

**CONFERENCIA DE PRESENTACION COMO
ACADEMICO DE NUMERO**

Dr. Mayer Zaharia

Agradezco profundamente las palabras de presentación del Dr. Rolando Calderón a quien me une una amistad de cincuenta años ya que hemos vivido en un mismo grupo de estudios los vaivenes de la vida universitaria y que ahora ya son anécdotas; en la vida profesional también nos tocó vivir juntos afrontando el trabajo diario y la culminación de la nueva sede del Instituto de Enfermedades Neoplásicas al lado del Dr. Eduardo Cáceres. Estas razones me llevan a agradecer sincera y de todo corazón palabras tan gentiles, producto de una gran amistad y consecuencia de la caballerosidad y lealtad de un gran amigo, fiel espejo de la personalidad del profesional de prestigio de esta Academia que lo llevara a conducir sus destinos como el nuevo Presidente. Una vez más, Rolando, muchas gracias.

Pero no podría presentar el tema preparado sin antes decir algunas palabras, de acuerdo al Reglamento, lo que hago con gran placer para recordar a Uds. la personalidad de nuestro ya desaparecido Académico Honorario Dr. Luis Pinillos Ganoza, Coincidiendo con el cumplimiento, más una semana del primer aniversario de su fallecimiento.

Fue él quien conjuntamente con el Dr. Jorge de la Flor Valle, me dio, en 1958, las cartas de presentación para el ingreso a la Residencia del Post Grado en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas, lo que consta en mi legajo de esa Institución.

El Dr. Luis Pinillos Ganoza ingresó a la Academia de Medicina como Académico Asociado en el año 1974 y en el año 1980 pasó a ser Miembro de Número hasta el año 1997 en que fue nombrado Académico Honorario.

En 1979 conformó el grupo de médicos ganador del Premio Roussel por el trabajo “Manejo Multidisciplinario de los tumores de la hipófisis” conjuntamente con los Drs. Rolando Calderón, Fausto Garmendia, Genaro Herrera, Angel Carbone, Luis Guerra y Marco González Portillo.

En 1982 fue nombrado miembro de la Comisión Consultiva del Ministerio de Salud y en 1985 pasó a formar parte del Comité del Nuevo Instituto de Neoplásicas.

El Dr. Pinillos perteneció desde 1954 a la American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Fue miembro del Colegio Interamericano de Radiología, en el que ha actuado con notable éxito como presidente del Comité de Estatutos, Reglamento y Etica entre 1961-1971 y 1975 a la fecha de su fallecimiento en el año 2000. Sus aportes han contribuido a dar forma y categoría al Reglamento de dicha Sociedad por el que se rigen los Radiólogos de América, recibiendo en 1986, en reconocimiento a su actuación, la Medalla de Oro del Colegio Interamericano de Radiología en el XV Congreso Interamericano realizado en Buenos Aires, Argentina.

Fue también miembro fundador del Circulo Ibero Americano de Radioterapeutas (C.R.I.L.A)

Fue fundador de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en 1961 y Profesor Asociado de la Cátedra de Ginecología y Obstetricia . En 1974 obtuvo el grado de Doctor en Medicina con la tesis “Cáncer de Próstata”. En 1986, la UPCH, en reconocimiento a su labor docente, lo nombró Profesor Emérito. Asimismo, fue Profesor Honoris Causa de la Universidad Nacional de Trujillo, su tierra natal.

En mérito a su destacada personalidad profesional ha recibido del Ministerio de Salud, la condecoración de la Orden de Hipólito Unanue, en el grado de Gran Oficial.

Cabe destacar que el doctor Pinillos Ganoza en su trayectoria de más de 50 años de vida profesional ha realizado numerosas publicaciones científicas y contribuciones a la educación médica, y participado en más de medio centenar de congresos y certámenes científicos en el país y en el extranjero; que ha sido miembro del Comité Editorial de diversas revistas científicas de difusión nacional e internacional y fue miembro Honorario de las Sociedades de Radiología de Argentina, Brasil, Colombia, Chile y Panamá.

Con el Dr. Pinillos Ganoza principalmente en los últimos años de su existencia, llegamos a tener una amistad franca, leal, sólida y de confianza mutua, dejándonos como modelo su vida ejemplar, de médico, profesor universitario, especialista y colaborador. Fue además uno de los 4 diseñadores en la construcción del prestigioso INEN, todo lo que nos compromete a seguir su ejemplo y transmitir a las generaciones jóvenes su mensaje de búsqueda de conocimiento, incentivando la investigación básica y clínica cuyos resultados ya sean positivos o negativos siempre estarán dirigidos a mejorar la calidad de vida de la sociedad a la que servimos y nos debemos.

HISTORIA DE LOS CAMBIOS EN EL MANEJO DEL CÁNCER TEMPRANO DE LA MAMA Y SU PROYECCION EN EL PROXIMO MILENIO

El conocimiento de la historia natural del cáncer de mama data del siglo XVIII y ha evolucionado constantemente, habiendo destacado en el manejo del cáncer temprano de la mama, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, las que se han actualizado de acuerdo al conocimiento y mejoras técnicas.

Si vemos la historia de la evolución de estos conocimientos debemos recordar las siguientes etapas, empezando en:

- 1750 Harry Francois Legrand propone el origen local de la enfermedad. Por la misma época Jean Louis Petit inicia la resección en bloque de la mama y ganglios axilares
- 1838 En esta fecha Johamos Muller describe el origen celular del cáncer
- 1858 El patólogo Rudolf Vischow postula la función de los ganglios axilares como barrera que evitarían la diseminación de la enfermedad, lo que nos conduce a
- 1867 En que Charles Moore habla de diseminación centrífuga local y consecuente con la disección amplia de la mama, piel, ganglios, axilas y de ser necesario los músculos pectorales.
- En 1875 Se incluye la fascia del pectoral mayor en la mastectomía por Richard Von Vockmann
- En 1894 William Halsted postula y lanza la mastectomía radical en Hopkins.
- En 1896 Se realiza la ooforectomía en metástasis de cáncer de mama por George Beaton
- En 1941 Robert McWhirter en Edimburgo habla ya de reducir la extensión de la cirugía y publica lo que llama mastectomía total y radioterapia post operatoria.



Dr. Robert McWhirter

En 1943, Cushman Haagensen y el Patólogo Arthur Purdy Stout, de la Universidad de Columbia lanzan el estadiaje clínico fijando mayores causas de inoperabilidad.

Pero en 1948 M. Margottini y Jerome Urban publican acerca de la mastectomía radical extendida que incluye la disección de la cadena ganglionar mamaria interna.

Por esa misma fecha David Howard con W.H. Dyson introducen la mastectomía radical modificada.

Simultáneamente Robert McWhirter publica su serie de mastectomía simple y radioterapia que en su época tuvo muy poco eco. Sin embargo, las cifras se asemejaban a los resultados de la cirugía radical.

En la década de 1950 a 1960 Francois Baclese y Sakari Mustakallio hablan de escisión radiación locoregional. En 1961, Ralston Paterson publica la misma prueba clínica controlada en cáncer de mama en la que pretende demostrar que no debe usarse la Radioterapia, que en ese entonces se hacía con 300 kv postoperatoriamente y que la cirugía radical era suficiente. Esto fue discutido por la Escuela Radioterápica Americana que ya usaba megavoltaje como Cobalto 60. Sin embargo, grupos quirúrgicos radicales lo tomaron como un hecho.



Dr. Ralston Paterson

Deseo aprovechar la oportunidad para rendir homenaje y expresar mi agradecimiento a mis maestros el Profesor Ralston Paterson, el Profesor Robert McWriter y el Dr. Eduardo Cáceres.

En 1975 y 1976 Bernard Fisher y Gianni Bonadonna postulan pruebas clínicas con Quimioterapia adyuvante, siendo nuestra institución incluida en el estudio.

En 1976 y 1983 se publican los resultados a 5 y 10 años del primer estudio corporativo internacional quirúrgico que compara la mastectomía radical vs la mastectomía + disección de la cadena mamaria interna siendo los autores Lacour, Eduardo Cáceres y Bucalosi, et al.



En 1980 los patólogos buscaban un índice pronóstico; con esa intención en Inglaterra el grupo de mama crea el índice pronóstico de Nottingham que toma en cuenta el tipo histológico, la dimensión tumoral y el estado ganglionar y concluyeron lo siguiente:

El índice de Nottingham (Rev Acta Cancerologica, 1997)

Dr. Eduardo Cáceres

En el estudio de Nottingham/Tenovus el análisis de un número de factores pronósticos potenciales, usando la técnica de regresión múltiple de Cox, demostró que los únicos factores que tenían una significativa correlación pronóstica eran el tamaño del tumor (medido en la mesa del patólogo), el estadio de los ganglios linfáticos y el grado histológico. Usando los coeficientes de significación producidos en el análisis de Cox, dando un apropiado peso al análisis de variables múltiples, se obtuvo la siguiente fórmula que ha demostrado ser un índice pronóstico numérico simple de probada validez.

$IP = 0.2 \times \text{tamaño del tumor} + \text{estadio ganglionar (1-3)} + \text{grado histológico (1-3)}$.

Dimensión tumoral

El tamaño tumoral es evaluado en el espécimen fresco de mastectomía, haciendo incisión del carcinoma en dos planos verticales y considerando el diámetro mayor. La medición se hace hasta el límite de milímetros. En los casos de tumores detectados por mamografía o en aquellos asociados con adenocarcinoma in situ extenso, la dimensión se obtiene microscópicamente usando un micrómetro.

Estadio ganglionar

Se consideran los ganglios axilares y de la cadena mamaria interna, cuando han sido seccionados.

La evaluación de los ganglios es microscópica y debe tomarse por lo menos una sección histológica por cada 5 mm de longitud mayor. La presencia de cualquier foco microscópico de tumor hace al ganglio positivo. No se incluye aquí la determinación de presencia de micrometástasis reconocidas por estudios inmunohistoquímicos.

El puntaje para esta variable se asigna de la siguiente manera:

- Ganglios linfáticos negativos:

1 punto = estadio 1

- Tres o más ganglios positivos

2 puntos = estadio 2

- Cuatro o más ganglios positivos y/o ganglio positivo en mamaria interna: 3 puntos = estadio 3

Supongamos un tumor cuyo tamaño ha sido de 2.5 cm y en el que encontró una diferenciación tubular del 50% leve o ausente pleomorfismo nuclear y 7 mitosis en 10 campos de X40 usando un microscopio Zeiss con un área de campo de 0.152 mm^2 , ganglios negativos. Procedemos a obtener el índice pronóstico de Nottingham. Primero consideramos el factor 0.2 multiplicado por el tamaño tumoral:

$$\text{IPN} = 0.2 \times 2.5$$

Luego añadimos el grado histológico.

$$\text{Diferenciación tubular del 50\%} = 2$$

$$\text{Pleomorfismo nuclear leve} = 1$$

$$\text{Mitosis (7 en campo de } 0.152 \text{ mm}^2) = 2$$

$$\text{TOTAL} = 5 : \text{bien diferenciado} = 1 \text{ punto}$$

$$\text{IPN} = 0.2 \times 2.5 + 1$$

Finalmente adicionamos el estadio ganglionar

$$\text{Ganglios axilares negativos y ausencia de ganglios de la mamaria interna} = 1 \text{ punto}$$

$$\text{IPN} = 0.2 \times 2.5 + 1 + 1 = 2.5$$

El pronóstico es tanto más malo cuanto mayor es el índice. Los autores han encontrado que haciendo un corte a 3.4 y 5.4 puntos, los pacientes se pueden estratificar en una forma que guarda estrecha correlación con la evolución clínica.

- < de 3.4 puntos = buen pronóstico, mortalidad anual 3%
- 3.4 a 5.4 puntos = pronóstico intermedio, mortalidad anual 7%
- > de 5.4 puntos = pronóstico pobre, mortalidad anual 30%.

El índice pronóstico de Nottingham fue introducido por el Dr. Javier Arias Stella quien en 1977 lo publicara en Acta Cancerológica.

Quisiera aprovechar esta oportunidad para rendir homenaje a 3 maestros de la Oncología con quienes tuve el honor de formarme, los Drs. Ralston Patterson, Robert McWhirter, y Eduardo Cáceres a quienes les debo mi formación oncológica y he usado como ejemplo de disciplina, orden y honestidad en la publicación de datos en los diversos trabajos que he tenido el honor de publicar principalmente con el Dr. Eduardo Cáceres y muchos de mis colegas en mi carrera profesional.

Considero importante presentar a Uds el rol de la radioterapia en el manejo del cáncer temprano de la mama en la actualidad.

De acuerdo al Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, el cáncer de mama conjuntamente con el cáncer de cérvix son las neoplasias mas frecuentes en el sexo femenino, desafortunadamente el 53% de los cánceres de mama que vienen han pasado la etapa de operabilidad y sólo el 47% es considerado cáncer operable, o sea en estadios I y II.

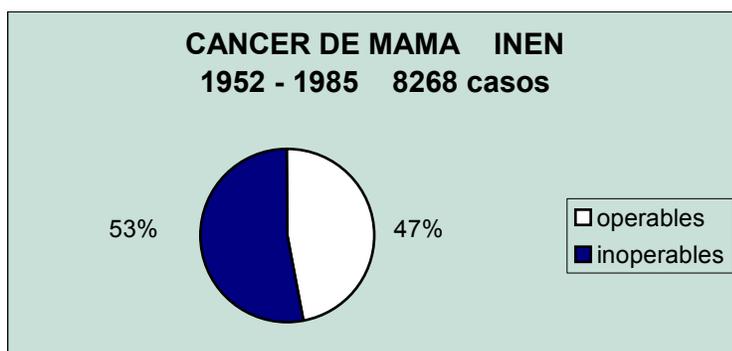


Fig. 1: 8268 casos del INEN: 47% operables

En 1990, en la conferencia de consenso organizada por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, se concluye que el tratamiento de conservación de la mama es un método apropiado de terapia primaria para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en estadios I y II y es preferible porque provee cifras de supervivencia equivalentes a las obtenidas con mastectomía total y disección axilar, lográndose la preservación de la mama (2).

Partiendo de esta introducción, el manejo del cáncer de mama estadio I y II con cirugía limitada (tumorectomía) y radioterapia post operatoria, obviamente tiene sus indicaciones y contraindicaciones que pasaremos a analizar en los acápites siguientes: Los factores que deben considerarse en la selección de pacientes, así como la importancia de la técnica quirúrgica y de la técnica de Radioterapia.

FACTORES EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES QUE VAN A SER SOMETIDAS A CIRUGIA LIMITADA Y RADIOTERAPIA POST OPERATORIA.

Un factor importantísimo para aceptar pacientes para terapia de conservación de la mama, es el deseo de la paciente de que la mama sea preservada, así como su perfil psicológico, ya que algunas mujeres tienen dificultades psicológicas para manejar la preservación de una mama que una vez estuvo con una enfermedad maligna.

ENFERMEDAD MULTICENTRICA GROSERA.-

La presencia de enfermedad multicéntrica grosera se considera una contraindicación para la terapia de conservación de la mama, ya que un carcinoma extenso en una mama es difícil de controlarse por dosis usuales standard de irradiación, sin embargo, antes de tomar una decisión adversa al método en una paciente con supuesta enfermedad multicéntrica, por lo menos dos de las lesiones deben ser biopsiadas o hacerse biopsias por aspiración con aguja fina ya que no es adecuado tomar una decisión basándose sólo en una asunción por la mamografía o sospecha clínica.

Sin embargo, la mamografía adecuada es cada vez más importante en la selección de pacientes para terapia de conservación de la mama, ya que en las pacientes con difusas microcalcificaciones de apariencia maligna que comprometen un significativo porcentaje

del tejido mamario deben ser tratadas por mastectomía. Sin embargo, este concepto es retado por Bernard Fisher en el NASAP, quien manifiesta que la historia natural del carcinoma intraductal no invasivo y no removido manifestado en microcalcificaciones, no es conocido. En el diseño del protocolo B-24 no hay un solo requerimiento para la remoción de todas las microcalcificaciones sospechosas antes de la radioterapia. Debemos hacer énfasis que esta línea de pensamientos y este protocolo es sólo un estudio experimental y debe ser ofrecido dentro de la disciplina de una prueba clínica controlada.

Debemos esperar y ver cuantas pacientes con microcalcificaciones residuales después de la cirugía conservadora, van a entrar a este estudio ya que la mayor parte de cirujanos por filosofía personal y conciencia, hacen una re-intervención hasta que las microcalcificaciones residuales sean totalmente removidas. Esta situación nos lleva a la conclusión que es necesaria la mamografía post intervención ya que si hay microcalcificaciones que no han sido removidas, corremos el riesgo que en la primera mamografía post tratamiento puedan ser éstas interpretadas como evidencia de recurrencia en vez de persistencia.

LA LOCALIZACION DEL TUMOR

Es de menor importancia como factor de selección a diferencia de las consideraciones que se tenían en el pasado, ya que se ha alcanzado un exitoso control con lesiones localizadas en cada uno de los cuatro cuadrantes. Pacientes con tumores subareolares extirpados con márgenes quirúrgicos negativos, son candidatos aceptables a pesar de que el complejo del pezón y la aureola es a veces significativo para el cirujano.

EDAD Y TAMAÑO DE LA MAMA.-

Ya no son considerados factores concurrentes a tener en cuenta para el tratamiento de preservación de la mama. Sin embargo, a algunos autores les resulta difícil justificar solo tumorectomía o mastectomía modificada en pacientes de 70 a 75 años de edad, pero debe hacerse énfasis que pacientes de edad, como lo expresado más arriba, toleran bien las dosis usuales de irradiación cuando aceptan o desean se conserve la mama con un carcinoma en estadio temprano.

La literatura reciente ha dado considerable importancia en la discusión relacionada a la edad como un factor de discusión. Pacientes muy jóvenes tienen una incidencia más elevada de componente intraductal extenso, que es un posible factor de riesgo para recurrencia (3). Varios estudios han demostrado una mayor falla post tratamiento conservador en pacientes por debajo de 35 a 40 años de edad (4,5,6,7), sin embargo, cuando se exigen márgenes quirúrgicos negativos, el porcentaje de recurrencia de enfermedad en la mama es reducido a niveles aceptables de 10 a 15% a 5 y 10 años.

La mayor parte de las pacientes muy jóvenes reciben quimioterapia sistémica que ha demostrado disminuir el porcentaje de recurrencia en la mama (6) así Rose y colaboradores han publicado un porcentaje de sólo 10% de falla en la mama en mujeres menores de 35 años, a pesar de la ausencia de estudio patológico de los márgenes quirúrgicos (9).

En las primeras pruebas clínicas controladas el tamaño del tumor fue limitado ($\leq 2-4$ cms. usualmente) por miedo a que tumores de mayor tamaño tuvieran una falla elevada en la mama, pero actualmente la mayor consideración relacionada al tamaño del tumor es el déficit cosmético resultante de la escisión de un tumor de mayor diámetro con un margen de tejido mamario normal alrededor de él. Es obvio que mujeres con mamas grandes tienen un aceptable resultado cosmético aún en cirugía generosa local de tumores de mayor diámetro, a diferencia de las pacientes con mamas pequeñas que pueden requerir una hemimastectomía en tumores de 4 a 5 cms. Si bien el resultado cosmético puede ser pronosticado por un cirujano y un radioterapeuta de experiencia, pero si la escisión puede resultar en una cosmesis inaceptable, la mastectomía puede ser recomendada.

La presencia de enfermedades vasculares del colágeno son un importante factor en estos pacientes, ya que con estas enfermedades las pacientes toleran pobremente la radioterapia desarrollando fibrosis en exceso. El autor no tiene experiencia en este tipo de pacientes, sin embargo, se debe ser cauteloso en vista de tres publicaciones que presentan una morbilidad muy significativa en este pequeño grupo de pacientes (10,11,12).

Desde el punto de vista histológico, histologías diferentes al carcinoma ductal pueden ser exitosamente tratadas con terapias de conservación; algunos autores han publicado un ligero aumento del riesgo en carcinomas lobulares infiltrantes, carcinomas medulares y musino coloides, siendo bajos los porcentajes de fallas en las mamas las pacientes con

esta histología pueden ser consideradas como candidatas para terapia de conservación de la mama (13,14,15).

Sin embargo, un estudio reciente en carcinoma lobular invasivo tratado con conservación de la mama y radioterapia demostró 84% de sobrevida actuarial libre de enfermedad, a cinco años. Los carcinomas invasivos medulares y lobulares en pacientes con ganglios negativos, tuvieron 80 a 90% de sobrevida a 10 años comparado con 70 a 80 por ciento en carcinoma ductal invasivo y 90% en las histologías más favorables.

GANGLIOS AXILARES POSITIVOS.-

No contraindican la terapia de conservación de la mama ya que muchos estudios han demostrado que el porcentaje de control local es más alto en este grupo, que en pacientes con ganglios negativos probablemente debido al sinergismo entre la radioterapia a la mama y la quimioterapia administrada.

Nuevas técnicas patológicas e inmunohistoquímicas, así como valores de receptores hormonales y la citometría de flujo, han sido estudiadas como variables posibles de valor pronóstico de incidencia de falla sistémica. Sin embargo, a la fecha ninguna de estas pruebas han demostrado ser factores de predicción de fallas locales con precisión, no pudiendo por lo tanto asistir en la identificación de un subgrupo de pacientes que con seguridad se les pudiera recomendar pronósticamente mastectomía.

Un factor de selección importante son los márgenes quirúrgicos los que pueden ser focales (microscópicos) positivos o difusamente positivos (groseros), sin embargo, los márgenes microscópicos pueden entrar en el grupo de conservación de la mama mientras que los márgenes difusos o groseramente positivos deben tener re-escisión para obtener márgenes quirúrgicos adecuados.

Resumiendo, los factores que intervienen en el criterio de selección para terapia de conservación de la mama son:

1. El deseo de la paciente de preservar la mama y su perfil psicológico.
2. Aceptar el tratamiento con radioterapia que dura 6 a 7 semanas
3. Tamaño del tumor menor de 5 cms.
4. Resultados cosméticos aceptables tomando en consideración el tamaño del tumor versus el tamaño de la mama.

5. La no existencia de enfermedad multicéntrica grosera.
6. Ausencia de microcalcificaciones difusas sospechosas de cáncer ampliamente diseminado en la mama.
7. Márgenes de resección negativos con componente intraductal extenso.
8. La no existencia o antecedente de enfermedades del colágeno.

De lo expuesto líneas arriba se desprende la necesidad de una estrecha asociación y colaboración del cirujano con el radioterapeuta en el cuidado de las pacientes con cáncer de mama, ya que es crucial el tomar en cuenta y presentar las opciones de tratamiento a fin de optimizar los resultados del tratamiento que se decida administrar. Por ello, y por la experiencia ganada, el autor reclama la necesidad de la existencia del equipo de mama con criterio multidisciplinario,; es fehaciente que la decisión debe salir de la presentación de la paciente a un comité de especialistas con experiencia que reúna al cirujano, al radioterapeuta, al médico oncólogo y al radiólogo experto en mamografía, debiendo estar un patólogo siempre listo para consulta, sobre todo después de una biopsia por aspiración con aguja fina o una mamografía sospechosa. Desafortunadamente, en la mayoría de instituciones esto no se planifica así, el tratamiento de cada paciente debe ser planificado cuidadosamente para que el resultado sea óptimo, inclusive debe verse la importancia de la técnica quirúrgica.- Se debe decidir de antemano la orientación de la cicatriz de la tumorectomía y el volumen de tejido que debe ser extirpado, la necesidad y extensión de la disección axilar para estadiaje.

Esto es importante ya que a veces en la consulta del radioterapeuta se reciben pacientes sometidos casi a una cuadrantectomía por tumores de menos de 1 cm., inclusive cicatrices que van desde la areola hasta la axila. La técnica de la tumorectomía debemos considerarla más delicada, pues el cirujano con experiencia debe sacar el tumor limpiamente con márgenes quirúrgicos negativos, con lo que se logrará un resultado cosmético aceptable por lo que la cirugía debe ser aplicada al igual que la radioterapia individualizándola de acuerdo a las circunstancias particulares de cada paciente.

TECNICA DE RADIOTERAPIA:

Después que el cirujano ha removido el tumor con márgenes negativos y los ganglios axilares cuando ha sido necesario, el objetivo de la radioterapia es la esterilización de la enfermedad subclínica que pueda estar aún en la mama y cuando esté indicado en las áreas linfáticas periféricas.

Durante muchos años hemos usado la caja de mama y Cobalto 60 a una distancia de 80 cms., ahora utilizamos aceleradores lineales de 6 MeV en los que se utiliza campos



Fig. 2: Radiografía de verificación en el que se ve el espesor de pulmón comprometido en el campo

paralelos tangenciales cubriendo toda la mama e incluyendo aproximadamente hasta 2 cms. del tejido pulmonar que se encuentra por detrás del costado de la parrilla costal de la mama que se va a irradiar. (Fig. 2)

En la actualidad usamos cuñas o filtros compensadores, que ayudan mucho reduciendo el punto caliente del ápice de la mama que corresponde al pezón y que va a mostrar, al final del tratamiento, una reacción intensa mortificando a las pacientes por un lapso que dura 3 o 4 semanas después de concluir el tratamiento. (Fig. 2), con los filtros compensadores se

reduce estos puntos calientes en esa zona, que es un grueso espesor de tejido por donde pasa el haz de radiación. Los filtros compensadores son los llamados filtros cuñas y debe planificarse en la computadora el uso del filtro adecuado que generalmente es el de 30° ; cuando se aumenta el ángulo del filtro de cuña a uno de 45° , por ejemplo, esto dá lugar a movilizar los puntos calientes a la parte más medial y lateral del tejido mamario (frecuentemente en las costillas) y este punto caliente es elevado por el aumento en la mama, esto lo vemos ilustrado en la figura N°. 2, en que la verticalidad puede mantenerse con un cortador del haz rotándola y manteniendo el bloque de protección en el colimador.

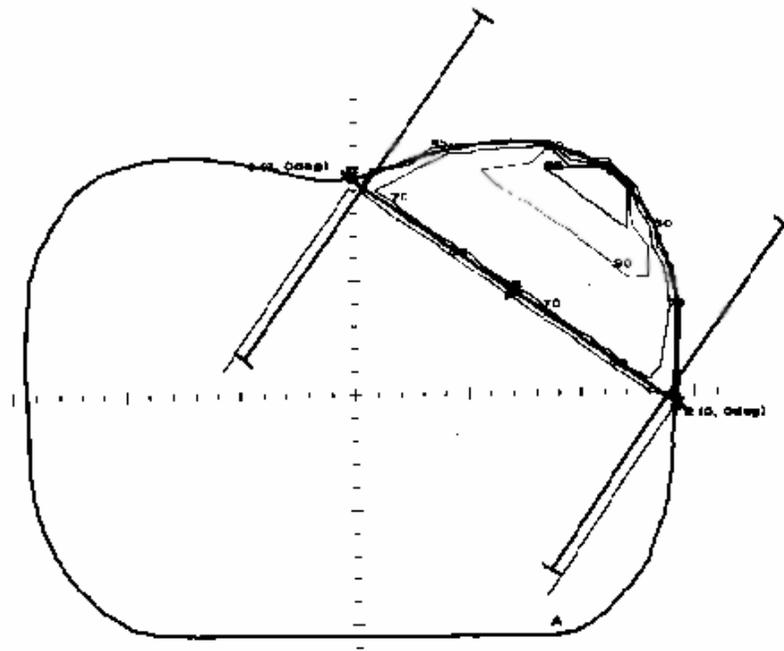


Fig 3: Curvas de isodosis en la irradiación de la mama con caja de mama, en que se ve que hay puntos calientes de sobredosis sobre todo en la areola y el pezón que son zonas de gran reacción y a veces muy molesta para las pacientes.

Presentamos esquematizados planificaciones sin cuñas (Fig. No.3), con una cuña de 45° (Fig. No. 5) y con una cuña de ángulo correcto 30° (Fig. No.4) de acuerdo a la técnica que

usamos ahora. Obviamente debemos decir que la mitad del campo esta cerrado o protegido por la banda asimétrica del colimador que tienen los aceleradores modernos.

Nosotros usamos la técnica de isocentro, aunque también puede usarse técnicas de una distancia fuente piel fija. La primera de éstas técnicas o sea la de isocentro coloca el isocentro dentro de la mama, en cambio la segunda, o sea con distancia fuente-piel fija coloca el isocentro en los puntos de entrada en la piel de un lado en el centro del esternón,

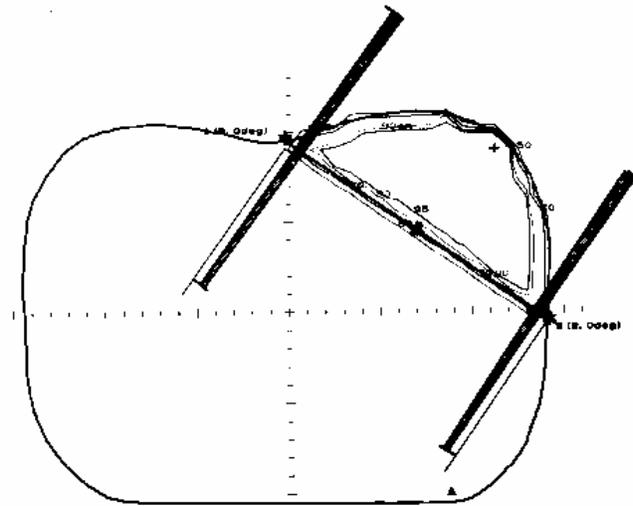


Fig. 4 Curvas de isodosis usando cuñas de 30° que es el filtro correcto con una dosis caliente aceptable por debajo del pezón donde culminan los conductos de la glándula mamaria.

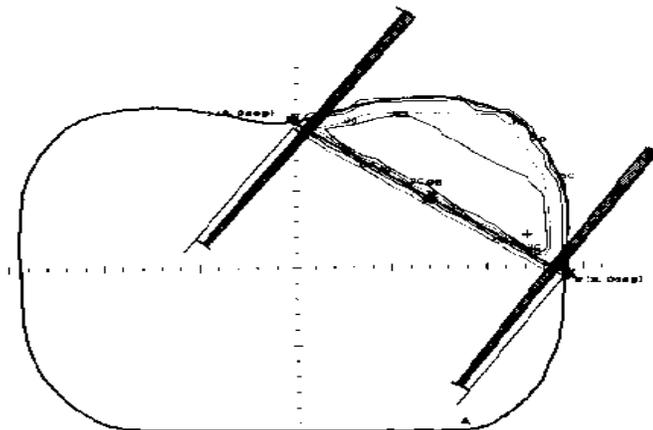


Fig. 5 Curvas de isodosis con filtros de cuñas de 45° que es un exceso, ya que los puntos más calientes están sobre el esternón y las costillas, por lo que no lo aconsejamos

mientras que hacia la parte externa de la mama a nivel de la línea axilar media por lo general.

Personalmente no usamos bolus en las pacientes en quienes se está tratando con criterio de conservar la mama, ya que influencia adversamente los resultados cosméticos y no disminuye el bajísimo porcentaje de fallas locales y la recurrencia en la cicatriz de la tumorectomía, que es muy rara en las pacientes sometidas a tratamiento de conservación de la mama.

De rutina no usamos la irradiación de las áreas ganglionares regionales. Cuando hay más de cuatro ganglios comprometidos en los grupos axilares, entonces sí agregamos un campo que compromete éstas áreas y siempre hemos extendido este campo hacia la región supraclavicular y rotamos el gantry o el cabezal 15 a 20° para no provocar molestias en la faringe evitando esa área de la zona de irradiación, al igual que irradiar la médula. Algunos autores agregan un campo axilar posterior cuando hay extensión extracapsular de la enfermedad o cuando el 50% o más de los ganglios examinados están comprometidos; personalmente considero que este campo debe agregarse siempre que sea necesario irradiar las áreas ganglionares, ya que en el campo axilar calculamos la dosis a la línea media donde aplicamos entre 3400 a 3600 cGys. entonces en el campo posterior que va dirigido al área del grupo III de la axila completamos 5000 cGys teniendo cuidado de verificar que el pulmón no esté incluido en la zona + 1 a 2 cms. Fig. No.2.

En la parte anterior cortamos el haz con el colimador asimétrico que tienen los aceleradores modernos, y cuando haya obligación de usar Cobalto 60 entonces se usará protección y se dejará un pequeño margen para que no haya sobreposición en los campos tangenciales.

Hay que tener cuidado cuando se desee irradiar los ganglios de la cadena mamaria interna ya que si se les pretende incluir en los campos tangenciales, se comprometería en los campos de irradiación un espesor sustancial de tejido pulmonar. Cuando hemos tratado de planificar con tomografía computarizada haciendo planificación a varios niveles, nos hemos encontrado que los ganglios de la cadena mamaria interna están excluidos

frecuentemente, sin embargo, a veces lo hacemos con campos oblicuos principalmente ahora que tenemos electrones. Sin embargo debemos fijarnos bien de no incluir espesores sustanciales de ventrículo izquierdo para evitar secuelas a largo plazo principalmente cuando se irradia la mama izquierda como ya ha sido descrito ultimamente (16), sobretodo pensándose en la mayor incidencia de infartos del miocardio por técnicas no bien aplicadas ni planificadas.

Considero que la dosis usual que administramos a la mama es de 5000 cGys utilizando fracciones de 180 cGys dando en el isocentro 4,500 cGys que lo colocamos en la línea media y que va a coincidir dentro de una profundidad de 1 a 2 cms. del pulmón lo que dará 5,000 cGys a la zona subareolar.

Cuando los márgenes quirúrgicos son negativos agregamos un boost de 10 Gy que ahora lo hacemos con electrones de 10 MeV ó 12 MeV, dependiendo de la profundidad donde estaba el tumor, en el caso que no se disponga de electrones se hará en forma tangencial.

Ahora que ya se posee electrones es mejor hacerlo con electrones, es más fácil administrarlo y los resultados cosméticos son excelentes.

Cuando los márgenes quirúrgicos son positivos microscópicamente o el tumor esta muy cercano al margen, la dosis que aconsejamos en el boost es de 1600 a 2000 cGys.

Aunque en nuestro medio todavía no se haya utilizado implantes intersticiales para el boost algunos radioterapeutas aún lo usan en Estados Unidos, en mujeres con mamas voluminosas con tumores profundamente situados y/o márgenes quirúrgicos positivos.

CANCER INTRADUCTAL Y CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU.-

Carcinoma ductal in situ es definido como un cáncer mamario no invasivo en que no hay evidencia microscópica de invasión de la membrana basal. Su incidencia esta aumentando conforme aumenta el éxito de los programas de detección temprana principalmente la mamografía que frecuentemente y para algunos autores representa 21% se encuentra a la mamografía lesiones menores de 1 cm en su máxima dimensión rodeada por ramilletes de microcalcificaciones. Este enunciado contrasta con el diagnóstico del carcinoma lobulillar in situ que usualmente es oculto en la mamografía. Tipicamente el carcinoma lobulillar in situ es un hallazgo incidental en la evaluación microscópica de un especimen de biopsia de

un fibroadenoma, cambios fibroquísticos adenosis esclerosante en otras condiciones supuesto benignas.

Solin, et al (18) evaluó 259 cánceres intraductales tratados con cirugía conservadora e irradiación con un periodo mínimo de control de cinco años y con una media de 8 años de control, encontró que la falla intramamaria actuarial a 10 años fue 16%, siendo la sobrevida libre de enfermedad a 10 años 97% , y aquellos pacientes que tuvieron una mastectomía de rescate, siguiendo los procedimientos de conservación de la mama se les considera libres de enfermedad.

Este 16% de fallas en la mama, descrito por Solin para los criterios de selección para el tratamiento de cánceres de mama intraductales han sido redefinidos considerablemente ya que la observación cuidadosa de los márgenes quirúrgicos y la confirmación mamográfica de la escisión total de todas las microcalcificaciones constituyen una rutina para seleccionar estas pacientes para terapias de conservación de la mama o sea cirugía conservadora con radioterapia post operatoria, con lo que el porcentaje de recurrencia ha disminuído considerablemente con esta estrategia y observación cuidadosa.

En cambio, el carcinoma lobulillar in situ es una entidad diferente ya que se le considera como factor de riesgo para el desarrollo futuro de cáncer lobulillar o ductal invasivo con ambas mamas en igual riesgo. El porcentaje en riesgo para desarrollar en el remanente de vida un cáncer invasivo con el diagnóstico de carcinoma lobulillar, es estimado en 30% (19,20); esto que enunciamos es idéntico al riesgo de hiperplasia ductal atípica con una historia familiar de cáncer de la mama (21). Contrario a lo reportado por el Memorial Sloan Ketterierg, la biopsia en espejo de la mama contralateral que ha sido mínima en el Centro Médico de la Universidad de Washington en San Louis Missouri, ni una sola biopsia de la mama contralateral fue positiva por lo que este procedimiento fue abandonado en 1987.

Por lo expuesto, las pacientes con carcinoma lobular in situ deben tener una observación muy cercana y estrecha y si esto sucede en nuestro medio debe considerarse como un caso para tratamiento conservador de la mama, debiendo comunicarse a estas pacientes que el

carcinoma lobular in situ es mamográficamente invisible y que un cáncer invasivo sí es usualmente detectado en la mamografía o en el examen físico.

La radioterapia está indicada en el cáncer oculto de la mama que se presenta con adenopatía axilar y en qué circunstancias?

Por razones obvias, estas pacientes no reciben tumorectomía con criterio de tratamiento de conservación, esto nos trae a pensar si las dosis standard de radioterapia pueden controlar una lesión oculta, lo que resulta en una pregunta que siempre nos hacemos sobre todo que la dosis adicional que damos después de los 5000 cGys, no sabemos donde aplicarla si no tenemos el conocimiento de donde estaba el tumor. Campana (22) ha estudiado la terapia de conservación de la mama en estas pacientes, en 31 de ellas se le irradió la mama y en una se hizo mastectomía, 4 de estas pacientes presentaron recurrencia solamente en la mama y en tres otras la recurrencia fue en la mama y en los ganglios regionales con un porcentaje de falla para este grupo de 23% (7/30); en relación a este mismo punto, Ellerbroek (23) reportó 16 pacientes con irradiación a la mama, nueve pacientes sin radioterapia y 10 pacientes solo con mastectomía el porcentaje de falla en la mama fue de 12% cuando se dió radioterapia a la mama y 56% en las que no se dió radioterapia.

Personalmente considero que este punto debe ser honestamente discutido con la paciente y su familia y se le debe dar a escoger bien la mastectomía así como la opción del tratamiento conservador de la mama.

En los estadios I y II se debe considerar el manejo de las pacientes que se presentan con enfermedad y embarazo simultáneamente desde el punto de vista de la administración de la radioterapia por lo que el próximo acápite lo titularemos:

LA PACIENTE CON CANCER DE MAMA Y GESTACION:

La incidencia de cáncer de mama y gestación es 2.8% según White T.T. (24) y entre las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama, la incidencia es 15% y aproximadamente 67% de las mujeres con cáncer de mama diagnosticadas durante el embarazo tendrán ganglios axilares positivos (25), una cifra considerada la más elevada que para el resto de pacientes con cáncer a la mama.

El tratamiento de estos pacientes y las decisiones que se tomen deben de ser muy cuidadosas por la complejidad que representa la necesidad de balancear el bienestar presente y futuro del feto, así como la preocupación de la precaria situación de la madre, ya que todos los procedimientos diagnósticos de éstas pacientes en embarazo deben de ser efectuadas tomando en consideración las posibilidades de aborto espontáneo,

malformaciones congénitas, anormalidades del desarrollo, así como el efecto carcinogénico que pudiera haber en el futuro del feto. Las características individuales de cada paciente deben llevar a la consideración al momento de hablar con la paciente el hecho que el aborto terapéutico no influye en los porcentajes de sobrevivencia (26,27,28,29,30). En los estadios I y II la opción de mastectomía debe ser presentada a la paciente ya que este procedimiento bajo anestesia general puede ser efectuado sin riesgo para la paciente. Debe considerarse que el riesgo al feto es más elevado en el primer trimestre, principalmente si se piensa en radioterapia, así como en sustancias antimetabolitos principalmente Metrotexate ya que el riesgo es más alto (31,32). Desde este punto de vista la radioterapia no debe administrarse, ya que en caso de hacerlo la dosis va a ser más elevada y hay suficiente bibliografía que recomienda el aborto terapéutico para dosis de 1 Gy durante el período de organogénesis o sea entre la tercera y décima semanas (26,33,34). Podríamos tomar la ventaja de este capítulo para hablar del embarazo en estadio III y IV en lo que la terapia multidisciplinaria debe emplearse incluyendo mastectomía, quimioterapia y radioterapia. En los estadios tempranos del embarazo el aborto terapéutico es siempre recomendado, pudiendo ser evitado en el último trimestre, aunque quimioterapia es usualmente requerida, pero cuando la decisión de llevar el embarazo a término es tomada la radioterapia adyuvante debe ser demorada hasta después del parto.

RESULTADOS COMPARADOS CON MASTECTOMIA EN VARIAS SERIES PUBLICADAS.-

En la Tabla No.1 se pueden ver los resultados de varias pruebas clínicas controladas en que se hizo terapia de conservación de la mama y se podía ver que se comparaba con la

mastectomía radical clásica que condujeron a similares porcentajes en el control local de la enfermedad, así como en la sobrevida.

TABLA No. 1.- RESULTADOS COMPARABLES

	CIRUGIA	CONSERVADORA	+	RADIOTERAPIA
MASTECTOMIA				
PRUEBA CLINICA	PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD	% LIBRE DE ENF.		
Atkins, Londres		80%		80%
Veronesi, Milán		79 (10 años)		76 (10 años)
EORTC		71 (8 años)		73 (8 años)
DBCG		70		66

CONCLUSIONES:

Si no hay contraindicaciones para la terapia de conservación de la mama en estadio I y II y si la paciente prefiere conservar la mama definitivamente hay un rol para la radioterapia en la mayoría de casos donde el carcinoma invasivo esta presente.

En el carcinoma ductal in situ ya hay series que nos demuestran que no es una enfermedad radioresistente y los resultados en términos de control son similares a los de cáncer invasivo. Si esta opción es una alternativa aceptable para la paciente en relación a los resultados óptimos de la mastectomía en estas lesiones no invasivas la decisión debe evaluarse por la paciente después de discutir las ventajas y desventajas con la cirujano y el radioncólogo.

Así como la técnica quirúrgica es muy importante para el cirujano a fin de obtener buen control local a la par de buenos resultados cosméticos, la técnica de radioterapia es igualmente importante para obtener los mismos objetivos.

La terapia de conservación de la mama se efectúa entre el 50 a 75% de los estadios TIS, T1 y T2 con óptimos resultados, tanto desde el punto de vista de control local como de supervivencia libre de enfermedad, lo que sí debe quedar claro que el cirujano, el radioterapeuta y el médico oncólogo, deben tomar la decisión terapéutica conjuntamente, como equipo, y discutir pro y contra de los procedimientos a efectuar con la paciente que adolece de cáncer de mama en los estadios iniciales.

IRRADIACION POST OPERATORIA

Una de las áreas de controversia más activamente estudiada es la utilidad de la radioterapia de la parrilla costal postmastectomía. Esta fue una práctica habitual hace muchos años y su aplicación era exitosa para todas las pacientes que habían sido sometidas a mastectomía, debe recordarse que en aquellas épocas no había un buen despistaje de cáncer de mama y las pacientes usualmente acudían con grandes tumores y metástasis a la axila.

Actualmente las técnicas de detección se han depurado y sofisticado, al igual que la técnica quirúrgica y los distintos grupos empezaron a investigar para llegar a concluir indicando en qué casos es útil la irradiación post operatoria.

De los varios estudios publicados en general se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1. Cuando se ha estudiado la localización de la primera recurrencia en cáncer de mama operado, 30% está en la pared costal (35). En los casos de ganglios negativos en la axila sólo el 5 al 10% tendrán su primera recurrencia en la parrilla costal, en los casos de ganglios axilares positivos este porcentaje se duplica. La recurrencia en la parrilla costal es más frecuente en las pacientes con gran número de ganglios positivos cuando se compara por ejemplo grupos de pacientes con más de 10 ganglios positivos con ganglios en número de tres o cuatro, siendo mayor para grupos de pacientes con tumores centrales que en los laterales (36,37).-

2. Las recurrencias en la parrilla costal se comportan como parte de la diseminación sistémica de la enfermedad; las pacientes con recurrencia en la pared costal a 5 años es de 25 a 30% (38,39).
3. Por otro lado, se ha demostrado que la irradiación de la parrilla costal post operatoria, dramáticamente disminuye el porcentaje de recurrencias a menos de 5%. De los estudios publicados, revisados por el autor, el porcentaje de pacientes que sobreviven libres de enfermedad excede largamente a la sobrevida de las pacientes sometidas sólo a mastectomía o mastectomía más terapia sistémica (40).

En esta época en que vivimos un gran predominio de la quimioterapia ha hecho que la irradiación post mastectomía de la parrilla costal deba ser reevaluada. Parece ser que la quimioterapia sistémica aunque efectiva disminuye el riesgo de falla sistémica y tiene sólo una modesta capacidad de cambiar el porcentaje de recurrencias en la parrilla costal (41,42,43). La administración de dosis supraletales de quimioterapia como parte de procedimientos como el trasplante autólogo de médula ósea o reinfusión de células progenitoras, la recurrencia en parrilla costal, representa el primer lugar de recurrencia, por lo que los grandes centros de trasplantes ahora recomiendan la irradiación post operatoria de la parrilla costal post trasplante en las pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia (44). Hay tres estudios que se han publicado sobre este punto, el del grupo cooperativo de mama de Dinamarca, el que asignó al azar a las pacientes premenopáusicas con ganglios positivos a tratamiento con G.U.F. con o sin irradiación de la parrilla costal (45); un segundo estudio en pacientes premenopáusicas con ganglios positivos ha demostrado una tendencia a mejor sobrevida y menor recurrencia en el grupo irradiado (46), éste fue efectuado en British Columbia, Canadá. Finalmente, un análisis de todos los estudios en que se administró irradiación postoperatoria a la pared costal (47) por lo que ahora ya se ha clarificado que las posibilidades de morir de cáncer de mama, se han reducido en el grupo irradiado post operatoriamente comparado con los grupos controles.

Esta ventaja en sobrevida que confiere a las pacientes ha sido negada en algunos estudios que hablan de un exceso de muertes por infarto cardíaco que se ha demostrado se debe a la aplicación de técnicas de irradiación subóptimas en cáncer de mama izquierda. Los

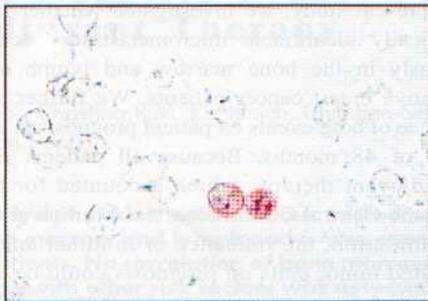
estudios modernos en que las técnicas de irradiación bien aplicadas han reducido la dosis al corazón, han comenzado a demostrar una ventaja en la supervivencia en el grupo irradiado, como ha sido publicado en el número de agosto de 1998 del Journal of Clinical Oncology en un editorial por Robert Kuske de la Oshner Clinic de New Orleans USA (48,49). Este problema de la irradiación de la parrilla costal post mastectomía sigue siendo controversial y será la causa de futuras pruebas controladas pero por ahora la irradiación post operatoria de la parrilla costal, considero que está indicada en los siguientes instancias:

- a) Márgenes quirúrgicos positivos o enfermedad residual grosera.
- b) En los tumores T4
- c) En los tumores T3 con ganglios axilares positivos.
- d) Enfermedad ganglionar que sobrepasa la cápsula e invade los tejidos blandos de la axila y
- e) Las pacientes tratadas con altas dosis de quimioterapia sometidas a trasplante autólogo de médula ósea o reinfusión de células progenitoras.

En conclusión, la irradiación de la parrilla costal, en mi opinión debe ser dada a las pacientes con márgenes quirúrgicos mayores a 2 milímetros y para pacientes con más de cuatro ganglios positivos en la axila, principalmente en las pacientes premenopáusicas.

Creo que debe leerse con atención un artículo especial publicado en el Journal of Clinic Oncology del mes de Agosto de 1998 titulado Post mastectomy radiotherapy.- Questions

for the Twenty first century (50) por una serie de prestigiosos especialistas, sin embargo, debemos decir como conclusión que a pesar de las diferencias de opinión existentes, todas ellas aceptables y legítimas, el beneficio que se ha demostrado a la fecha en estos pacientes con la irradiación post operatoria de la parrilla costal va acompañada de óptimos parámetros de tratamiento



entre ellos, el principal, la aplicación de una técnica adecuada de tratamiento

PROYECCION PARA EL NUEVO MILENIO

30% de las pacientes con ganglios negativos recurrirán 5 años después del diagnóstico y harán enfermedad a distancia, por lo que es necesario que en el próximo milenio se haga el estudio de la existencia de micrometástasis en ganglios

de la axila que son negativos para las técnicas habituales, al igual que en médula ósea utilizando técnicas de inmuno-histoquímica (CD45).

Otro hecho importante de investigación del próximo milenio lo constituye los estudios de genética y cáncer de mama que podrán ser los siguientes:

1. Determinación de riesgo : BRCA1 – BRCA2
2. Diagnóstico y Pronóstico :ERB2 – P53 – KI67 – VEGF
3. Terapia dirigida:
 - a. Drogas diseñadas para bloquear genes Herseptin: Antierb2 – STI (Leucemia mieloide crónica)
 - b. Manipulación de secuencia genética
4. Futuro : Terapia molecular selectiva de acuerdo al comportamiento biológico del tumor.

RESULTADO DE LA CIRUGIA RADICAL

TABLA No. 2

Resultados a 5 años de cáncer operable. Series quirúrgicas

<u>AUTOR</u>	<u>CASOS</u>	<u>TRATAMIENTO</u>	<u>%</u>
Boucalose	507	Mastectomia extendida	87%
Dahl-Viversen	378	Mastectomia extendida	66%

Urban	383	Mastectomia radical	72%
Watson	1149	Mastectomia radical	68%
Haegeneen	482	Mastectomia radical	77%
Hadley	135	mastectomia modificada	67%
Mc Whirter	1091	Mastectomia + XRT	62%
Kane	219	Mastectomia + XRT	66%
Kane	206	Mastectomia extendida	67%
Lacour	1002	Miscelaneas	72%
Caceres y Gamboa	651	Mastectomia radical	75%
		10 años	60.4%

Deseo agradecer principalmente a mi familia, a mi esposa y mis hijos por su paciencia y gran apoyo, asimismo a mis colegas médicos por su constante apoyo y amistad, con muchos de ellos he tenido el honor de publicar varios trabajos.

REFERENCIAS:

1. El Indice de Nottingham. Dr. J. Arias Stella. Acta Cancerologica. No. 2, 1997.
2. NIH Consensus Development Conference Statement: Treatment of early-stage breast cancer, June 18-21, 1990.
3. Holland R, Veling S, Mravunac M, and Hendriks, et al. Histologic multifocality of TIS, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer. 1985; 56, 979.
4. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al: Prognostic factors in the conservative management of early breast cancer. A 25 year follow-up at the Institut Curie. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1989; 17, 719.
5. Kurtz JM, Spitalier J, Brandone H, et al. Mammary recurrences in women younger than forty. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1988; 15, 271.
6. Mathews RH, McNeese M, Montague ED, Oswald NJ. Prognosis implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1988; 14, 659.
7. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1988;14, 3.
8. Solin LJ, Fowble B, Schultz DJ, Goodman RL. Age as a pronostic factor for patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1989; 16, 373.
9. Rose MA, Henderson IC, Gelman R, et al. Premenopausal breast cancer patients treated with conservative surgery, radiotherapy, and adjuvant chemotherapy have a low risk of local failure. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1989;17, 711.
10. Fleck R, McNeese, MD, Ellerbroek NA, et al. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular disease. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1989; 17, 829-833.

11. Robertson JM, Clarke DH, Pevzner MM, Matter RC. Breast conservation therapy: Severe breast fibrosis after radiation therapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer*. 1991;68, 502-508.
12. Varga J, Haustein UF, Creech RH, et al. Exaggerated radiation-induced fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Am Med Assoc*. 1991;265, 3292.
13. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer*. 1989; 63, 1630.
14. Mate TP, Carter D, Fisher DB, et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in Stage I and II breast carcinoma. *Cancer* . 1986; 58, 1995.
15. Schnitt SJ, Connolly JL, Recht A, et al. Influence of infiltrating lobular histology on local tumor control in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiotherapy. *Cancer* 1989; 64, 448.
16. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Eng J Med*. 1989;320, 822.
17. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected prognostic effect of nuclear grade on recurrence. *Cancer* 1989; 618-624.
18. Solin LJ, Recht A, Fourquet A, Kurtz J, Kuske RR, et al. Ten year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. *Cancer*. 1991; 58, 2337-44.
19. Swain SM. Lobular carcinoma in situ-incidence, presentation, guidelines to treatment. *Oncology* 1989; 3, 35-40.
20. Hutter RVP, Foote FW. Lobular carcinoma in situ. Long term follow-up. *Cancer*. 1969; 24, 1081.
21. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New Eng J Med* 1985; 312, 146.
22. Campana F, Fourquet A, Ashby MA, et al. Presentation of axillary lymphadenopathy without detectable breast primary (T0 N1b breast cancer): Experience at the Institute Curie. *Radioth Oncol*. 1989; 15, 321.
23. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, et al. Treatment of isolated axillary nodal metastases in patients with an occult primary consistent with breast. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1989; 17 (suppl I), 178.
24. White TT. Carcinoma of the breast in the pregnant and the nursing patients: A review of 1,375 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1955; 69, 1277.
25. White TT, White WC. Breast cancer and pregnancy: report of 49 cases followed 5 years. *Ann Surg*. 1956; 144, 384.
26. Wallack MK, Wolf JA, Bedwinek JM, Denes AE, et al. Gestational carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1990; 171, 347-352.
27. Barnavon Y, Wallack MK. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1990; 171, 347-352.
28. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg*. 1985; 120, 1221-24.
29. King RM, Welch JS, Martin JK, et al. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet*. 1985; 160, 228-32.

30. National Council on Radiation Protection and measurements. Medical radiation exposure of pregnant and potentially pregnant women. Washington , DC: NCRP Report No. 54, 1977.
31. Sweet DL, Kinzie J. Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reproduct Med.* 1976; 17, 241.
32. Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twiggs LB. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy: a case report. *J Am Med Assoc.* 1984; 252, 2607.
33. Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves and ultrasound : counseling the patient and nonpregnant patient about these risks. *Seminars in Oncology.* 1989; 16, 347.
34. Brent RL. The effects of ionizing radiation, microwaves, and ultrasound on the developing embryo: clinical interpretations and applications of the data. *Current Problems in Pediatrics.* 1984; 14(9), 1.
35. Crowe J, Gordon N, Antunez A, et al: Local-regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch Surg* 1991;126:429.
36. Donegan WL: Staging and primary treatment. In Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast.* Philadelphia: WB Saunders; 1988:336.
37. Kennedy MJ, Abeloff MD: Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 2395.
38. Schwaibold F, Fowble B, Solin L, et al: the results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21: 299.
39. Aberizk W, Silver B, Henderson C, et al: The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer.* 1986;58:1214.
40. Tennvall-Nittby L, Tengrup I, Landberg T: The total incidence of locoregional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage II. *Acta Oncol* 1993;32:641.
41. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al: Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1107.
42. Stefanik D, Goldberg R, Byrne P, et al: Local-regional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol,* 1985;3:660.
43. Goldhirsch A, Gelber RD, Price KN, et al: Effect of systemic adjuvant treatment on first sites of breast cancer relapse. *Lancet* 1994;343:377.
44. Marks LB, Halperin EC, Prosnitz LR, et al: Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. *Cancer and leukemia Group B. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:1021.
45. Overgaard M, Christensen JJ, Johansen H, et al: Evaluation of radiotherapy in high-risk breast cancer patients: Report from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG 82) Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1121.
46. Ragaz J, Jackson SM, Plenderleith IH, et al: Can adjuvant radiation therapy (XRT) improve the overall survival (OS) of breast cancer (BRCA) in the presence of adjuvant chemotherapy (CT)? 10 year analysis of the British Columbia randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1993;12:60. Abstract.

47. Cuzick J, Steward H, Rutqvist L, et al: Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994;12:447.
48. Kuske Robert R: Adjuvant chest Wall and nodal irradiation: Maximize Cure, Minimize Late Cardiac Toxicity. Editorial. *J Clin Oncol* 1998;16:2579.
49. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, et al: Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998;16:2625.
50. Recht A, Bartelink H, Fourquet A, et al: Postmastectomy radiotherapy: Questions for the Twenty-First Century. *J Clin Oncol* 1998;16:2886.