

1/31/92

**CARCINOMA MAMARIO ESTADO III. NO OPERABLE.
EVALUACION DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE.**

PROTOCOLO

AUTORES: Dra. Rosalba Prada Ardila.
Residente de Cirugia General.
Dra. Juana del Socorro Garcia M.
Residente de Oncologia Clinica.
Dra. Adriana C. Zableh Solano.
Residente de Radioterapia.

COAUTORES: Dr. Hernan Rodriguez Cortes.
Jefe Grupo Seno y Cirugia General
Dr. Hernan J. Esquerre Villanizar.
Oncologia Clinica.
Dr. Ramon Amaya Sanchez.
Radioterapia.

Santafe de Bogota, 1992.

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
1. INTRODUCCION.	4
1.1. Definición del problema.	24
1.2. Justificación.	26
1.3. Marco teórico.	27
1.4. Objetivos.	15
1.4.1. Objetivo general.	15
1.4.2. Objetivos específicos.	15
1.5. Hipòtesis.	16
2. DISEÑO DEL ESTUDIO.	17
2.1. Materiales y Métodos.	17
2.1.1. Material.	17
2.1.1.1. Criterios de Inclusión.	17
2.1.1.2. Criterios de Exclusión.	17
2.1.1.3. Criterios de suspensión del ensayo.	18
2.1.1.4. Aspectos Eticos.	18
2.1.2. Metodología.	19
2.2. Muestra.	21
2.2.1. Tamaño de Muestra.	21
2.2.2. Asignación.	23
2.3. Tipo de Estudio.	23
2.4. Lugar del Estudio.	24

	Página
3. METODOS.	25
3.1. Recolección de los Datos.	25
3.2. Definición de Variables.	25
3.2.1. Variables de Control.	25
3.2.2. Variables de Efecto.	27
3.3. Análisis de Datos.	29
4. CRONOGRAMA.	31
5. PRESUPUESTO.	32
5.1. Recursos Humanos.	32
5.2. Equipos y Materiales.	32
5.3. Otros.	33
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	34
7. BIBLIOGRAFIA.	38

8. APENDICES.

CONTENIDO:

8.1. Anexo 1: Clasificación TNM.	39
8.2. Anexo 2: Criterios de Inoperabilidad.	41
8.3. Anexo 3: Flujiograma del Protocolo.	42
8.4. Anexo 4: Formulario de Recolección de Datos.	43
8.5. Anexo 5: Estudios Paraclínicos de Ingreso.	44
8.6. Anexo 6: Esquemas de Quimioterapia.	45
8.7. Anexo 7: Esquema de Radioterapia.	46
8.8. Anexo 8: Mastectomía Radical Modificada.	49
8.9. Anexo 9: Estudios de Seguimiento.	52

1. INTRODUCCION.

1.1. DEFINICION DEL PROBLEMA.

Se define el cáncer mamario localmente avanzado como una neoplasia que se considera inoperable, pero sin metástasis a distancia. Se advierte una variación enorme en la literatura respecto a este grupo de pacientes; por tal motivo se requiere una definición clara para comparar los resultados de los diversos investigadores. En 1987 se publicó el sistema de clasificación actual de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (Anexo 1) (1). Difiere del sistema de 1983 (2) que fue utilizado en muchos de los estudios de enfermedad local avanzada, y las principales diferencias incluyen que, según la UICC, la enfermedad T3N0 corresponde al estado IIB, y que las metástasis a ganglios supraclaviculares e infraclaviculares corresponden al estado IV. Las modificaciones a la clasificación anterior guardan correlación con la supervivencia de este grupo de pacientes. Las mujeres con grandes tumores y sin compromiso ganglionar tienen una tasa de supervivencia quinquenal de 77 a 78% en tanto que en aquellas con ganglios positivos es de 48 a 58% (3).

Todavía hoy se diagnostica el carcinoma localmente avanzado, en la primera visita en una proporción sustancial de mujeres. Los datos de la Sección de Vigilancia, Epidemiología y Resultados

Finales (SEER) que incluyen los datos de 1977 a 1982, revelan una incidencia de 6.9% con enfermedad T3N1-2 y otra de 6.1% con enfermedad T4. Esta suma de 13%, en promedio, representa unos 26000 casos por año, en Estados Unidos.

En nuestro instituto tomando los datos de tres años, 1989 a 1991, se recibieron 1486 casos nuevos de carcinomas mamarios correspondiendo el 65% a estados III (965 pacientes), siendo esta patología la segunda en frecuencia después del carcinoma de cuello uterino. En 1990 se registraron 948 muertes por este tumor constituyéndose en la tercera causa de muerte por enfermedad maligna en la mujer, con una tasa de mortalidad de 5.7 por 100000.

El pronóstico de las pacientes con afectación ganglionar o enfermedad inoperable es poco satisfactorio con el solo tratamiento local, lo cual sugiere que en el momento del diagnóstico existen ya micrometástasis, y que por ello se necesita tratamiento sistémico para que se produzca una diferencia considerable en la sobrevida.

1.2. JUSTIFICACION.

El carcinoma de mama constituye la segunda causa de consulta por patologia maligna en nuestras mujeres y la tercera causa de muerte por cancer. El 65% de dichos tumores llegan como carcinomas localmente avanzados o estados III, no operables en el momento del diagnóstico. Esto tal vez, sea consecuencia de la consulta tardia ya que aunque existe la información sobre esta patologia, la población general no tiene acceso a ella por carecer de los recursos económicos necesarios.

Lo anterior conlleva que la mortalidad en este estado de la enfermedad sea alta con los tratamientos convencionales, con una tasa de recaídas locales muy importante, que obliga a buscar con afán una terapéutica más agresiva que mejore las expectativas de vida de estas pacientes que, en el momento de padecer la enfermedad, se encuentran en una etapa económicamente productiva y siendo aún, el mayor apoyo psicoafectivo para su hogar.

Es indudable que cualquier mejoría en sus posibilidades de sobrevivir y elevación de la calidad de la misma tendrá un impacto socioafectivo y económico muy importante sobre su núcleo familiar y social.

1.3. MARCO TEORICO.

Sobre la base de que el pronóstico de las pacientes con carcinoma mamario estado III, con los protocolos convencionales locoregionales, es poco satisfactorio, se ha prestado cada vez mayor atención al tratamiento de la enfermedad localmente avanzada, como enfermedad sistémica. Los trabajos de tratamiento con Haagensen y Stout fueron los encargados de identificar las características pronósticas desfavorables del carcinoma mamario que lo volvían inoperable(4,5). Dichas características fueron congruentes con aquellas que clasifican a una mujer como poseedora de un tumor T4. Tales pacientes, tratadas con mastectomía radical tenían una tasa de cura quinquenal de 0% y una incidencia de recidiva local del 30%. (4,5). En 1941, Donegan publicó una tasa de recidiva local de 50% en mujeres con enfermedad inoperable, tratadas solo con cirugía, con una sobrevida a cinco años de 22%(6). Arnold y Fracchia señalan una tasa de sobrevida un poco mayor con cirugía que varía de 40 a 82%(7,8). Es posible que algunas de estas pacientes pertenecieran a un grupo de mejor pronóstico; también muchas de ellas tuvieron enfermedad T3, en tanto que las pacientes de Haagensen y Donegan tenían enfermedad T4. Arnold y Lesnick (7) comentaron que la tasa de sobrevida a 5 años en enfermedad T3N0 fue de 77% y la de enfermedad T4, de 65%. La tasa de recidiva local en sus 50 pacientes tratadas con mastectomía fue de 27%. Las pacientes con

sobrevida larga tenían enfermedad T3NO en el momento de la cirugía; y la tasa de recaída local en pacientes con compromiso ganglionar postquirúrgico fue de 25% (8). Fue precisamente este tipo de resultados con la cirugía lo que hizo a los cirujanos comenzar a tratar con radioterapia primaria a aquellas pacientes con grandes tumores o con criterios de inoperabilidad. Baclesse publicó resultados de tratamiento con rayos X de 200 KV (9). Su tasa de sobrevida a 5 años fue de 13.5%.

Es difícil hacer comparaciones entre series de pacientes tratadas con radioterapia a causa de los diferentes criterios de inclusión en el estudio, técnicas, equipo, procedimiento y dosis distintas. Sin embargo, se ha señalado que el índice de recaída local es mayor que el de la cirugía, y va de 22 a 87% (10,11), con una cifra promedio del 50% (12). Muchos radioterapeutas señalan que una dosis mayor de radiación disminuye la tasa de recidiva local en la enfermedad avanzada (10,13,14,15). Sin embargo Bedwinek no detecta diferencia alguna en la tasa de fracaso local, incluso cuando se aumento la dosis hasta 7000 cGy (16). Spanos con dosis de 8000 cGy observa, en cambio, una incidencia cada vez mayor de fibrosis y necrosis (17).

Varios investigadores han revisado las piezas de mastectomía después de radioterapia para valorar la eficacia del tratamiento. Zucali y colaboradores evaluaron los hallazgos histológicos después de radioterapia y mastectomía de 131 pacientes. Muchas

mujeres tuvieron respuesta clínica completa a la radioterapia, y se les consideró como un grupo de buen pronóstico; sin embargo, solo el 25% de ellas no tuvieron tumor en la mastectomía. Las pacientes con lesión T3 tuvieron enfermedad residual en un 25% en tanto que aquellas con tumores T4 tuvieron menor enfermedad residual, situación que se atribuyó al gran tamaño que usualmente tienen las neoplasias T3. De todas, 32% no mostraron compromiso ganglionar axilar en la disección (18).

En series de menor tamaño que exploraron senos irradiados, se halló tumor residual en 62 a 100% (19), lo que indica que las grandes masas tumorales no se tratan adecuadamente con solo irradiación.

La radioterapia preoperatoria seguida de cirugía genera índices de control local de 11 a 45%; y la aparición de recaída a distancia en este grupo es de 65 a 89%. La cirugía seguida de radioterapia permite un control local de 70 a 86% de los tumores, con índices de sobrevida a 5 años de 30 a 45% (12). En consecuencia, hay mayores probabilidades de lograr control local con combinaciones de cirugía y radioterapia.

Villamizar y col, en una revisión hecha sobre 133 pacientes tratadas durante tres años con radioterapia preoperatoria, mastectomía radical o radical modificada y en algunos casos radioterapia posoperatoria, encuentra una sobrevida a cinco años del 38% (49% para estado IIIA y 30% para IIIB) y libre de enfermedad de 31% (40% para el estado IIIA y 23% para el IIIB); presen-

tandose recaida local en 21% (10% en el estado IIIA y 25% en el IIIB) y metastásica en 72%(61% en IIIA y 80% en IIIB). Se concluyó que es evidente la necesidad de terapia sistémica adyuvante para mejorar estos resultados(20).

En resumen, el tratamiento local logra por estos métodos dominio local bastante satisfactorio, pero no modifica las tasas de sobrevida total y libre de recaida. Para los tumores inoperables puede aplicarse inicialmente radiación y después cirugía, para el mejor control local. No obstante, se concluyó que esta categoría de pacientes se beneficiaban de la quimioterapia sistémica y esta modalidad debió incorporarse en el manejo terapéutico como se expone a continuación.

Caceres y colaboradores presentan los datos de su estudio con asignación aleatoria de mujeres con estados III. Los grupos se distribuyeron de modo que el primero recibió radioterapia (n=34), el segundo radioterapia y cirugía (n=27), y el tercero radioterapia y CMF (n=26). La mediana de sobrevida se prolongó en el grupo de radioterapia y quimioterapia con esquema CMF (24,6 meses) comparado con radioterapia y radioterapia y cirugía (19,9 y 17,8 meses respectivamente). El control local fue mejor en el primero y segundo grupos (21).

Derman realizó un estudio prospectivo aleatorio en pacientes con estados III (clasificación de 1983), excluyendo enfermedad inflamatoria (22). Las mujeres recibieron radioterapia si la lesión no era operable y se les practicó cirugía seguida de radioterapia

si era operable, en comparación con tratamiento local combinado con quimioterapia neoadyuvante, con dos esquemas de dosis distintas de CMF. El grupo comprendió 231 pacientes de las cuales 198 fueron evaluables, y de estas se excluyeron 22 porque nunca lograron control local de su enfermedad. La sobrevida sin enfermedad en premenopáusicas que recibieron radioterapia sola, fue de 27 meses; las que recibieron esquema CMF1 fué de 53 meses; y esquema CMF2 (mayor dosis), de 56 meses. Así, las pacientes con tratamiento sistémico tuvieron un mayor beneficio. Sin embargo no hubo diferencia significativa en la sobrevida total que fue de 49, 61 y 63 meses respectivamente. Para las posmenopáusicas la sobrevida sin enfermedad fué de 30 meses y la sobrevida total de 56 meses sin diferencias en los distintos grupos de tratamiento. De Lena señala los datos de un estudio aleatorio con una combinación de modalidades (23). Trató con AV (Adriamicina y Vincristina) durante 4 ciclos, a 110 mujeres con enfermedad localmente avanzada, y entre quienes mejoraron se aplicó radioterapia. Una vez completada esta última, si no había signos de enfermedad, se dividieron en dos grupos: uno que recibió seis o más ciclos de quimioterapia, otro que se observó. El índice de respuesta objetiva a la quimioterapia de inducción fue de 70%, con 15,5% de respuesta completa y 54,5% parcial. La mediana de sobrevida sin enfermedad fué de 19 meses para quienes recibieron quimioterapia de sosten y 11 meses para quienes se observaron ($p=0.02$). El índice de sobrevida trienal fue de 52% para todas

las pacientes, notablemente mejor si se compara con los tratamientos locales. Zucali había señalado una sobrevida trienal de 40.7% con radioterapia sola ($p=0.02$) (18). Las conclusiones del estudio fueron que la adición de la quimioterapia alargó la sobrevida.

Jacquillat y colaboradores presentaron los resultados de la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia y hormonoterapia para seguir con quimioterapia de sostén durante 19,5 meses en 98 pacientes con estados IIIA y IIIB (24). En 23% de las mujeres se observó remisión clínica completa. La tasa de recidiva local fué de 13%, con índice de sobrevida quinquenal sin enfermedad de 55% y total de 65%.

Campbell y colaboradores (25) hicieron un estudio prospectivo con quimioterapia neoadyuvante a cirugía en 37 pacientes con enfermedad localmente avanzada. Hubo un índice de respuesta de 61%, con remisión completa en 19% de los casos. La tasa de sobrevida anual en mujeres con enfermedad N0-2 fue de 93% en comparación con 50% de las pacientes N3 (clasificación 1983), lo cual sugiere la necesidad de un tratamiento más agresivo en estas últimas.

Hobar y colaboradores trataron 40 mujeres con cáncer mamario estado III con quimioterapia de inducción, seguida de mastectomía en 28 pacientes, y en algunas radioterapia posoperatoria (26). En las pacientes con cirugía se encontró una tasa de respuesta de 75% a la terapia inicial; y se halló que 18% no tenían tumor residual en el seno, y 11% tampoco lo tenían en glándula mamaria

y axila. La tasa de sobrevida a 5 años para las 34 mujeres que terminaron la quimioterapia de inducción fue de 46%; y el control local de 92% en estado IIIA y de 88% en estado IIIB.

Piccart trató 59 enfermas con radioterapia concomitante con quimioterapia y hormonoterapia preoperatoria(27). La terapia posoperatoria comprendió cinco ciclos de quimioterapia. La tasa de reacción objetiva clínica fue de 68%. Todas las lesiones se hicieron operables y en patología el 10% no tuvieron tumor en la pieza quirúrgica. Se presentó recidiva en 68% de los casos, con fracaso locoregional en 20%. La mediana de sobrevida fue de 4 años. Se concluyó que la combinación simultánea de radioterapia y quimioterapia preoperatoria era factible aunque con mayor toxicidad, dependiente de la dosis, y la quimioterapia debía practicarse antes de la irradiación.

En conclusión, tres a seis ciclos de quimioterapia de inducción generan una tasa de respuesta objetiva alta; y permiten que las medidas locoregionales logren un mejor control del tumor. Sin embargo, apenas si se modifica la sobrevida total.

La recomendación actual para mujeres con carcinoma mamario localmente avanzado, inoperable, es aplicar tratamiento sistémico inicial a dosis máximas, en un intento de erradicación de micrometástasis antes de cualquier tratamiento local. Se necesita radioterapia y cirugía a nivel local para disminuir la tasa de recidiva, pero el empleo de cualquiera de los dos tratamientos por separado no influirá en la sobrevida. Salvo contadas excep-

dichas pacientes deben recibir quimioterapia intensiva posoperatoria.

4.1.1. GENERAL

El presente protocolo de tratamiento está dirigido a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que han sido sometidas a cirugía radical y que no han recibido quimioterapia preoperatoria. El objetivo principal es evaluar la eficacia y la toxicidad de un régimen de quimioterapia intensiva posoperatoria en estas pacientes. El protocolo incluye un seguimiento clínico y radiológico riguroso para detectar cualquier efecto adverso y evaluar la respuesta tumoral.

4.1.2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es determinar la eficacia y la toxicidad de un régimen de quimioterapia intensiva posoperatoria en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que han sido sometidas a cirugía radical y que no han recibido quimioterapia preoperatoria. Los objetivos secundarios incluyen evaluar la calidad de vida de las pacientes y la adherencia al tratamiento.

El estudio se realizará en un hospital de tercer nivel, con personal médico y de enfermería altamente capacitado. Las pacientes serán reclutadas a través de los servicios de oncología y cirugía de mama. El protocolo será aprobado por el Comité de Ética de Investigación del hospital.

Las pacientes que participen en este estudio recibirán un tratamiento de quimioterapia intensiva posoperatoria que incluye fluorouracilo, epirrubina y ciclofosfárido. El tratamiento se administrará en ciclos de tres semanas. Durante el estudio, se realizará un seguimiento clínico y radiológico riguroso para detectar cualquier efecto adverso y evaluar la respuesta tumoral. Se evaluará la calidad de vida de las pacientes y la adherencia al tratamiento.

1.4. OBJETIVOS.

1.4.1. GENERAL.

Evaluar y comparar las terapias neoadyuvantes, quimioterapia y radioterapia, solas o en combinación, en términos de la operabilidad y, a largo plazo, la sobrevida total y libre de enfermedad, en pacientes con carcinoma mamario estado III, que se diagnostiquen y traten en el Instituto Nacional de Cancerología a partir de Enero de 1990.

1.4.2. ESPECIFICOS.

1. Evaluar la respuesta inicial en cuanto a operabilidad y tumor residual, a las terapias neoadyuvantes, quimioterapia y radioterapia, en las pacientes con carcinoma de mama estado III no operable, en el INC.
2. Determinar el tiempo libre de enfermedad y sobrevida total para cada una de la terapias aplicadas, quimioterapia o radioterapia neoadyuvantes, en pacientes con carcinoma mamario estado III en el INC.
3. Comparar las sobrevidas totales y libres de enfermedad de los dos esquemas de tratamiento aplicados en carcinoma mamario estado III.
4. Elegir un esquema de manejo multidisciplinario para las pacientes con carcinoma de mama estado III en el INC.

1.5. HIPOTESIS. ^{ESTADÍSTICA}

Las terapias neoadyuvantes, quimioterapia y radioterapia solas o en combinación, proporcionan un alto índice en mejoría de la operabilidad de los carcinomas mamarios en estado III no operables; disminuyendo a largo plazo el índice de las recaídas locales, pero siendo mejor la quimioterapia neoadyuvante en el control sistémico, al obtener una mejoría significativa de la sobrevida total y libre de enfermedad.

1.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluirán en el estudio los pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma mamario en estado III no operables, con diagnóstico confirmado por el patólogo.

Se incluirán en el estudio los pacientes con diagnóstico III no operables que no hayan recibido tratamiento sistémico o local previo.

Se incluirán en el estudio los pacientes con diagnóstico III no operables que no hayan recibido tratamiento sistémico o local previo.

Se incluirán en el estudio los pacientes con diagnóstico III no operables que no hayan recibido tratamiento sistémico o local previo.

Se incluirán en el estudio los pacientes con diagnóstico III no operables que no hayan recibido tratamiento sistémico o local previo.

Se incluirán en el estudio los pacientes con diagnóstico III no operables que no hayan recibido tratamiento sistémico o local previo.

1.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluirán del estudio los pacientes con diagnóstico III no operables que no hayan recibido tratamiento sistémico o local previo.

Se excluirán del estudio los pacientes con diagnóstico III no operables que no hayan recibido tratamiento sistémico o local previo.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO.

2.1. MATERIAL Y METODOS. OPERACION DEL ENSAJO.

2.1.1. MATERIAL.

Estarán en el estudio todas las pacientes que ingresen a la consulta del grupo de seno del INC a partir de Enero de 1990, que se clasifiquen como estado clínico III A o B (anexo 1) y se consideren no operables (anexo 2) en el momento de la primera evaluación.

2.1.1.1. CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Tener diagnóstico histológico de CARCINOMA MAMARIO confirmado en el servicio de patología del INC.
2. Estar clasificado como Carcinoma mamario estado III A o B según el sistema TNM y ser inoperables.
3. No haber sido manipulada previamente y no haber recibido ningún tipo de terapia.
4. Aceptar de antemano, previo conocimiento, los procedimientos a realizarse incluyendo esquemas de quimioterapia y radioterapia y la práctica de una mastectomía radical modificada.
5. Poseer características geográficas, económicas y culturales que aseguren la asistencia a todos los tratamientos y controles posteriores.

2.1.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Incumplimiento de cualquiera de los criterios de inclusion.
2. Condiciones médicas que impidan ser sometidas a cualquiera de

los tratamientos programados, como vejez extrema o enfermedades intercurrentes.

2.1.1.3. CRITERIOS DE SUSPENSION DEL ENSAYO.

1. Incumplimiento con las citas programadas para tratamientos y controles.
2. Desviación de los parámetros del protocolo, por razones médicas o personales.
3. Abandono del tratamiento en cualquiera de sus pasos.

2.1.1.4. ASPECTOS ETICOS.

El ingreso al protocolo deberá contar con la aprobación de cada paciente, quien debe conocer de antemano todos los aspectos relacionados con el estudio, como objetivos del mismo, posibilidades terapéuticas, riesgos de cada tratamiento e importancia del cumplimiento del mismo. Solo cuando la paciente dé su consentimiento, esta podrá ser asignada al azar a uno de los dos brazos del protocolo.

2.1.2. METODOLOGIA.

La metodología se desarrollará según el flujoograma del anexo 3. Cada paciente ingresará al servicio de seno donde se practicará una evaluación inicial y biopsia para confirmación histológica, se clasificará clínicamente según el sistema TNM (anexo 1) como estado III A o B , y como caso inoperable según los criterios de inoperabilidad (anexo 2). Una vez acepte ser incluida en el protocolo se toman los datos requeridos en el formulario de recolección de datos (anexo 4) y se solicitarán todos los estudios paraclínicos de ingreso (anexo 5). Una vez asignada al azar se remitirá a la consulta correspondiente de quimioterapia o radioterapia para iniciar su tratamiento según el brazo que le corresponda (anexos 6 y 7).

Una vez cumplido este primer tratamiento la paciente vuelve a la consulta de seno donde se reevaluará si es operable o no. De serlo se realizará una Mastectomía Radical Modificada (anexo 8) y posterior a ella continuará con quimioterapia hasta completar 6 ciclos más de CMF.

Si en la primera reevaluación no es operable se cambiará la paciente al brazo alterno de tratamiento neoadyuvante, es decir quienes recibieron quimioterapia se llevarán a radioterapia y viceversa para, al final de este segundo tratamiento ser nuevamente reevaluadas y decidir si son operables o no. De serlo se practicará la cirugía y se terminará el manejo con 6 ciclos de

2.2. MUESTRA.

2.2.1. TAMAÑO DE MUESTRA.

La estimación del tamaño de muestra se hace sobre cierto tipo de supuestos y tomando en cuenta lo que se pretende encontrar en el estudio. Esto último, es importante a la hora de escoger la fórmula adecuada para el cálculo de tamaño de muestra; la fórmula a utilizar es:

$$N_c = \frac{\{ Z_\alpha * (\sqrt{2P*Q}) + Z_\beta * (P_c*Q_c + P_t*Q_t)^2}{\tau A^2}$$

N_c = Tamaño de muestra requerido para un grupo o brazo del estudio (Quimioterapia o Radioterapia).

P_c = Tasa de éxito del tratamiento en un grupo de control.

$Q_c = 1 - P_c$

P_t = Tasa de éxito del tratamiento en uno de los brazos.

$Q_t = 1 - P_t$

$\tau A^2 = (P_c - P_t)^2$

$Z_\alpha = 1.96$

$Z_\beta = 1.64$

$A = P_c - P_t$

$Q_c = 1 - P_c$

Z α = Punto de la abscisa en la curva normal estandarizada "Z" a la derecha del cual se halla el valor α (Valor "p" o Error tipo I)

Z β = Punto de la abscisa en la curva normal estandarizada "Z" a la derecha del cual se halla el valor β (Error tipo II).

Donde P_c y P_t son las probabilidades de éxito en cada grupo.

Donde $P_c + P_t = 1$

$$P = \frac{P_c + P_t}{2}$$

Esta formula se utiliza cuando se cumple lo siguiente:

Q = 1 - P α = P β = Probabilidad de éxito de un grupo de tratamiento.

Esta formula se utiliza cuando se cumple lo siguiente:

- Quando el resultado solo ofrece dos posibilidades: éxito o fracaso.
- Quando hay más de 15 pacientes en cada grupo.
- Quando las posibilidades de éxito de ambos tratamientos estan entre 0.2 y 0.8.

No se calculó un solo tamaño de muestra sino que, suponiendo varias tasas de éxito para ambos brazos, dejando constantes el error tipo I y tipo II permitidos, se calcularon.

$$\alpha = 0.05 \Rightarrow Z\alpha = 1.96$$

$$\beta = 0.20 \Rightarrow Z\beta = 1.28$$

P $_c$ = 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9

Pt= 0.6, 0.7, 0.8 - para el carcinoma de mama. Frecuencia.

Los tamaños de muestra calculados fueron:

2.2.1. CUÁNDO DEL ESTUDIO.

QPt \ Pc para 0.4 y de 0.5, realizada en el Instituto Nacional de Cancerología, en el cual se han realizado todos los estudios secundarios.

0.6	129	518
0.7	56	124
0.8	29	51

Es de anotar que el tamaño de muestra calculado es solo el de uno de los brazos. El tamaño total es el doble del que allí aparece.

2.2.2. ASIGNACION.

Una vez la paciente se clasifique como carcinoma mamario estado III A o B y acepte ser incluida en el protocolo cumpliendo los criterios de inclusión se procederá a aleatorizarla asignándole al azar a uno de los dos brazos del estudio basándose en una lista de números aleatorios elaborada y manejada por un grupo ajeno a la consulta como es la Sección de Estudios epidemiológicos, a la cual se consultará para cada paciente en orden de llegada, el tratamiento a asignar.

2.3. TIPO DE ESTUDIO.

Se realizará un ensayo clínico controlado aleatorizado en fase III en el cual se administraran al azar dos posibles tipos de

3. METODOS. El estudio se realizará en el Hospital General de México, D.F., en el consultorio de ginecología y obstetricia.

3.1. RECOLECCION DE DATOS.

Se realizará en los formularios diseñados para ello (anexo 4) de los cuales se obtendrá la información a analizar en el análisis estadístico. La recolección de los datos la harán los residentes a cargo del protocolo quienes conocen los propósitos del mismo y diseñaron el formulario. Los datos se obtienen de un formulario similar elaborado en la consulta de seno y cuyo diligenciamiento está precedido de entrenamiento a los residentes de la consulta y a cargo de los miembros especialistas de la misma.

3.2. DEFINICION DE VARIABLES.

3.2.1. VARIABLES DE CONTROL.

Pretenden evaluar si los dos brazos del estudio son comparables .

1. **EDAD:** Se tomará en años cumplidos según la fecha de nacimiento anotada en la hoja de registro de la historia clínica.

Medición: AÑOS.

Escalas: RAZON.

2. **ESTADO HORMONAL:** Se refiere a la calidad de **PREMENOPAUSICA** o **POSTMENOPAUSICA** de la paciente.

PREMENOPAUSICA: Aquella paciente que presenta aún ciclos menstruales y hasta un año después de la suspensión de los mismos o hasta que se practique ooforectomía.

POSTMENOPAUSICA: Aquellas pacientes que hayan suspendido sus ciclos menstruales por un periodo igual o mayor a un año o inmediatamente hayan sido ooforectomizadas.

Medición: PREMENOPAUSICA, POSTMENOPAUSICA.

Escala: NOMINAL.

3. MENARCA: Se tomará como la edad en años cumplidos a la cual se presentó el primer ciclo menstrual.

Medición: AÑOS.

Escala: RAZON.

4. ANTECEDENTE FAMILIAR: Se anotará como la presencia o ausencia de familiares consanguíneos, en cualquier grado, que hayan sido afectados de carcinoma mamario.

Medición: SI, NO.

Escala: NOMINAL.

5. PARIDAD: Se anotará como el número total de gestaciones independiente del resultado final del mismo (parto, aborto, mortinato, etc).

Medición: NUMERO DE EMBARAZOS.

Escala: RAZON.

6. TAMAÑO DEL TUMOR: Tomado en centímetros del diámetro mayor de la masa medida en la primera evaluación antes de realizar cualquier intervención sobre la misma, como punciones o biopsias.

Medición: CENTIMETROS.

Escala: RAZON.

7. ESTADO GANGLIONAR: Se registrará el estado de los ganglios en

la primera evaluación según el parámetro N del TNM.

Medición: N0, N1, N2.

Escala: ORDINAL.

8. ESTADO CLINICO: Se tomará la clasificación hecha en la primera evaluación según el sistema TNM.

Medición: IIIA, IIIB.

Escala: ORDINAL.

9. TIPO HISTOLOGICO: Se considerará el tipo histológico único o predominante encontrado en la muestra de patología de la biopsia inicial.

Medición: DUCTAL, LOBULILLAR, MEDULAR, INDIFERENCIADO.

Escala: NOMINAL.

3.2.2. VARIABLES DE EFECTO.

Servirán para medir los resultados del tratamiento.

1. TAMAÑO DE LA MASA POSOPERATORIA: Medida en centímetros, del diámetro mayor de la masa residual de tumor, en la pieza quirúrgica de la mastectomía.

Medición: CENTIMETROS.

Escala: RAZON.

2. GANGLIOS COMPROMETIDOS: Se anotarán como porcentaje de ganglios positivos del total de ganglios disecados, en el vaciamiento de la mastectomía.

Medición: PORCENTAJE.

Escala: RAZON.

3. TUMOR RESIDUAL: Se define como la presencia o ausencia de

tumor en la revisión histológica del tejido mamario de la pieza quirúrgica.

Medición: SI, NO.

Escala: NOMINAL.

4. FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: Fecha en la cual se registró el inicio del primer tratamiento (primer ciclo de quimioterapia o inicio de la radioterapia).

5. FECHA DE FINAL DE TRATAMIENTO: Fecha en la cual recibió la última dosis de quimioterapia o de radioterapia.

6. FECHA DE PRIMERA RECAIDA: Fecha en la cual se demostró por métodos paraclínicos: histológico o imagenológico la primera recaída tumoral, locoregional o metastásica.

7. FECHA DE MUERTE: Fecha exacta en la cual la paciente falleció tomada del registro en la historia clínica o de información de la familia; y la causa de la misma.

8. FECHA DE ULTIMO CONTROL: Fecha de la última consulta de control de la paciente en la cual se encontró sin enfermedad.

Medición: DIAS, MESES, AÑOS.

Escala: RAZON.

3.3. ANALISIS DE DATOS.

Una vez hecha la entrada de los datos a una base electrónica de datos, se procederá a realizar limpieza de los mismos, observando si hubo incongruencias o errores durante la entrada de ellos. A continuación se realiza el análisis de datos.

1. Cada variable se analizará por separado inicialmente, tabulando y resumiendo los datos para cada variable por grupo. A las escalas tipo RAZON se les calcularán medidas de tendencia central (promedio, moda, mediana) y variabilidad (rango y desviación estandar). A las variables NOMINALES se les tabulará y se analizarán solo por proporciones. A las variables ORDINALES, además del análisis proporcional se les calculará percentiles y mediana.

2. Los grupos de estudio se comparan según cada variable.

Para las variables cualitativas se usaran pruebas de significancia como el chi cuadrado (X^2); a las variables cuantitativas continuas se les examinará mediante la prueba "t" de Student; y a las variables cuantitativas discretas se examinarán por pruebas de significancia para medianas como la de rangos de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Este paso con el objeto de observar si ambos brazos del estudio son comparables con respecto a estas variables.

3. La eficacia de cada tratamiento se evaluará mediante la elaboración de curvas de sobrevida, para lo cual se utilizarán los métodos de Kaplan y Meyer y Actuarial. Se evaluarán las diferencias entre las curvas de sobrevida por tratamiento mediante los test de Wilcoxon y de Mantel.

4. Los datos se ingresarán en una base electrónica de datos,

elaborada en DBASE III plus y se harán las estimaciones usando los paquetes estadísticos SPSS-PC versión 4.0 y EGRET 2.0.

5. Se evaluarán los efectos secundarios de los tratamientos.

6. Se evaluarán los efectos secundarios de los tratamientos.

4. CRONOGRAMA:

Planteamiento del problema: Dos meses.

Revisión de la literatura: Dos meses.

Planificación del estudio: Un mes.

Recolección de la información: Dos años.

Análisis e interpretación: Un mes.

Elaboración de informe parcial: Un mes.

Seguimiento de los pacientes: Cinco años.

Recolección final de la información: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

Elaboración de informe final: Dos meses.

5. PRESUPUESTO. El presupuesto para el funcionamiento del Laboratorio Clínico y de Diagnóstico, se divide en el siguiente detalle:

5.1. RECURSOS HUMANOS.

5.1.1. PERSONAL MEDICO Y PARAMEDICO.

5.1.1.1. Grupo de Seno y Cirugia General.

5.1.1.2. Servicio de Radioterapia. Incluye los servicios de diagnóstico y de tratamiento.

5.1.1.3. Grupo de Apoyo Oncológico de Seno.

5.1.1.4. Servicio de Patologia.

5.1.1.5. Sección de Imágenes Diagnósticas.

5.1.1.6. Servicio de Salas de Cirugia.

5.1.1.7. Grupos de Cardiologia, Neumologia y Nefrologia.

5.1.1.8. Servicio de Rehabilitación y Terapia Respiratoria.

5.1.1.9. Grupo de Psiquiatria y Psicologia.

5.1.1.10. Sección de Laboratorio Clínico.

5.1.1.11. Servicio de Nutrición y Dietética.

5.1.2. OTRO PERSONAL.

5.1.2.1. Trabajadoras Sociales.

5.1.2.2. Secretarias.

5.1.2.3. Sección de Estudios Epidemiológicos.

5.1.2.4. Sección de Sistemas.

5.2. EQUIPOS Y MATERIALES.

5.2.1. EQUIPOS MEDICOS Y PARAMEDICOS.

Elementos de consultorio, equipos y elementos de patologia, elementos y equipos quirúrgicos y anestésicos, equipos y elemen-

tos de radiología, equipos y elementos de laboratorio clínico y de biología, equipos de radioterapia, drogas y elementos de quimioterapia.

5.2.2. OTROS ELEMENTOS.

Horas de computador, papelería de historias clínicas y de computador.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Hermanek P, Sobin LH (eds): TNM Classification of malignant tumors: UICC International Union against Cancer, ed 4. Berlin, Springer-Verlag, 1987; pp 93-99.
2. Beahrs OH, Myers MH (eds): Manual for staging of cancer, ed 2. Philadelphia, JB Lippincott, 1983; pp 127-135.
3. Sondik EJ, Young JL, Horn JW, et al: CDCPC 1985 Annual cancer statistics review. NIH publication N9 86-2789. Bethesda, US Department of Health and Human Services, 1986.
4. Haagensen CD, Stout AP: Carcinoma of the breast II: criteria of operability. Ann Surg 1943; 118: 859-870 and 1032- 1051.
5. Haagensen CD: Diseases of the breast, ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 808- 814, 858.
6. Donegan WL: Cancer of the breast, ed 2. Philadelphia, WB Saunders, 1979, p 263.
7. Arnold DJ, Lesnick GJ: Survival following mastectomy for stage III breast cancer. Am J Surg 1979; 137: 362-66.
8. Fracchia AA, Evans JF, Eisenberg BL: Stage III carcinoma of the breast: a detailed analysis. Ann Surg 1980; 19: 705- 710.
9. Baclesse F: Five years results in 431 breast cancer treated for roentgen rays. Ann Surg 1965; 161: 103-104.
10. Treurniet-Donker AD, Hop WCJ, Hold-Sijtsema SD: Radiation treatment of stage III mammary carcinoma: A review of 129 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 1477-1482.

11. Atkins HL, Horrigan WD: Treatment of locally advanced carcinoma of the breast with roentgen therapy and simple mastectomy. *Cancer* 1961; 85: 860-864.
12. Sorace RA, Lippman ME: Locally advanced breast cancer. In: Lippman ME, Lichter A, Danforth DN (eds): *Diagnosis and treatment of breast cancer*. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 272-295.
13. Bruckman JE, Harris JR, Levine MB, et al: Results of treating stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Cancer* 1979; 43: 985-993.
14. Langlands AD, Kerr GR, Shaw S: The management of locally advanced breast cancer by X-ray therapy. *Clin Oncol* 1976; 2: 365-371.
15. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, et al: Primary radiation therapy by locally advanced breast cancer. *Cancer* 1987; 60: 1219-1225.
16. Bedwinek J, Rao DV, Perez C, et al: Stage III and localized stage IV breast cancer: irradiation alone versus irradiation plus surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 31-36.
17. Spanos WJ, Montague ED, Fletcher GH: Late complications of radiation only for advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1473-1476.
18. Zucaly R, Oslenghi c, Kenda R, et al: Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 1976; 37: 1422-1431.
19. Lenz M: Tumor dosage and results in roentgen therapy of can-

- cer of the breast. *Am J Roentgenol Radiat Ther* 1946; 56: 67-74.
20. Villamizar JE, Gutierrez R, Rodriguez H, et al: Respuesta a los tratamientos en estados localmente avanzados de carcinoma de mama(tesis). Bogotá: INC. 1981, 135 p.
21. Caceres B, Zaharia M, Ligan M, et al: Combined therapy of stage III adenocarcinoma of the breast. *Proc Am Acad Cancer Res* 1980; 798: 199.
22. Derman DP, Browde S, Kessel IL, et al: Adjuvant chemotherapy for stage III breast cancer: A randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 257-261.
23. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al: Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1: 53-59.
24. Jacquillat CL, Baillet F, Weil M, et al: Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). *Cancer* 1988; 61: 1977-1982.
25. Campbell IR, Green JA, Errington RD, et al: Sequential chemotherapy, surgery and radiotherapy in locally advanced breast cancer. *Clin Radiol* 1988; 39: 442-445.
26. Hobar PC, Jones RC, Schouten J, et al: Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. *Arch surg* 1988; 123: 951-955.
27. Piccart MJ, De Valeriola D, Paridaens R, et al: Six years

results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. Cancer 1988; 61: 2501-2506.

The present study was a phase II trial of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. The study was conducted at the University of California, San Francisco, and the University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center. The study was a randomized, controlled trial comparing a multimodality treatment strategy (surgery, radiation therapy, and chemotherapy) with a standard treatment strategy (surgery and radiation therapy). The study was conducted between 1980 and 1985. The study was a phase II trial, and the results are presented here.

The study was conducted at the University of California, San Francisco, and the University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center. The study was a randomized, controlled trial comparing a multimodality treatment strategy (surgery, radiation therapy, and chemotherapy) with a standard treatment strategy (surgery and radiation therapy). The study was conducted between 1980 and 1985. The study was a phase II trial, and the results are presented here.

The study was a phase II trial, and the results are presented here. The study was a randomized, controlled trial comparing a multimodality treatment strategy (surgery, radiation therapy, and chemotherapy) with a standard treatment strategy (surgery and radiation therapy). The study was conducted between 1980 and 1985. The study was a phase II trial, and the results are presented here.

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Harris JR, Hellman S, Canellos B: Cancer de mama. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancers: principios y práctica de la oncología, 3ª ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989.
2. Monyak D, Levitt S: Breast: locally advanced (T3 and T4) and recurrent tumors. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1982.
3. Swain SM: Selección del tratamiento para el cancer mamario en etapa III. Clin Quir NA 1990; 5: 1069-1088.
4. Swain SM, Lppman ME: Locally advanced breast cancer. In: Bland KI, Copeland III EH, eds: The breast: comprehensive management of benign and malignant disease. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
5. Tejerina F, Tejerina A, eds: Tratamiento del cancer de mama. Barcelona: Ed Salvat, 1986.

**8.1. ANEXO 1. CLASIFICACION T.N.M. UNION INTERNACIONAL CONTRA EL
CANCER.**

T. TUMOR PRIMARIO.

Tx. El tumor primario no puede ser evaluado.

T0. Sin evidencia de tumor primario.

T1. Tumor de 2 cm. o menos en su diámetro mayor.

T1a. Tumor de 0.5 cm o menos en su diámetro mayor.

T1b. Tumor de más de 0.5 cm pero menos de 1 cm.

T1c. Tumor de más de 1cm pero menos de 2 cm.

T2. Tumor de más de 2 cm, pero menos de 5 cm.

T3. Tumor de más de 5 cm en su diámetro mayor.

T4. Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (incluyendo arcos costales, músculos intercostales y serrato anterior) y piel.

T4a. Extensión a la pared torácica.

T4b. Edema o ulceración de la piel de la mama, nódulos satélites confinados a la mama.

T4c. Características a y b juntas.

T4d. Carcinoma inflamatorio.

N. GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES. ~~ABILIDAD.~~

- Nx. Los gánglios linfáticos no son evaluables.
- NO. Sin metástasis en gánglios linfáticos regionales.
- N1. Compromiso de gánglios axilares homolaterales móviles.
- N2. Compromiso de gánglios axilares homolaterales fijos entre si o a otras estructuras.
- N3. Compromiso de gánglios mamarios internos.

M. METASTASIS A DISTANCIA.

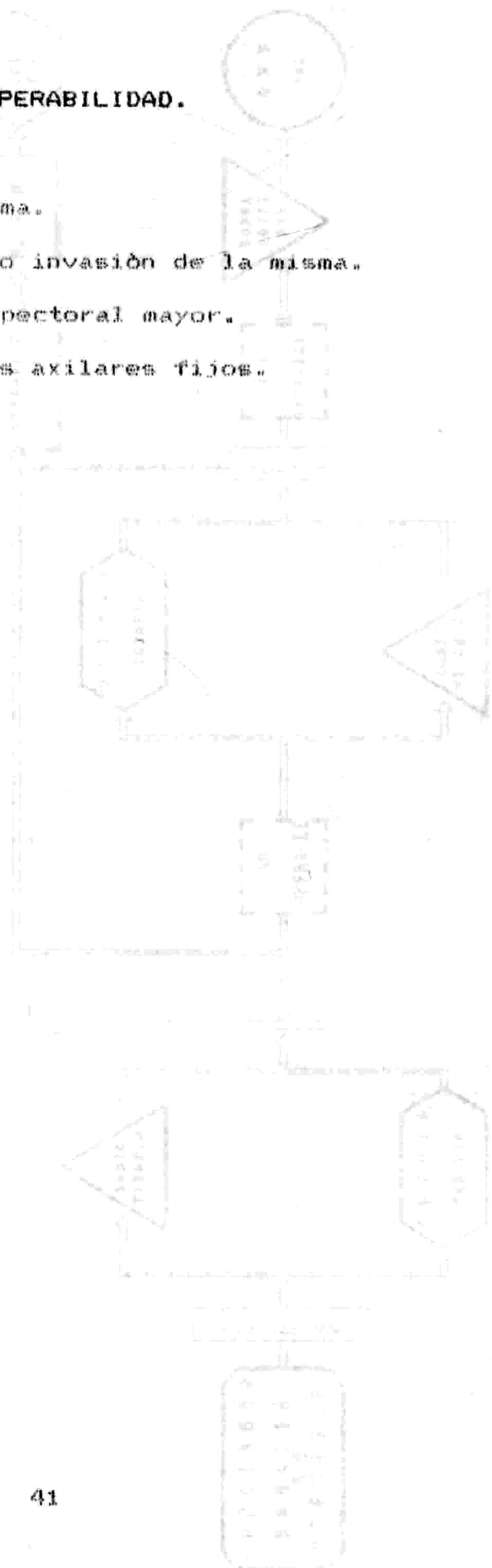
- Mx. La presencia de metástasis a distancia no se puede evaluar.
- MO. Sin metástasis a distancia.
- M1. Con metástasis a distancia (incluye gánglios supraclaviculares).

Se consideran estados IIIA y IIIB los siguientes:

IIIA	T0	N2	MO
	T1	N2	MO
	T3	N1-N2	MO
IIIB	T4	CUALQUIER N	MO
	CUALQUIER T	N3	MO

8.2. ANEXO 2. CRITERIOS DE INOPERABILIDAD.

1. Edema cutáneo de la mama.
2. Ulceración de la piel o invasión de la misma.
3. Fijación a fascia del pectoral mayor.
4. Conglomerado o gánglios axilares fijos.



NO OPERABLE

CONSULTA DE SENO

NOMBRE _____
 EDAD _____ SEXO _____
 FECHA _____ H.C. No. _____

ANTECEDENTES

MENARCA _____ CICLOS _____ UR _____
 PARIDAD _____ LACTANCIA _____ HORMONAS _____
 CA FAMILIAR _____ OTRAS NEO _____ ENF. BENIGNAS _____

T EVOLUCION _____ DOLOR _____
 TAMAÑO _____ X _____ cm CONSISTENCIA _____
 FIJACION: PIEL _____ PECTORAL _____ PARED _____
 PIEL: INFILTRADA _____ ULCERADA _____ EDEMA _____
 RETRAIDA _____ NODULOS SATELITES _____
 PEZON: DESVIADO _____ RETRAIDO _____ ULCERADO _____
 SECRECION: SEROSA _____ HEMATICA _____ OTRAS _____

N AXILA: NUMERO _____ TAMAÑO _____ X _____ cm
 MAMARIA INTERNA _____

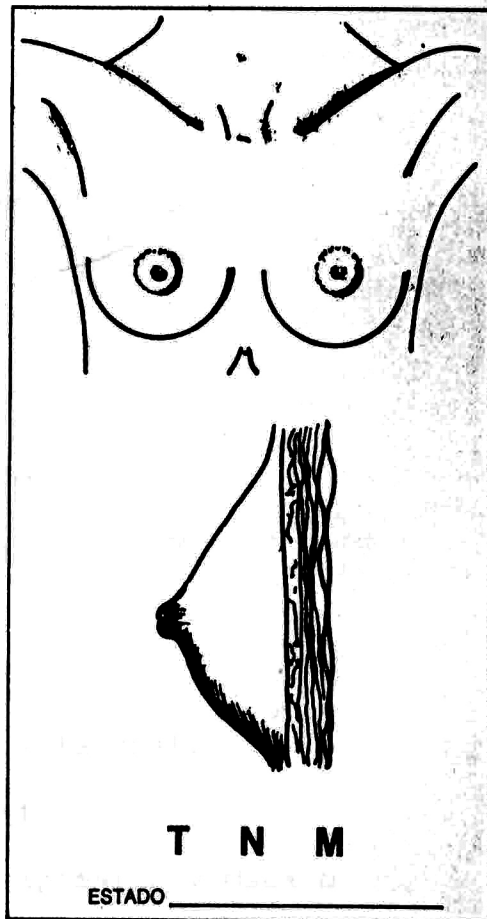
M SUPRACLAVICULARES _____ SENO _____ AXILA _____ PULMON _____
 HEPATICAS _____ OSEAS _____ SNC _____ PIEL _____ OTRAS _____

FECHA BIOPSIA _____ PROTOCOLO No. _____

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO _____

RECEPTORES HORMONALES: ESTROGENOS _____ PROGESTERONA _____

MARCADORES TUMORALES _____



TRATAMIENTO

FECHA	CIRUGIA	RADIOTERAPIA		QUIMIOTERAPIA
		TUMOR	CADENAS GANGLIONARES	

PATOLOGIA: TIPO HISTOLOGICO _____

GRADO DE INFILTRACION LINFOCITARIA _____ DESMOPLASIA _____ PATRON DE CRECIMIENTO _____

INVASION: VASCULAR _____ LINFATICA _____ GRASA _____ NEUHAL _____

GANGLIOS: BASE _____ / _____ PISO MEDIO _____ / _____ VERTICE _____ / _____ GRADO DE HISTIOCITOSIS SINUSAL _____

HORMONOTERAPIA _____

OTROS TRATAMIENTOS _____

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD _____

RECAIDAS

FECHA	LOCALIZACION	MANEJO

FECHA Y CAUSA DE MUERTE _____

8.5. ANEXO 5. ESTUDIOS PARACLINICOS DE INGRESO.

LABORATORIO GENERAL: Hemograma completo, VHS, Urea, Creatinina, Glicemia.

Creatinina.

BUN. (BUN) J. en total (BUN) J. en total.

Urianálisis completo.

Fosfatasa Alcalina.

MARCADORES TUMORALES: A.C.E.

CA. 15.3.

IMAGENOLOGIA: Rx torax simple PA y lateral.

Mamografía bilateral.

Gammagrafia Hepatoesplênica y Osea o

Ecografía hepática.

Rx especiales si la clinica lo amerita.

DIAGNOSTICO DEL TUMOR: BACAF de la lesión primaria.

Citología de cualquier secreción.

Biopsia: Con tru cut.

Incisional.

Excisional.

Receptores hormonales: Estrògeno.

Progesterona.

8.6. ANEXO 6. ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA.

ANEXO 6. ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA.

Se utilizará en este protocolo el régimen CMF que consta de las siguientes drogas y dosis.

1. Cada ciclo de quimioterapia se administrará hasta una dosis máxima de 12 ciclos.

1. CICLOFOSFAMIDA: 40 mg/Kg dosis total, dividida en dosis de 500 mg y aplicada IV diaria.
2. METOTREXATE: 7.5- 10 mg/día por cinco días administrado VO.
3. 5 FLUORURACILO: 40 mg/Kg dosis total, dividida en dosis de 500 mg y aplicada IV diaria.

Este ciclo se repite cada cuatro semanas.

Los pacientes que no respondan a este esquema se cambiarán a esquema FAC, que consta de las siguientes drogas y dosis.

1. Cada ciclo de quimioterapia se administrará hasta una dosis máxima de 12 ciclos.

1. 5 FLUORURACILO: 500 mg/m² IV los días 1 y 8.
2. ADRIAMICINA: 50 mg/m² IV el día 1.
3. CICLOFOSFAMIDA: 500 mg/m² IV el día 1.

Este ciclo se administra cada tres semanas hasta una dosis total de ADRIAMICINA de 450mg/m² (650 a 800mg totales).

2. Cada ciclo de quimioterapia se administrará hasta una dosis máxima de 12 ciclos.

3. Cada ciclo de quimioterapia se administrará hasta una dosis máxima de 12 ciclos.

4. Cada ciclo de quimioterapia se administrará hasta una dosis máxima de 12 ciclos.

Fuente: Grupo de Apoyo Oncológico de Seno. INC. (11).

8.7. ANEXO 7. ESQUEMA DE RADIOTERAPIA.

RADIOTERAPIA SOBRE CADENAS GANGLIONARES.

1. CADENA MAMARIA INTERNA: Se irradiará por un campo anterior

así:

Limite medial: La línea media.

Limite lateral: 5 a 6 cm por fuera de la línea media.

Limite superior: Borde superior de la segunda costilla.

Limite inferior: Sexto espacio intercostal.

Se calculará la dosis a 3 cm de profundidad para administrar 250 cGy diarios hasta 4500 cGy.

2. FOSA SUPRACLAVICULAR Y AXILA: Se irradiaran con un campo

axilo-supraclavicular anterior con límites así:

Limite medial: Línea media.

Limite lateral: Desbordando la axila homolateral.

Limite superior: 1 cm por debajo del borde superior del

trapecio.

Limite inferior: Entre el primero y segundo espacio

intercostal.

Con protecciones así:

3. Laringea: Triángulo formado por la línea media, el borde in-

terno del esternocleidomastoideo y el límite superior del

campo desde la horquilla esternal hacia arriba.

Campos Humerales: Cubrimiento de la porción de cabeza humeral que queda dentro del campo de irradiación.

Los límites serán verificados mediante el simulador.

Se calculará la dosis a 3 cm de profundidad, para administrar 250 cGy diarios hasta una dosis total de 4500 cGy; y la contribución de este campo sobre el centro de la axila.

RADIOTERAPIA SOBRE LA GLANDULA MAMARIA.

Se irradiará mediante campos tangenciales paralelos opuestos así: **Campos se prefieren utilizar electrones.**

Campo Tangencial Medial: Su borde interno deberá profundidad sobreponerse 0.5 cm sobre el límite lateral del campo mamario interno

Campo Tangencial Lateral: Su borde externo coincide con la línea axilar media o posterior, dependiendo del tamaño de la mama.

La angulación de estos campos se escogerá basados en una curva de isodosis elaborada por el Grupo de Radiofísica.

Se administraran 250 cGy diarios al tumor irradiando ambos campos diariamente hasta una dosis total de 4000 a 4500 cGy, dependiendo de la respuesta de cada paciente en cuanto a tamaño y movilidad tumoral.

SOBREDOSIS: Se administrará si, completados los 4500 cGy iniciales no se obtiene una adecuada respuesta. Se dará mediante un campo directo que rodee al tumor con un margen de tejido sano de 1 a 2 cm, en fracciones de 250 cGy diarios hasta una dosis total de 1000 a 1500 cGy.

ENERGIA A UTILIZAR.

Para el tratamiento de los campos ganglionares y de la glándula mamaria se prefiere utilizar fotones con energía de 1.25 MV la cual se obtiene con un equipo de Cobalto 60.

Para la sobredosis se prefiere utilizar electrones con una energía que varia entre 6 y 12 MeV, dependiendo de la profundidad del tumor residual.

Fuentes: Servicio de Radioterapia. INC.

8.8. ANEXO 8. MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA. TECNICA QUIRURGICA.

La incisión cutánea que se prefiere es la transversal u oblicua, porque el resultado funcional y estético es mejor. A veces, sin embargo, se requiere la incisión vertical por la localización y dimensiones de la neoplasia. La proporción de piel extirpada varia según la extensión de la enfermedad en la mama, de modo que se asegure retiro de toda la piel sobre el tumor con margen suficiente, y cicatrices de abordajes quirúrgicos previos.

Los colgajos cutáneos se preparan haciendo la disección entre dos planos del tejido graso subcutáneo, prestando atención a no dejar residuos de tejido glandular y, procurando que su espesor sea intermedio y uniforme.

La disección se efectua hasta la línea media de modo que se visualice la fascia superficial del músculo pectoral mayor y se delimite la parte periférica medial de la glándula. El colgajo cutáneo superior se retrae con dos valvas y haciendo contracción de la mama, se sigue aislando la periferia de los cuadrantes superiores respecto de las conexiones subcutáneas hasta llegar al plano pectoral, a nivel subclavicular y hasta el borde externo del pectoral mayor. Hacia abajo este aislamiento se hace hasta visualizar los músculos recto y serrato anterior.

La glándula es movilizada progresivamente desde el lado medial al lateral, extirpando en bloque la fascia del músculo pectoral mayor. En este punto es preciso identificar y extirpar en bloque

con la glándula la prolongación axilar de Spence, que por lo común se extiende hacia el hueco axilar lateralmente y por debajo de la porción lateral del pectoral mayor, hasta el ligamento suspensorio de la axila, el cual se incide en toda su inserción desde el pectoral menor y siguiendo el borde inferior del músculo coracobraquial, se descubren el plexo braquial y la vena axilar hasta llegar al tendón blanco del músculo dorsal ancho.

Colocando dos separadores bajo el borde del pectoral menor, se levanta este y se exponen la base de la axila y el piso medio los cuales se limpian de todo el tejido celuloadiposo que recubre la vena en su porción anterior e inferior, identificando y preservando la rama lateral del nervio para el pectoral mayor.

Se llega al vértice axilar mediante divulsión roma o cortante de los primeros haces del pectoral mayor, preservando a este nivel el paquete vasculonervioso del pectoral mayor y retirando la grasa interpectoral; se retrae lateralmente el pectoral menor y se retira el tejido celuloadiposo del vértice, ligando las pequeñas colaterales arteriales y venosas que se encuentren.

El dorsal ancho se aísla empezando desde abajo y, desprendiéndolo de la pared torácica, se asciende seccionando el ligamento superior de la axila a lo largo de los vasos toracodorsales, que se exponen y preservan junto con el nervio dorsal. También hay que aislar y ligar algunos vasos colaterales para la pared torácica. Se abre el ángulo entre los músculos subescapular y serrato

mayor, cuyo contenido se retira hasta evidenciar sobre la pared torácica el nervio torácico largo o de Bell, que se aísla y preserva.

La herida se sutura con dos planos de sutura, uno subcutáneo y otro intradérmico, previa colocación de puntos de Braun, si se requiere y tubos de aspiración al vacío por contraindicaciones. Se coloca vendaje compresivo.

Fuente: Grupo de Seno y Cirugía general. INC.

8.9. ANEXO 9. ESTUDIOS CLINICOS Y PARACLINICOS DE SEGUIMIENTO.

CLINICOS.

1. Valoración de recaídas locales o a distancia.
2. Biopsias de lesiones sospechosas.

PARACLINICOS.

1. CH y Fosfatasa alcalina en cada control.
2. Rx de torax simple PA y lateral cada seis meses.
3. Rx especiales si la clinica lo justifica.
4. Marcadores tumorales cada seis meses.
5. Gammagrafia hepatoesplénica y ósea o ecografia hepática cada año.
6. Mamografia cada año.

CARCINOMA MAMARIO ESTADO III. NO OPERABLE.
NO OPEVALUACION DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE.

INFORME PRELIMINAR

AUTORES: Dra. Rosalba Prada Ardila.
Residente de Cirugia General.
Dra. Juana del Socorro Garcia M.
Residente de Oncologia Clinica.
Dra. Adriana C. Zableh Solano.
Residente de Radioterapia.

COAUTORES: Dr. Hernan Rodriguez Cortes.
Jefe Grupo Seno y Cirugia General
Dr. Hernan J. Esquerro Villanizar.
Oncologia Clinica.
Dr. Ramon Amaya Sanchez.
Radioterapia.

Santafe de Bogota, 1992.

TABLA DE CONTENIDOS.

	Página
1. RESUMEN.	2
2. INTRODUCCION.	4
3. MATERIALES Y METODOS.	7
4. RESULTADOS.	9
5. DISCUSION.	11
6. CONCLUSIONES.	13
7. RECOMENDACIONES.	14
8. AGRADECIMIENTOS.	16
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	17
10. ANEXOS.	18
10.1. TABLA Nº1.	18
10.2. TABLA Nº2.	18
10.3. TABLA Nº3.	19
10.4. TABLA Nº4.	19
10.5. TABLA Nº5.	20
10.6. TABLA Nº6.	20
10.7. TABLA Nº7.	21
10.8. TABLA Nº8.	21
10.9. TABLA Nº9.	22
10.10. ANEXO 10.	23

1. RESUMEN.

El carcinoma mamario localmente avanzado o estado III incluye aquellos tumores inoperables pero sin metástasis a distancia. Esta es una patología de alta incidencia en nuestro medio constituyendo la segunda causa de consulta y la tercera de muerte por patología maligna. Su pronóstico es poco satisfactorio ya que la sobrevida a cinco años con los tratamientos actuales no sobrepasa el 40%. Sin embargo surgen como esperanza las modalidades de tratamiento combinado con terapias locales, cirugía y radioterapia, junto a terapias sistémicas como la quimioterapia adyuvante; con lo cual se han observado importantes mejorías en la sobrevida total y libre de enfermedad si se comparan con los controles históricos. Más recientemente se empieza a hablar de la quimioterapia neoadyuvante preoperatoria como la opción que tiene más éxito en el control a largo plazo de esta patología. Sin embargo persiste la duda sobre su real eficacia para prolongar la vida.

El presente estudio pretende demostrar cual es el mejor esquema de tratamiento para este tumor en nuestra población y medir su verdadero impacto sobre la sobrevida total y libre de enfermedad. En este informe preliminar se analizan los primeros dos años de desarrollo del protocolo encontrando que, si bien se cometen numerosos errores en el mismo, los dos grupos obtenidos hasta ahora, y que cumplen los criterios de inclusión, son comparables

y su seguimiento a largo plazo proporcionará resultados estadísticamente válidos. Se sugiere, finalmente, una mejor adecuación del protocolo con cumplimiento más estricto de los parámetros del mismo, a fin de optimizar los resultados finales.

En la actualidad, el uso de la psicofarmacología en el tratamiento de la depresión mayor se ha convertido en una práctica habitual, pero la evidencia científica sugiere que el uso de estos fármacos debe ser cuidadoso y controlado, ya que pueden tener efectos secundarios que afectan a la salud física y mental del paciente.

En conclusión, el uso de la psicofarmacología en el tratamiento de la depresión mayor debe ser cuidadoso y controlado, ya que pueden tener efectos secundarios que afectan a la salud física y mental del paciente. Se sugiere, finalmente, una mejor adecuación del protocolo con cumplimiento más estricto de los parámetros del mismo, a fin de optimizar los resultados finales.

En la actualidad, el uso de la psicofarmacología en el tratamiento de la depresión mayor se ha convertido en una práctica habitual, pero la evidencia científica sugiere que el uso de estos fármacos debe ser cuidadoso y controlado, ya que pueden tener efectos secundarios que afectan a la salud física y mental del paciente.

En conclusión, el uso de la psicofarmacología en el tratamiento de la depresión mayor debe ser cuidadoso y controlado, ya que pueden tener efectos secundarios que afectan a la salud física y mental del paciente. Se sugiere, finalmente, una mejor adecuación del protocolo con cumplimiento más estricto de los parámetros del mismo, a fin de optimizar los resultados finales.

En la actualidad, el uso de la psicofarmacología en el tratamiento de la depresión mayor se ha convertido en una práctica habitual, pero la evidencia científica sugiere que el uso de estos fármacos debe ser cuidadoso y controlado, ya que pueden tener efectos secundarios que afectan a la salud física y mental del paciente.

2. INTRODUCCION.

La definición del cáncer mamario localmente avanzado incluye aquellos tumores grandes, con extenso compromiso ganglionar axilar o compromiso directo de pared torácica o piel(1). La mayoría de estos pacientes tienen pobre sobrevida con las modalidades de tratamiento convencional y durante las últimas dos décadas las modalidades combinadas han tomado cada vez más auge, al mejorar el control local y sistémico(2).

La terapia local óptima requiere una combinación de cirugía y radioterapia para obtener control local máximo(2,3). Aún la combinación de estas terapias, sin embargo, fracasa para prevenir la aparición de metástasis y por lo tanto afecta negativamente la sobrevida total de los pacientes.

Desde la aparición de la quimioterapia se han llevado a cabo un número importante de estudios que demuestran que la tasa más alta de respuesta se obtuvo en las pacientes con enfermedad localmente avanzada, alcanzando en algunos casos remisiones clínicas, y aún histológicas, completas (4,5,6,7,8).

Algunos grupos han intentado citoreducción con terapias locales, cirugía y radioterapia, seguida de terapia de consolidación con quimioterapia adyuvante logrando diferentes niveles de respuesta(9). Otros, en cambio, con otro enfoque han propuesto la quimioterapia como modalidad inicial, lo cual ha resultado en reducción sustancial del volumen tumoral, haciéndose en la

mayoría de los casos, operables(10,11). La quimioterapia de inducción, dicen, asegura el control temprano de los focos de micrometástasis que, en últimas constituyen el obstáculo a las largas sobrevividas, y finalmente actúan como marcadores pronósticos al reflejar la quimiosensibilidad del tumor, guiando posteriormente, la terapia de consolidación posoperatoria(11,12). Hay, sin embargo, pocos estudios aleatorios con este estado de la enfermedad, que demuestren mejoría de la supervivida total o libre de enfermedad y algunos, incluso, niegan abiertamente este beneficio(12). Es poco claro, entonces, que la quimioterapia de inducción sea superior a los regímenes de terapia local seguidos de quimioterapia.

Aún así, la quimioterapia neoadyuvante ofrece las ventajas prácticas de una eventual conservación de la mama, si se consolida con radioterapia, así como su potencial uso como factor pronóstico; con solo esto podría ser suficiente para establecerla como una de las mejores opciones de tratamiento disponible(11,13).

Basados en lo anterior se propuso un protocolo que pretende demostrar la utilidad de cada una de las terapias disponibles, quimioterapia y radioterapia preoperatoria, en el control local de la enfermedad y comparar a largo plazo su impacto sobre la supervivida total y libre de enfermedad y sobre el tipo de recaída, local o a distancia, en el seguimiento a tres y cinco años de las pacientes tratadas.

Teniendo en cuenta la alta incidencia de esta patología en nuestro medio, es obvio el impacto socioafectivo y económico que los resultados de este estudio tendran entre nuestra población.

El estudio de la incidencia de la enfermedad de Alzheimer en la población de la ciudad de Bogotá, Colombia, es el primer estudio de este tipo que se ha realizado en nuestro país. Los resultados de este estudio muestran que la incidencia de la enfermedad de Alzheimer en la población de la ciudad de Bogotá es del 1.5% en la población de 65 años y del 3.5% en la población de 75 años. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios realizados en otros países. Los resultados de este estudio también muestran que la enfermedad de Alzheimer es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Estos resultados son importantes porque muestran que la enfermedad de Alzheimer es una patología que afecta a una gran parte de la población de la ciudad de Bogotá. Esto es importante porque nos permite conocer mejor la enfermedad de Alzheimer y su impacto en la población de la ciudad de Bogotá. Esto también nos permite conocer mejor los factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer y así poder prevenir su aparición.

Los resultados de este estudio también muestran que la enfermedad de Alzheimer es más frecuente en las personas que viven en la ciudad de Bogotá que en las personas que viven en el campo. Esto es importante porque nos permite conocer mejor los factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer y así poder prevenir su aparición. Los resultados de este estudio también muestran que la enfermedad de Alzheimer es más frecuente en las personas que tienen un nivel de educación superior que en las personas que tienen un nivel de educación inferior. Esto es importante porque nos permite conocer mejor los factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer y así poder prevenir su aparición. Los resultados de este estudio también muestran que la enfermedad de Alzheimer es más frecuente en las personas que tienen un nivel de ingresos superior que en las personas que tienen un nivel de ingresos inferior. Esto es importante porque nos permite conocer mejor los factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer y así poder prevenir su aparición.

3. MATERIALES Y METODOS.

Siguiendo el esquema del flujograma (anexo 3). Se realizó un ensayo clínico controlado entre las pacientes que se diagnosticaron como carcinoma mamario estados III A y B no operables (anexo 1 y 2); que ingresaron a la consulta de seno del INC a partir de enero 2 de 1990, y desde la primera consulta se recolectaron sus datos en el formulario respectivo (anexo 4) y se asignaron en orden de llegada a cada uno de los brazos del tratamiento así: las números impares a Radioterapia y las pares a Quimioterapia. se realizó un registro de cada número de historia incluido en el protocolo en una serie de tarjetas de archivo donde figuraban: el número de orden (y por lo tanto el tratamiento asignado) y el número de historia. este registro lo realizó el especialista que realizó el ingreso.

Las pacientes se enviaron a la consulta respectiva según el brazo asignado (anexos 6 y 7) y, tras el tratamiento se reevaluaron para decidir su operabilidad; si eran operables se realizó Mastectomia radical Modificada (anexo 8) y se completó tratamiento con quimioterapia posoperatoria. Si no se hacían operables se cambió al otro brazo de tratamiento para ser nuevamente evaluadas: las operables se intervinieron y completó su quimioterapia posoperatoria y las demás recibieron refuerzo con radioterapia al tumor y se cambió el esquema de quimioterapia

a FAC para terminar tratamiento.

Al final de un periodo de dos años, hasta Diciembre de 1991, se revisaron las historias de las pacientes que habian sido incluidas, tomando los números de historias de las tarjetas antes mencionadas. De cada historia se recolectaron todos los datos disponibles hasta el momento de la última cita de la paciente, hubiesen terminado tratamiento o no. Se realizó una revisión de toda la información y se descartaron aquellas historias que no cumplieran los criterios de inclusión o que tenían defectos de desarrollo del protocolo y se analizaron aparte. Las historias aptas se analizaron para cada una de las variables de control y de efecto según la definición de cada una en el protocolo; y se realizó una comparación de las primeras, entre los dos brazos del estudio para definir si los dos grupos de pacientes eran comparables. Se utilizó para ello el análisis estadístico propuesto en el protocolo.

4. RESULTADOS.

En el periodo analizado se ingresaron al protocolo 204 pacientes en los dos años, de las cuales solo 104 fueron evaluables. Las 100 historias restantes correspondieron a pacientes que no cumplían los criterios de inclusión o debieron ser suspendidas del protocolo por razones como: diagnóstico histológico no confirmado antes de ser incluidas, resultando en otras patologías; pacientes mal clasificadas, ya que tras la evaluación paraclínica de ingreso resultaron Ix o estados IV. Otras nunca iniciaron el manejo ordenado o lo abandonaron por razones médicas o personales.

Las 104 pacientes aptas para el análisis (anexo 10) se encontraron distribuidas así: 51 corresponden al brazo de quimioterapia y las 53 restantes al brazo de radioterapia. Se realizó el análisis comparando los dos grupos obtenidos según cada variable de control, realizando prueba de significancia así: Chi cuadrado a las variables estado hormonal, antecedente familiar, estado ganglionar y clínico y tipo histológico; prueba de "t" de Student a la edad, menarca y tamaño del tumor; y prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney a la variable paridad (Tablas 1 a 9). Se encontró que no existía diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos, por estas variables; lo cual significa que existe completa comparabilidad de los mismos de modo que los resultados obtenidos al final del análisis

5. DISCUSION.

Los resultados obtenidos hasta ahora demuestran que existen dos grupos de pacientes comparables, aún teniendo en cuenta el método de asignación tan poco ortodoxo y la alta tasa de errores en el desarrollo del protocolo, medido por el número de exclusiones (casi el 50% de las historias). Hasta aquí el protocolo cumple los requisitos necesarios para ser continuado al menos, hasta obtener un tamaño de muestra que asegure conclusiones válidas, siempre y cuando se prosiga con un desarrollo del protocolo ajustado a las normas como el método de asignación propuesto (asignación por números aleatorios). Tomando en cuenta el cálculo de tamaño de muestra hecho, consideramos que 129 casos por cada brazo, es decir un total de 258 pacientes, nos aseguraran los resultados buscados, que sean evaluables parcialmente a los tres y cinco años del ingreso de la última paciente al protocolo. En este punto debe recomendarse que el número total de pacientes incluidos en el protocolo sea algo mayor, para dar un margen de error, 15% de exclusiones al final de la recolección de datos. Por lo tanto se recomienda un número no menor de 150 paciente por brazo de tratamiento.

Una vez conseguido este tamaño de muestra calculado, lo cual puede tomar otro año, se sugiere comenzar a hacer el seguimiento de todo el grupo y en tres y cinco años iniciar el análisis de esta información para emitir conclusiones sobre las cuales se

pueda sugerir un nuevo esquema de manejo para esta patología en nuestro medio.

Solo entonces podria pensarse en modificaciones a los protocolos de investigación de manejo actual ya que, incluso la literatura mundial es poco clara en este momento sobre el esquema ideal de manejo y los estudios llevados hasta ahora adolecen de errores estadísticos como muestras inadecuadas, criterios de inclusión poco claros o seguimientos por muy corto plazo que impiden obtener conclusiones válidas de ellos.

En el desarrollo del protocolo se violaron los principios de aleatorización y cegamiento, lo que puede haber afectado los resultados. Además, el estudio no incluyó un grupo de control adecuado, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Se recomienda que futuros estudios incluyan un grupo de control aleatorizado y cegado, con un seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto real del tratamiento en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

En conclusión, el estudio presentado muestra que el uso de un protocolo de manejo específico puede tener un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, pero se necesitan más estudios para confirmar estos resultados y establecer un protocolo de manejo estándar para esta patología.

6. CONCLUSIONES.

1. El grupo de pacientes recolectados ha sido asignado a dos brazos de tratamiento y estos son comparables desde el punto de vista de las variables de control, y por lo tanto son evaluables a largo plazo para emitir conclusiones válidas.
2. El protocolo, como se ha desarrollado hasta ahora, adolece de serios defectos de implementación; entre los cuales se pueden mencionar: método de asignación al azar poco ortodoxo, frecuente incumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, alto índice de errores en el desarrollo del protocolo con violaciones a los esquemas de manejo en cuanto a dosis y orden de administración de los mismos, registro incompleto de los datos de cada paciente en la historia y en el formulario de recolección de datos, manejo incompleto de la pieza quirúrgica con pérdida de información básica para la evaluación final, suspensión inexplicable de los protocolos de manejo en casos sin indicación para ello.
3. Una vez corregidos los defectos mencionados, es posible completar el desarrollo del presente protocolo obteniendo al final conclusiones estadísticamente válidas, para el manejo de esta patología en nuestro medio.

7. RECOMENDACIONES.

1. Implementación del sistema de asignación descrito en el protocolo, asegurando la validez del estudio.
2. Inclusión de pacientes solo hasta que cumplan todos los criterios mencionados, evitando incluir pacientes que posteriormente deben ser retiradas del protocolo.
3. Cumplimiento estricto de cada uno de los pasos del protocolo por cada uno de los servicios involucrados en el estudio, independiente de la opinión personal de cualquier profesional en contacto con el caso.
4. Registro cuidadoso de cada una de las historias a fin de evitar pérdida de alguna de ellas por mal registro.
5. Revisión completa de la pieza quirúrgica en patología ajustándose a los parámetros solicitados en el protocolo.
6. Revisión periódica de las historias incluidas para asegurar el seguimiento de las pacientes y el cabal cumplimiento del protocolo. Esta periodicidad debe ser trimestral.
7. Reuniones periódicas de los miembros de todos los grupos involucrados en el manejo de las pacientes: cirugía de seno, oncología, radioterapia y patología, a fin de solucionar los inconvenientes que se presenten en el desarrollo del protocolo a medida que estos sucedan.
8. Completar un tamaño de muestra de 300 pacientes, e iniciar el seguimiento, emitiendo informes parciales: al obtenerse este

8. AGRADECIMIENTOS.

Al personal médico y paramédico de todos los grupos y servicios del INC que hicieron posible el desarrollo del presente protocolo.

Al Doctor Hector Posso y sus colaboradores de la Sección de Estudios Epidemiológicos que nos facilitaron el análisis estadístico, sin el cual este trabajo no sería válido.

Al Ingeniero Henry Ladino y demás ingenieros de la Sección de Sistemas sin los cuales no hubiera sido posible la presentación final de este trabajo.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Hortobagyi GN: Comprehensive management of locally advanced breast cancer. Cancer 1990; 1387-1391.
2. Davila E, Vogel CL: Management of locally advanced breast cancer (stage III): a review. Intl adv Surg Oncol 1984; 7: 297-327.
3. Hortobagyi GN: Factores pronósticos en el cancer de mama. In: Tratamiento del cancer de mama. Garcia-Conde J, Ed. Spain: Ediciones Doyma, 1989.
4. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al: Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3-T4) breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1978; 1: 53-59.
5. Rubens RD, Sexton S, Tong D, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. Eur J Cancer 1980; 16: 351-356.
6. De Lena M, Varini M, Zucali R, et al: Multimodal treatment locally advanced breast cancer: results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. Cancer Clin Trials 1981; 4: 229-236.
7. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al: Multimodal treatment of locally advanced breast cancer. Cancer 1983, 51: 763-768.
8. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, et al: Pathological assesment of response to induction chemotherapy in breast cancer.

Cancer Res 1986; 46: 2578-2581.

9. Loprinzi CL, Carbone PP, Tormey DC, et al: Aggressive combined modality therapy for advanced local-regional breast cancer. J Clin Oncol 1984; 2: 157-163.

10. Ragaz J, Baird R, Rebeck P, et al: Neoadjuvant (preoperative) chemotherapy for breast cancer. Cancer 56: 719-724, 1985.

11. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al: Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer 1988; 62: 2507-2516.

12. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, et al: T3-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatment. Clin Exp Metastasis 1983, 1: 191-202.

13. Olson JE, Gray R, Sponzo RW, et al: Management of non-resectable locally advanced (stage III) breast cancer: An ECOG trial. Breast Cancer Res Treat 1986; 8: 109.

TABLE II

ESTADO INICIAL	1977	1978	1979
PREOPERATIVA	27	3	52
POSTOPERATIVA	24	21	52
TOTAL	51	24	104

1977-1979

1977-1979

TABLA #1: EDAD.

EDAD	Q X T	R X T	TOTAL
30 - 39	4	9	13
40 - 49	22	18	40
50 - 59	13	14	27
60 - 69	12	10	22
70 - 79	0	2	2
TOTAL	51	53	104

QXT: $\bar{X} = 50.9$

S = 9.0

RXT: $\bar{X} = 51.2$

S = 10.5

t = 0.24

p = 0.81

TABLA #2: ESTADO HORMONAL.

ESTADO HORMONAL	Q X T	R X T	TOTAL
PREMENOPAUSICA	27	25	52
POSTMENOPAUSICA	24	28	52
TOTAL	51	53	104

$\chi^2_{1gl} = 0.35$

0.75 < p > 0.5

TABLA 83: MEMARCA.

EDAD DE MEMARCA	Q X T	R X T	TOTAL
< 10	0	3	3
11 - 17	51	49	100
> 18	0	1	1
TOTAL	51	53	104

QXT: $\bar{X} = 13.7$

S = 1.1

RXT: $\bar{X} = 13.5$

S = 2.6

t = 0.51

p = 0.61

TABLA 84: ANTECEDENTE FAMILIAR.

TABLA 84: ANTECEDENTE FAMILIAR.

ANTECEDENTE	Q X T	R X T	TOTAL
SI	6	4	10
NO	45	49	94
TOTAL	51	53	104

$\chi^2_{1gl} = 0.53$

0.5 < p > 0.25

TABLA 15 : PARIDAD.

# DE EMBARAZOS	Q X T	R X T	TOTAL
0 - 1	9	11	20
2 - 5	28	29	57
6 - MAS	14	13	27
TOTAL	51	53	104

QXT: $M_e = 4$ $M_o = 4 \text{ Y } 5$

$Z = 0.6$ $p = 0.55$

RXT: $M_e = 3$ $M_o = 2$

PRUEBA DE WILCOXON- MANN- WHITNEY.

TABLA 16: TAMAÑO DEL TUMOR.

TAMAÑO TUMORAL	Q X T	R X T	TOTAL
0.0 a 2.0 cm	2	0	2
2.0 a 5.0 cm	25	24	49
5.0 o mas cm	24	29	53
TOTAL	51	53	104

QXT: $\bar{X} = 5.5$ $S = 2.0$

$t = 0.28$ $p = 0.78$

RXT: $\bar{X} = 5.6$ $S = 1.7$

TABLA #7: ESTADO GANGLIONAR.

TIPO ESTADO NECTO	Q X T	R X T	TOTAL
NECIN N 0	6	3	9
NECIN N 1	20	22	42
NECIN N 2	25	28	53
SUBTOTAL	51	53	104

$$X^2_{2gl} = 1.25$$

$$0.75 < p > 0.5$$

TABLA #8: ESTADO CLINICO.

ESTADO CLINICO	Q X T	R X T	TOTAL
III A	6	12	18
III B	45	41	86
TOTAL	51	53	104

$$X^2_{1gl} = 2.15$$

$$0.25 < P > 0.10$$

19.10. ANEXO 10. LISTADO DE HISTORIAS CLINICAS.
 TABLA #9: TIPO HISTOLOGICO.

TIPO HISTOLOGICO	Q X T	R X T	TOTAL
DUCTAL	43	50	93
LOBULILLAR	4	1	5
MEDULAR	2	2	4
INDIFERENCIADO	2	0	2
TOTAL	51	53	104

$$\chi^2_{3gl} = 4.34$$

$$0.25 < p > 0.1$$

10.10. ANEXO 10. LISTADO DE HISTORIAS INCLUIDAS.

267914	269695	265038	265000
268510	269629	265124	264992
267762	270147	270477	266773
268048	197234	97208	269989
268399	268965	264778	267749
268997	263617	264874	268832
267980	270231	265041	262541
268948	270648	264032	261814
268646	270250	263001	259818
268744	270487	264798	264626
267338	270552	262332	261532
269229	269331	262523	263067
269126	265834	270626	264009
269097	259594	270092	267561
269475	266190	269770	267402
269623	262792	263834	263823
269345	265832	268160	263756
270106	264765	269322	263666
269621	265396	269488	263576
269722	249840	267567	263927
269765	265439	259947	267289
263848	262887	262792	262693
262993	262340	261518	258998

261227

260950

262132

262134

261261

260643

260442

261013

261103

260171

258717

267841

GP/10/1

GARLHORA -
 HAMA -
 TERATA -
 PABLOO -
 AMAN AL 38. ZAMRAN 030 -
 Location of
 various
 points

381527 381528 381529
381530 381531 381532
381533 381534 381535

I/13/92

- CARCINOMA
- MAMA
- TERAPIA
- PATOLOGIA
- NEOPLASMAS DE LA MAMA
- Rosalva Pinto Andino
- Hernán Rodríguez Ríos
- Ramón Amayo S.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002434