas con otras cohortes similares, y aunque las cifras de supervivencia global y libre de enfermedad son similares a las reportadas, los resultados en supervivencia libre de recaída locorregional resultan inferiores a los descritos en la literatura. Al respecto se recomienda considerar la relevancia de los receptores estrogénicos como factor pronóstico para recaída locorregional, y continuar los esfuerzos por parte de los grupos quirúrgicos para lograr márgenes de sección libres de compromiso tumoral. El seguimiento inadecuado de las pacientes y la falta de reporte de toxicidad aguda y crónica se convierten en limitantes importantes del estudio.

Agradecimientos

A Constanza Pardo, por su colaboración en el enlace de las bases de datos del estudio con las bases de datos de mortalidad del INC. A William Marzán, del Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer del INC, por su esmero y la calidad en la digitación de los datos. A Ruby Stella Vergara, Álvaro Matta, Carlos Villay y Daniel Zúñiga, del Grupo de Archivo de Historias Clínicas del INC, por su colaboración en la pronta obtención de las historias clínicas.

Referencias

- Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer*. 2005;6:391-401.
- Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med*. 2008;358:213-6.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- Chopra R. The Indian scene. *J Clin Oncol*. 2001;19:S106-11.
- 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:S118-24.
- Piñeros M, Sánchez R, Cendales R, et al. Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. *Rev Colomb Cancerol*. 2008;12:181-90.
- Arboleda W, Murillo R, Piñeros R, et al. Cobertura de examen clínico y mamografía de tamización para cáncer de mama en mujeres. *Rev Colomb Cancerol*. 2009;13:69-76.
- Robledo JF, Caicedo JJ, DeAntonio R. Análisis de supervivencia en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. *Rev Colomb Cir*. 2005;20:4-20.
- Murillo RH, Piñeros M, Pardo C, et al. Anuario Estadístico 2006 Por el control del cáncer. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología [internet]. 2007 [citado: 25 de enero del 2009]. Disponible en: http://www.incancerologia.gov.co/documentos/1_3_2008_10_21_58_AM_anuario%20estadistico.pdf.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3628-36.
- Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol*. 2008;47:672-81.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-41.
- Noël G, Mazon JJ. [Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial]. *Cancer Radiother*. 2001;5:211-2. [Artículo en francés].
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-32.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997;15:963-8.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001;345:1378-87.
- Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:1062-8.
- 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.
- Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer*. 2005;104:20-9.
- República de Colombia. Instituto Nacional de Cancerología. Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia [internet]. 2006 [citado: 12 de octubre del 2009]. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/documentos/769_guiaN1.pdf.
- Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103:2241-51.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5287-312.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 84: Management of breast cancer in women [internet]. 2005 [citado: 18 de enero del 2009]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer – version V.1.2010. NCCN [internet]. 2010 [citado: 29 de abril del 2010]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
- Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol*. 2007;183:661-6.
- Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol*. 2009;90:80-5.
- Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother*. 2008;12:565-70.
- Crowe JP Jr, Gordon NH, Hubay CA, et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;173:273-8.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20:1319-29.
- Haffty BG, Buchholz TA. Molecular predictors of locoregional recurrence in breast cancer: ready for prime time? *J Clin Oncol*. 2010;28:1627-9.

32. Vinh-Hung V, Nguyen NP, Cserni G, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer: a compiled update. *Future Oncol.* 2009;5:1585-603.
33. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol.* 2003;21:555-63.
34. Chen Z, King W, Pearcey R, et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2008;87:3-16.
35. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:419-24.
36. Roychoudhuri R, Robinson D, Putcha V, et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. *BMC Cancer.* 2007;7:9.
37. Bese NS, Munshi A, Budrukkar A, et al. Breast radiation therapy guideline implementation in low- and middle-income countries. *Cancer.* 2008;113(8 Suppl):2305-14.
38. Ospino Peña R, Vásquez Aponte I, Cendales R, et al. Radioterapia conformada en pacientes con cáncer de próstata Experiencia de tres años en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2009;13:124-33.
39. Ospino R, Cendales R, Alonso CE. Braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de próstata. *Rev Colomb Cancerol.* 2008;1230-6.