

Lanzós E.*, Benito L.*, Mañas A.*,
Muñoz M.****, Samper P.****,
Ruiz Mª J.*, Ramos A.*, Miranda P.*,
Fernández F.**, Sierra A.***

* Servicio de "Oncología Radioterápica".

** Departamento de "Obstetricia y Ginecología".

*** Departamento de "Cirugía" Hospital
Universitario "12 de Octubre". Madrid.

**** Servicio de Oncología Radioterápica del
Hospital de la Venerable Orden Tercera Madrid.

La radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer del seno

Introducción

En trabajos anteriores propiciábamos el tratamiento conservador del cáncer del seno como la línea más racional, como garantía de la calidad asistencial, ya que mutilación no es sinónimo de curación y la extirpación contribuye a crear insatisfacción e imperfección.

Apoyábamos el "tratamiento no mutilante" en los resultados obtenidos por otros autores, así como en nuestra propia experiencia, pero no consignábamos todavía los resultados de estudios randomizados. Considerábamos la terapéutica conservadora como la sumación de esfuerzos quirúrgicos (tumorectomía y vaciamiento axilar) y radioterápicos (irradiación de la mama y en ocasiones de las áreas Ganglionares) e implicábamos los tratamientos sistémicos en dependencia de factores pronósticos específicos para cada caso.

Concluíamos que la estética debe ser óptima y condición obligada, por tanto en íntima relación con la cirugía practicada, preferentemente tumorectomía, así como con la práctica de una cualificada irradiación. Que el índice de recurrencia no debe diferir lo más mínimo con los resultados alcanzados por la cirugía radical y que la supervivencia a largo plazo no puede ser diferente. Sin embargo establecíamos algunos factores intraquilizantes entre las que recordamos: edad, tamaño de la mama, tamaño del tumor, localización, cosmética, multicentricidad macroscópica, microcalcificaciones, embolismo ganglionar, grado de diferenciación, necrosis tumoral, infiltrado inflamatorio, histología, asociación de carcinoma invasivo y no infiltrante, límites de resección y otros, situaciones que hoy en día, al menos en gran parte conocemos y podemos contestar.

En apoyo de lo anteriormente expuesto, presentaremos la experiencia del Hospital "12 de Octubre" sobre el **Tratamiento Conservador del Cáncer del seno**, durante el período de observación de 1978 a 1990 que alcanza 218 pacientes.

Análisis de los factores de riesgo en el tratamiento con- servador del cáncer de mama

En razón a todo lo expuesto deseamos llevar a efecto una puesta al día, actualizando estas cuestiones y aclarando las dudas que constantemente y desde diversos sectores terapéuticos no son requeridas. Con ello intentamos potenciar el tratamiento conservador que en nuestro medio es ciertamente conocido, y aun cuando se ha vulgarizado, apenas por los datos de que disponemos, no alcanza ni el veinte por ciento de sus correctas indicaciones por diversos y variados motivos, entre los que se encuentra la falta de medios, experiencia, intranquilidad profesional, etc.

Edad², a la hora del tratamiento del cáncer de mama la edad temprana ha sido considerada como factor de alto riesgo, tanto en lo que respecta al índice de recurrencias locales, como a la supervivencia a largo plazo y desde sectores clásicos del tratamiento quirúrgico esta situación fue motivo para propiciar las técnicas más agresivas. En nuestra propia experiencia y en la de diversos autores, no existe evidencia de mejores resultados en empleo de ninguna de las terapéuticas comentadas y por tanto no podemos considerar la edad como factor limitativo en el momento de decidir el tipo de tratamiento a efectuar.

Hemos estudiado el índice de recurrencias locales y comparado la supervivencia global (SG) así como la supervivencia libre de enfermedad (SLE) para diferentes cortes de edad sin alcanzar en ningún caso diferencias significativas (N.S.).

El tamaño de la mama, el tamaño del tumor y la relación tamaño mama, tamaño tumor^{3,4} han sido involucrados en la estética y en los resultados del tratamiento. Indudablemente consideraciones cosmética y técnicas intervienen en el caso de mamas muy pequeñas y por el contrario muy grandes. En las primeras nos puede poner en duda una pregunta, ¿porqué conservar



algo que apenas es evidente?, la respuesta a nuestro juicio la tiene que dar la propia paciente sobre su sentido de la feminidad, en el grado de confort, su propia estima, etc. En segundo término mamas muy grandes pueden determinar un problema en la estética de la columna, por lo que aconsejamos prevalezca el criterio conservador si la indicación y la técnica lo permiten. La tercera pregunta esta condicionada por una experiencia que quizás hoy, no hemos alcanzado ya que un tumor de tres centímetros, incluye en cualquier protocolo conservador, puede ser muy grande en una mama apenas evidente; pero no disponemos del suficiente número de casos para podernos pronunciar en uno u otro sentido, si bien la prudencia parece más propicia en este caso a seguir la línea mutilante.

La **localización**⁵ no parece determinar un mayor riesgo de recurrencia local para los tumores centrales o de cuadrantes internos en relación con los situados en cuadrantes externos, a condición de que se realice una tumorectomía con límites adecuados y una radioterapia correcta. En nuestro caso, no encontramos diferencias significativas (N.S.), ni en el índice de fracasos locales, ni en las supervivencias global (SG) o libre de enfermedad (SLE), cuando se comparan las pacientes con localizaciones centrales y de cuadrantes internos frente a las enfermas con tumores de cuadrantes externos.

Cosmética^{6,7} entendemos que constituye una condición excluyente a la hora de tomar decisiones sobre la inclusión o no de la paciente en un protocolo conservador. Pero es una condición poco exigente, ya que se alcanza fácilmente con unos profesionales expertos, cirujano y radioterapeuta, y una mínima dotación, unidad de telecobaltoterapia, la cual es suficiente para su obligada ejecución, sea o no necesaria la sobredosificación sobre el área de la tumorectomía, como posteriormente veremos.

Multicentricidad macroscópica⁶, la presencia de enfermedad multifocal macroscópica incrementa el riesgo de recidiva local en las pacientes sometidas a tratamiento conservador. Este aumento de fracasos está en relación directa con el volumen residual que no será erradicado con la irradiación posterior por lo que es aconsejable la práctica de la mastectomía.

Microcalcificaciones difusas mamográficas^{6,8}, confirmado el diagnóstico de carcinoma y siempre que las "micro" sean difusas y sobrepasen el volumen de un cuadrante, pensamos que la mejor terapéutica no es la conservación, recomendando para todos estos casos la mastectomía.

Anatomía patológica⁸ en general se admite, no

existe diferencia de comportamiento entre los tumores infiltrantes de la mama en lo que respecta a la respuesta terapéutica, tipificada por la recurrencia local, parámetro de vital importancia en la conservación.

La presencia simultánea cáncer intraductal y tumor invasivo, **componente intraductal extenso (CIE)**⁹, supone un mayor riesgo de recurrencia para el tratamiento conservador del cáncer de mama, que puede alcanzar un porcentaje del 20%. En estos casos parece que la recurrencia esta claramente relacionada con los márgenes quirúrgicos y es menor cuanto mayores son estos, lo que sugiere que el tratamiento conservador es posible siempre y cuando exista seguridad en los límites de la pieza.

No fue posible establecer diferencias en lo que respecta a los tumores infiltrantes, ductal infiltrante (183 casos) y medular (12 casos), ni tampoco en el componente intraductal extenso (CIE), en nuestra serie poco representativa.

No hay unánime criterio sobre el papel que pueden tener en la recurrencia local el grado de diferenciación, la necrosis tumoral, la invasión linfática y vascular del tumor y el infiltrado inflamatorio peritumoral.

La afectación **metástasica ganglionar**^{10,11,12} sigue siendo el factor pronóstico por excelencia para la mayoría de los cánceres de mama en lo que respecta a la supervivencia. En nuestra serie la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) alcanzaron significación estadística al comparar los resultados de las pacientes N(-) y N(+), $p < 0,01$ así como las N(-) y N(+) > 3 ganglios, $p < 0,05$.

En los estudios randomizados, no se ha demostrado variación significativa en el porcentaje de recidiva local, entre las pacientes sometidas a tratamiento conservador con ganglios patológicos, frente a las enfermas con nódulos axiliares libres de metástasis; situación semejante es la alcanzada en nuestra experiencia.

Influencia de la Terapéutica

1.- Cirugía del tumor

La extirpación del tumor es obligada, pero desde el ámbito quirúrgico persisten reminiscencias de la época del radicalismo propiciado por Halsted y para muchos profesionales la cuadrantectomía aparece como la fórmula más idónea, aunque desde un punto de vista estético no sea el tratamiento más afortunado. No cabe duda representa un paso gigante frente a la mastectomía, pero en modo alguno es la panacea, representa-



da por la tumorectomía con márgenes de seguridad entorno al tumor macroscópico de aproximadamente un centímetro.

Por tanto, insistimos que la técnica de la tumorectomía^{13,14,15,3} presupone la resección del tumor macroscópico y un espesor de tejido aparentemente sano, entorno al centímetro. Que el corte por tejido tumoral presupone cuanto menos la reconsideración del caso y la reintervención para garantizar los límites de la tilectomía o en otros casos incluso la mastectomía. Que la infiltración microscópica próxima o en el límite del margen quirúrgico no condiciona una nueva intervención, sino la necesidad de sobre-dosificación del área correspondiente al término de la aplicación radioterápica.

En la actualidad no puede aceptarse como "tumorectomía en base al tratamiento conservador la biopsia incisional, el desconocimiento histológico de los márgenes de resección, el componente intraductal extenso sin un exhaustivo estudio de límites y la persistencia de microcalcificaciones en la mama restante después la confirmación histológica de malignidad.

En nuestro caso, aún cuando todavía existe un elevado porcentaje de cuadrantectomías, 31,65% (69 casos), frente al 68,35% de tumorectomías (149 casos), no hay diferencia significativa (N.S.) en el índice de fracasos locales. Pero si encontramos diferencia significativa ($p < 0,001$), con respecto a la frecuencia de recurrencias locales, al comparar las piezas de tumorectomía con límites infiltrados por tumor frente a aquellas otras con márgenes libres.

En general es aceptada con respecto a la tumorectomía la siguiente nomenclatura: a) margen positivo, aquel en el que se encuentran células tumorales en el borde de resección. b) margen próximo, existe tumor en los dos primeros mm. del borde de resección. c) margen negativo, no existe tumor en los dos primeros mm. del borde de resección.

2.- Vaciamiento axilar^{16,10,11,12}

La linfadenectomía debe permitir la extracción al menos de los niveles axilares I y II, su intención no es terapéutica si no diagnóstico-pronóstica y debe de incluir un número de ganglios con significación estadística, que para muchos autores no debe ser inferior a siete.

En nuestro caso la media de ganglios (N) aislados fue de $12,29 \pm 7,11$ con un rango entre 0 y 66, y el número de los patológicos alcanzó una media de $1,10 \pm 2,10$ (rango: 0-15).

Como ya sobradamente conocido, el estudio de los linfáticos axilares es hoy el factor pronóstico por excelencia, permite dar índices de supervivencia a futuro e indicar la terapéutica adyuvante adecuada al caso en particular. Por contra como complicación de la cirugía de la axila puede derivarse el edema de brazo que aumenta en frecuencia si la linfadenectomía alcanza el nivel III.

3.-Radioterapia.^{3,8,13}

Es perfectamente conocido que el cáncer de mama es multicéntrico en un gran número de casos, incluso en un porcentaje superior al cincuenta por ciento. Es también sabido que no en todos los casos esa situación microscópica dará lugar al desarrollo de tumor, pero si en un alto porcentaje, lo que hace inadmisibles la cirugía limitada como pauta terapéutica si no va seguida de la radioterapia.

Diversos estudios randomizados^{13,8} han demostrado el valor de la radioterapia postcirugía conservadora en el cáncer de mama y sin lugar a la menor duda todos evidencian la reducción significativa de la recurrencia local, si bien en ningún caso se pudo demostrar un incremento de la supervivencia global. Por todo lo cual en el momento actual la radioterapia tras cirugía es el tratamiento standard para el manejo conservador del cáncer de mama.

Terminada la cirugía del tumor primitivo y la linfadenectomía axilar según las normas anteriormente analizadas se procede algún tiempo después, alrededor de tres semanas, a la práctica de la radioterapia, no debiendo retrasarse más de 16 semanas de acuerdo con el estudio prospectivo del Joint Center, cuyos resultados preeliminares fueron expuestos en la reunión de A.S.T.R.O. de 1993.

Generalmente la mama restante recibe una dosis de 45 a 50 Gy, en nuestro caso $50,44 \pm 3,55$ (rango: 45-70 Gy), durante un período de 4,5 a 5 semanas y si lo precisa una sobredosificación a volumen reducido sobre la localización primaria, 10 a 25 Gy, para nosotros de $17,70 \pm 4,43$ Gy (rango: 10-30 Gy), dependiendo de circunstancias individuales. Lo más habitual es que la irradiación global del seno se realice con telecobaltoterapia.

En nuestra serie de 218 casos, la sobreimpresión se llevo a efecto en 124 casos (56,88%), se administró mediante implante intersticial de iridio-192 en el 82,26% (102 casos), con telecobaltoterapia en el 3,23% (4 casos) o electrones acelerados en el 14,52% (18 casos). Siempre debe realizarse según disponibilidades del centro donde se lleve a efecto el tratamiento,



experiencia personal y/o características particulares de cada caso.^{17,8}

El fraccionamiento es importante, tanto por la eficacia del tratamiento como por los resultados estéticos. En virtud de los primeros se admite una dosis óptima de 180 a 200 cGy/día o lo que es igual 0,9 a 10 Gy/semanales, ya que dosis menores de 0,8 Gy/semana se asocian a índices de recurrencia local del 30%, y en lo que respecta a los segundos no se debe sobrepasar nunca los 250 cGy/día ya que de las mismas se derivan resultados cosméticos desafortunados.^{18,3}

La indicación de la sobredosificación es clara ya que de no incrementar las dosis en pacientes con márgenes positivos aumenta las recurrencias hasta un 30% y la administración del boost disminuye el riesgo; concepto que posiblemente pueda ser asumido para las pacientes con márgenes próximos de resección.

Cómo practicar la sobredosificación, depende como dijimos de las disponibilidades de cada centro y de la experiencia en particular de sus profesionales. En nuestro caso que disponemos de todas las posibilidades preferimos llevarla a efecto mediante implante intersticial porque pensamos reporta mayor eficacia biológica y mejores resultados estéticos, sin que podamos demostrarlo, ya que no conocemos ningún estudio randomizado al respecto. Cuándo llevarla a efecto creemos que a la mayor brevedad posible, que es inmediatamente después de terminada la irradiación de la mama, debiendo evaluar los límites del lecho tumoral representado por la cicatriz en la mamografía y los márgenes de seguridad atribuidos clínicamente a cada paciente sin que en ningún caso se sobrepase el 25% del volumen mamario.¹⁷ Sería deseable para facilitar la posible localización de sobredosificación y posterior seguimiento que el cirujano dejase clips a nivel del lecho de la tumorectomía.

El empleo de radioterapia en las áreas ganglionares regionales en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces es controvertido, tanto en lo que respecta al índice de recurrencia local como de supervivencia a largo plazo. Para pacientes gangliones axilares negativos en general la adición de la radioterapia no aumenta los beneficios, sin embargo para los pacientes con ganglios positivos pueden obtenerse ventajas tanto para el índice de supervivencias como para la mejora en la recurrencia local, descendiendo en este último caso dicha incidencia del 35% a un 19%. De cualquier manera si se decide la irradiación se deberán seleccionar muy permenorizadamente los casos en dependencia de los hallazgos postquirúrgicos, número de ganglios aisla-

dos, número de ganglios axilares afectos, invasión capsular, localización y tamaño de tumor, etc. Las dosis a administrar se encuentran en el rango clásico de 45 a 50 Gy con el fraccionamiento también convencional de 180 a 200 cGy.^{19,20,21,3}

4. Quimioterapia.^{22,23,24,25}

La aplicación de poliquimioterapia tras tumorectomía y linfadenectomía sin radioterapia determina un incremento del índice de recurrencias locales inadmisibles. Por este motivo se considera práctica standard la utilización de la cirugía y radioterapia en el tratamiento conservador de cáncer de mama.

En una mayoría de las series, la administración de quimioterapia adyuvante y radioterapia, ha contribuido a disminuir la incidencia de recurrencia local comparada con la de las pacientes que recibían cirugía y radioterapia solamente.^{26,27} También se ha demostrado que la secuencia de administración de radioterapia y quimioterapia puede tener importancia en la incidencia de recidivas locales y finalmente que cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre la cirugía y la aplicación de la radioterapia se empeora el índice de recurrencias.

Por estos motivos, hoy las diferentes estrategias terapéuticas incluyen quimioterapia y radioterapia de forma secuencial, concurrente o en sandwich. Alcanzando con los diversos esquemas unos índices de recurrencia comprendidos entre un 2% y un 8%, que venideros estudios prospectivos y randomizados se encargaran de dilucidar.^{28,29}

Por contra, la quimioterapia adyuvante contribuye a incrementar el porcentaje de complicaciones de las pacientes tratadas de forma conservadora en razón a las drogas empleadas, así la utilización de methotrexate aumenta la incidencia de neumonitis sintomática, la adriamicina la cardiotoxicidad y en ambos casos los resultados estéticos, por producir un mayor índice de epitelitis inducidas.

Resultados

En resumen, la recurrencia local al tratamiento conservador del cáncer de mama, se admite con la mayoría de los autores que alcanza, entre un 5-10% a los 5 años y entre un 10-20% a los 10 años. Resultados de estudios randomizados a 10 años del Instituto Gustave Roussy y de Milan³⁰, admiten similares resultados cuando comparan cirugía conservadora y radioterapia frente a mastectomía.^{31,6} Nuestros resultados se encuentran en el rango de los relacionados en la bibliografía el 6,42% (14 casos), de los cuales 8 corresponden

a los llamados fracasos centrales y 6 a los marginales.

Por tanto hay que admitir un índice de recidivas locales semejante al de la mastectomía, que en la mayoría de los casos pueden ser diagnosticado clínicamente y que en un porcentaje próximo al 33% constituye un hallazgo mamográfico, bien en forma de tumor con características de malignidad o bien por la presencia de microcalcificaciones.

En general la recidiva ocurre en la vecindad del tumor primario y en menor proporción en el resto de la mama. Ambas pueden diferenciarse por el tiempo de presentación de forma que las primeras son más tempranas y las segundas se hacen más frecuentes conforme aumenta el período tiempo transcurrido. No obstante el tiempo medio para la recurrencia esta comprendido entre 18 y los 30 meses y en 85-90% de los casos no pueden demostrarse la existencia de enfermedad a distancia. En estos casos, es decir, enfermedad recurrente sin afectación a distancia el tratamiento standard ha quedado establecido como la mastectomía de rescate que nuevamente consigue el control locorregional en el 90% de las pacientes. Algunos estudios demuestran que no existen diferencias significativas de supervivencia a 10 años entre estas mujeres y las que no desarrollaron recurrencia si bien algunos trabajos reconocen peores índices cuando la recidiva ocurre dentro de los 5 primeros años del seguimiento⁵.

Por parte de algunos autores se pretende tratar la primera recurrencia mediante cirugía amplia, no mutilante, con resultados esperanzadores que estamos empezando a conocer; no dudándose en caso de nuevo fracaso en la práctica de la mastectomía.

Tras la mastectomía de rescate no parece este indicada una nueva radioterapia, ni tampoco una quimioterapia, salvo que se acompañen de otros factores de alto riesgo, tales como intervalo libre de enfermedad corto, tumores grandes, ganglios axilares positivos, etc., ya que en estos casos el concepto de adyuvancia entendemos esta sobrepasado.

Los fracasos regionales después de tratamiento conservador son escasos apenas un 5%. En el caso de la axila debe replantearse una nueva cirugía, el fracaso local y axilar debe manejarse con mastectomía y vaciamiento axilar y finalmente la metástasis supraclavicular debe recibir la biopsia excisional seguida de irradiación. El fracaso local y la asociación de fracaso local y axilar tienen mejor pronóstico que la recurrencia supraclavicular, en este último caso la terapéutica sistémica debe plantearse³².

Conclusiones

El "tratamiento conservador" es el resultado de una completa y correcta coordinación entre cirugía, que aunque mínima y minuciosa, es radical. Así como de radioterapia, lo que permite erradicar la enfermedad macro y microscópica locorregional. Y en ocasiones de la terapia sistémica, para mejorar el control de la enfermedad a distancia. Todo lo cual permite alcanzar al menos las mismas cotas de control locorregional y supervivencias, global (SG), y libre de enfermedad (SLE), que las técnicas mutilantes, pero manteniendo la integridad corporal y con ello una mayor calidad de vida.

Bibliografía

1. Lonning PE: Treatment of early breast cancer with conservation of the breast. A review. *Act. Oncol*, 1991; (30)7:779-792.
2. Kurtz JM, Jacquemier J: Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J. Clin. Oncol*, 1990; (8) 4:591-598.
3. Fiesher B, Redmon C: Eight years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with o without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Eng. J. Med*, 1989; (320) 13:822-827.
4. Vicini FA, Eberlein TJ: The optimal extent of resection for patients with stages I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy. *Ann. Surg.* 1991; (214) 3:200-203.
5. Veronesi U, Salvadori B: Conservative Treatment of early breast cancer: Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann. Surg.* 1990; (211)3:251-259.
6. Fourquet A, Campana F: Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: A 25-year follow-up. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys*, 1989; 17:719-725.
7. McCormick B, Yahalom J: The patient perception of her breast following radiation and limited surgery. *Int. J. Rad. Oncol-Biol. Phys.*, 1989; 17:1299-1302.
8. Veronesi U, Luini A: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N. Eng.-J. Med*, 1993; (328)22:1587-1591.
9. Holland L, Connolly JL: The presence of an extensive intraductal component following a



- limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J. Clin. Oncol*, 1990; (8)1:113-118.
10. Lin PP, Allison DC: Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J. Clin. Oncol* 1993; (11)8:1536-1544.
 11. Halverson KJ, Taylor ME: Regional node management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int.J. Rad. Oncol. Biol. Phys*, 1993; 26:593-599.
 12. Hoskin PJ, Rajan B: Selective avoidance of lymphatic radiotherapy in the conservative management of early breast cancer. *Radiot. and Oncol.*, 1992; 25:83-88.
 13. The Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *JNCI*, 1990; (82) 4:277-282.
 14. Lichter AS: Conservative treatment of primary breast cancer: How much is required? *JNCI*, 1992; (84)9:659-661.
 15. Kantorowitz DA, Poulter CA: Treatment of breast cancer with segmental mastectomy alone or segmental mastectomy plus radiation. *Radiot. and Oncol.*, 1989; 15:141-150.
 16. Recht A: Nodal treatment for patients with early stage breast cancer: guilty or innocent? *Radiot. and Oncol.*, 1992; 25:79-82.
 17. Bartelink H, Garavaglia G: Quality assurance in conservative treatment of early breast cancer. *Radiot. and Oncol.*, 1991; -22:323-326.
 18. Pierce SM, Recht A: Long-term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in patients with early stage breast cancer. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 1992; 23:915-923.
 19. Kurtz JM, Amalric R: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: frequency, time course and prognosis. *Cancer*, 1989; 63:1912-1917.
 20. Haffty BG, Fischer D: Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int.J. Rad-Oncol. Biol. Phys.*, 1991; 21:293-298.
 21. Fowble B, Solin LJ: Frequency, sites of relapse and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int.J. Rad. Oncol. Biol-Phys*, 1989; 17:703-710.
 22. Fisher B, Redmong C: A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N. Eng. J. Med*, 1989; (320)8:473-478.
 23. Fisher B, Costantino J: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N. Eng. J. Med*, 1989; (320)8:479-484.
 24. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. *N. Eng. J. Med*, 1989; (320)8:491-495.
 25. Rose MA, Henderson IC: 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; 17:711-717.
 26. Blomqvist C, Tiusanen K: The combination of radiotherapy, adjuvant chemotherapy (cyclophosphamide-doxorubicin-fluorouracil) and tamoxifen in stage II breast cancer. Long-term follow-up results of a randomized trial. *Br. Cancer*, 1992; 66:1171-1176.
 27. Mansour EG, Gray R: Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. *N. Eng. J. Med*, 1989; (320)8:485-490.
 28. Rutqvist LE, Cedermark B: Radiotherapy, chemotherapy and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: A summary of three randomized trials. *Int. J. Rad Oncol. Biol. Phys*, 1989; 16:629-639.
 29. Buchholz TA, Austin-Seymour MM: Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys*, 1993; 26:23-35.
 30. Veronesi U, Zucali R: Local control and survival in early breast cancer. The Milan trial. *Int.J. Rad. Oncol. Biol. Phys*, 1986; 12:717-720.
 31. Pierquin B, Huart J: Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). *Radiot. and Oncol*, 1991; 20:16-23.
 32. Boyages J, Bosch C: Breast conservation: Long-term Australian data. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys*, 1992; 24:253-260.

Correspondencia: Prof. E. Lanzós González. Hospital Universitario "12 de Octubre". Carretera de Andalucía, Km. 5.400. 28041 Madrid.