

MONOGRAFÍA

TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Marisol Inés Arra

RESUMEN

Se define cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) a tumores primarios, mayores de 5 cm; T3 según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer, tumores de cualquier tamaño con afectación de piel o pared torácica (T4), tumores con ganglios linfáticos axilares fijos o conglomerados (N2) y tumores con afectación de los ganglios linfáticos infraclaviculares y supraclaviculares homolaterales (N3). Clínicamente presentan una significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, que infiltra piel, ulcerándola o no, e infiltración o no de los ganglios linfáticos regionales. El diagnóstico requiere confirmación histológica con determinación, además de receptores de estrógeno, progesterona, ERBB2 y ki67.

Son candidatas a mastectomía aquellas pacientes que luego del tratamiento sistémico siguen siendo tumores de gran tamaño, o que estén fijados a la pared torácica subyacente y que sean pasibles de ser resecados. También en aquellos tumores muy grandes en pacientes con mamas pequeñas, donde la relación mama tumor no permite la realización de cirugía conservadora.

El beneficio de la administración de quimioterapia preoperatoria incluye la reducción del tamaño tumoral con la consiguiente disminución de estadio, obteniéndose así una mayor tasa de conservación de la mama en pacientes que originalmente hubiesen requerido una mastectomía. También se encontraron tumores de menor tamaño al momento de la intervención quirúrgica, y mayor proporción de casos sin afección ganglionar. Esto se demostró en varios estudios (NSABP B-18, EORTC y el ECTO). Sin embargo, no hubo diferencias entre la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes en las que hubo disminución de estadio, pero sí tuvieron un mejor pronóstico las pacientes que tuvieron respuesta anatomopatológica completa.

El ensayo B-18 del NSABP comparó la administración de quimioterapia preoperatoria (doxorrubicina / ciclofosfamida) *versus* posoperatoria. Luego de la administración de doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) preoperatoria, los tamaños de los tumores mamarios disminuyeron en el 79% de las pacientes, la tasa de respuesta clínica completa fue del 36%, la respuesta clínica parcial del 43% y la respuesta anatomopatológica completa del 13%; sin embargo, no hubo diferencias en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad entre ambos grupos.

El EORTC 10902 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) es un estudio que evaluó la administración preoperatoria de fluorouracilo,

epirrubicina y ciclofosfamida y posoperatoria. La tasa global de respuesta clínica fue del 49% y la respuesta clínica completa del 6,6%. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad ni en la sobrevida global, pero sí hubo una diferencia estadística significativa en aquellas pacientes que presentaron una respuesta patológica completa tras el tratamiento de quimioterapia preoperatoria.

En el European Cooperative Trial in Operable breast cancer (ECTO) se investigó la eficacia de la administración de doxorrubicina (A) seguida de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) o de doxorrubicina y paclitaxel (AP) seguida de CMF, en comparación con quimioterapia preoperatoria AP seguida de CMF. El 78% de las pacientes presentó una respuesta clínica y el 23% de las pacientes presentaron una respuesta anatomopatológica completa a la quimioterapia preoperatoria. Se pudo conservar la mama en un mayor porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria (65% frente a 34%).

Radioterapia

Pacientes con carcinoma localmente avanzado tienen un alto riesgo de presentar recidivas locales/regionales si son tratadas solamente con cirugía o radioterapia. La administración posoperatoria de quimioterapia y radioterapia tiene un mejor control local de la enfermedad y tasas más altas de sobrevida global.

Terapia endocrina neoadyuvante

El estudio Po24 comparó la administración de letrozol preoperatorio con tamoxifeno durante 4 meses previos a la cirugía. Se evaluó la tasa de respuesta clínica global que fue significativamente superior para letrozol que para tamoxifeno (55% vs. 36%). Se vio que las pacientes tratadas con letrozol tuvieron un 45% de cirugías conservadoras de la mama *versus* un 35% en aquellas tratadas con tamoxifeno con una significación estadística ($p=0,022$).

El estudio IMPACT comparó anastrozol con tamoxifeno o con ambos administrados por 12 semanas. El objetivo primario del estudio fue comparar la eficacia de ambos tratamientos medida en respuesta clínica, con el fin de evitar una mastectomía. La tasa de respuesta clínica para anastrozol fue de un 37%, tamoxifeno de 20% y para la combinación de un 39%, respectivamente, pero sin diferencias estadísticas en el número necesario a tratar. Se realizó una mastectomía en 124 pacientes, de las cuales el 46% de las tratadas con anastrozol lograron una regresión tumoral que permitía la cirugía conservadora. La mejoría con anastrozol en comparación con tamoxifeno fue estadísticamente significativa, pero no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de tamoxifeno y combinación.

El estudio PROACT, *randomizado* y doble ciego, incluyó a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama operable o localmente avanzado, pero potencialmente operable (T2-4b) con receptores hormonales positivos y fueron seleccionadas aleatoriamente para recibir anastrozol o tamoxifeno durante 12 semanas previo a la cirugía. El 29% de las pacientes que recibieron anastrozol y 32% de las pacientes que recibieron tamoxifeno, recibieron quimioterapia concomitante. La respuesta clínica fue del 50% y del 46%, respectivamente. Las pacientes que recibieron anastrozol también tuvieron una mejoría quirúrgica, de inoperable a mastectomía y de mastectomía a cirugía conservadora, con resultados estadísticamente significativos.

Conclusión

La administración de quimioterapia neoadyuvante permite que carcinomas inoperables se vuelvan operables; sin embargo, no modifican la sobrevida libre de enfermedad. En aquellas pacientes con un tumor operable, que requerirán una mastectomía, el tratamiento neoadyuvante permite la conservación de la mama en

casos seleccionados. La obtención de una respuesta anatomopatológica completa se asocia a una mayor supervivencia global y libre de enfermedad.

El tratamiento hormonal es eficaz para reducir el estadio y evitar mastectomías. El letrozol y anastrozol son superiores al tamoxifeno; sin embargo, entre los dos inhibidores de aromatasa no hubo diferencias como tratamiento preoperatorio. El tratamiento más eficaz del carcinoma de mama localmente avanzado es su prevención.

Palabras clave

Tratamiento de carcinoma localmente avanzado. Tratamiento neoadyuvante. NSABP B-18. EORTC. ECTO. Po24. PROACT. IMPACT.

SUMMARY

Locally advanced breast cancer (LABC) includes primary tumors, greater than 5 cm; T3 in the American Joint Committee on Cancer, tumors of any size associated with skin or chest wall involvement (T4), tumors with fixed or matted axillary lymph nodes (N2), and those with involvement of the ipsilateral subclavicular and supraclavicular lymph nodes (N3). Clinically most of the volume of the breast is affected. The tumor varies in size, it can infiltrate skin, there can be ulceration or not and invasions or not of the regional lymph nodes. The diagnosis requires histological confirmation and determination of estrogen and progesterone receptors, ERBB2 and ki67.

The mastectomy is indicated in patients that after receiving systemic therapy, the tumor persists large, or is fixated to the chest wall and may not be totally excised. A mastectomy is also indicated in very large tumors in small breasts, where the breast / tumor relation does not permit a breast conserving surgery.

The benefit of the administration of preoperative chemotherapy includes the reduction of the size of the tumor, producing a down staging and obtaining a higher percentage of breast conserving surgery in patients that originally would have required a mastectomy. The tumors found at the moment of the surgery were smaller and with a greater proportion of cases of affection of the lymph nodes. This was shown in various studies (NSABP B-18, EORTC and ECTO). However, no difference was found in the overall survival and the disease free survival, but patients that had a complete histopathological response to the chemotherapy had a better prognosis.

The NSABP B-18 compared the administration of preoperative chemotherapy (doxorubicin / cyclophosphamide) versus the postoperative. After the administration of AC, tumor sizes decreased in 79% of patients, the complete clinical response rate was 36%, the partial clinical response of 43% and complete histological response of 13%, however there was no difference in overall survival and disease-free survival between the two groups.

The EORTC 10902 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) is a study that evaluated the preoperative administration of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide and postoperative. The overall clinical response rate was 49% and the complete clinical response was 6.6%. However, there was no statistical significant difference in the disease-free survival or overall survival, but statistically significant difference in those patients who had a pathologic complete response after preoperative chemotherapy.

The European Cooperative Trial in Operable breast cancer (ECTO) compared the efficacy of the administration of doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) or doxorubicin and paclitaxel (AP), followed

by CMF chemotherapy compared to the administration of preoperative AP followed by CMF. The 78% of the patients had a clinical response, and 23% of patients had a complete pathologic response to preoperative chemotherapy. The breast was preserved in a greater percentage of patients who received preoperative chemotherapy (65% vs. 34%).

Radiotherapy

Patients with locally advanced cancer have a high risk of locoregional recurrence if treated only with surgery or radiotherapy. Postoperative chemotherapy and radiotherapy have a better local control of the disease and higher rates of overall survival.

Neoadjuvant endocrine therapy

The Po24 study compared preoperative administration of letrozole with tamoxifen for 4 months prior to surgery. The overall clinical response rate was significantly higher for letrozole than tamoxifen (55% vs. 36%). The 45% of the patients treated with letrozole had a conservative breast surgery versus 35% in those treated with tamoxifen with statistical significance ($p=0.022$).

The IMPACT study compared anastrozole with tamoxifen, or both administered for 12 weeks. The primary objective of the study was to compare the efficacy of both treatments measured as clinical response, in order to avoid a mastectomy. The clinical response for anastrozole was 37%, 20% for tamoxifen and 39% for the combination respectively, but no statistical differences were found in the number needed to treat. Mastectomy was performed in 124 patients of which 46% of patients treated with anastrozole achieved tumor regression allowing conservative surgery. The improvement with anastrozole in comparison with tamoxifen was statistically significant, but no significant differences between the tamoxifen and combination group were found.

The PROACT is a randomized, double-blind study that included postmenopausal women with operable breast cancer or locally advanced, but potentially operable (T2-4b) with positive hormone receptors. Patients were randomized to receive anastrozole or tamoxifen for 12 weeks before surgery. The 29% of patients receiving anastrozole and 32% of patients receiving tamoxifen received concomitant chemotherapy. Clinical response was 50% and 46%, respectively. Patients who received anastrozole also had a surgical improvement, of inoperable breast cancer to mastectomy and of mastectomy to conservative surgery, with statistically significant results.

Conclusion

The administration of neoadjuvant therapy allows non operable carcinomas to become operable, however not having an impact over the overall survival or the disease free survival. Patients that have operable tumors that will undergo a mastectomy that receive neoadjuvant therapy may be eligible in selected cases to have a breast conserving surgery. A complete histological response is associated with a longer overall survival and disease free survival.

The neoadjuvant endocrine treatment is effective in producing a down staging and thus avoiding mastectomy. The administration of letrozole and anastrozole is superior to the use of tamoxifen, however no difference was found between both aromatase inhibitors in the preoperative treatment. The most effective treatment of locally advanced breast cancer is its prevention.

Key words

Treatment of locally advanced breast cancer. Neoadjuvance. NSABP B-18. EORTC. ECTO. Po24. PROACT.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en el mundo occidental y representa 1/5 de todos los cánceres en la mujer (18%). Es una enfermedad prevalente, tanto en países desarrollados, como en aquéllos en vía de desarrollo. El 55% de las muertes en el mundo por cáncer de mama se producen en los países más pobres.

Todos los años alrededor de un millón de mujeres y algunos miles de hombres son diagnosticados a lo largo del mundo y aproximadamente 500.000 personas mueren a causa de ello.²

La mortalidad por cáncer de mama varía ampliamente de región en región. Para los países del continente americano oscila entre un 9,7 por 100.000 para Ecuador y 24,1 por 100.000 para Uruguay. La república Argentina tiene la segunda tasa de mortalidad del continente de 21,8 por 100.000 habitantes, lo que se traduce en 5.400 muertes por año. La incidencia de la enfermedad también es heterogénea a lo largo del país.³

El cáncer de mama localmente avanzado comprende a un grupo heterogéneo de tumores con una amplia variedad de presentaciones. Se caracteriza por tumores de gran tamaño con invasión o no de la piel o de la pared torácica, o con invasión de los ganglios linfáticos homolaterales o cadena mamaria interna o ganglios supraclaviculares en ausencia de enfermedad metastásica.⁴ Estos tumores se clasifican en estadios IIB, IIIA, IIIB o IV, según el American Joint Committee for Cancer Staging.⁵ El carcinoma de mama localmente avanzado es frecuente en países en desarrollo, presumiblemente por varios factores que incluyen bajo nivel socioeconómico e ignorancia. Debido a su clínica y evolución diversa, representa un reto terapéutico y es indispensable un sincronizado trabajo en equipo entre los médicos tratantes: los mastólogos, oncólogos

y radioterapeutas, con el fin de no producir demoras intertratamientos, que modifican las valoraciones de las respuestas.

A lo largo del tiempo su tratamiento pasó de ser unimodal de cirugías radicales mutilantes o de recibir dosis altísimas de radioterapia en tumores inoperables a estrategias combinadas como cirugía, radioterapia, quimioterapia, con o sin hormonoterapia.

La introducción de la quimioterapia neoadyuvante tuvo un importante impacto en estas pacientes. Permitió reducir el tamaño tumoral, aumentar la resecabilidad quirúrgica de los tumores, lograr cirugías conservadoras en tumores que antes resultaban improbables, obtener respuesta histológica completa, permitir conocer la quimiosensibilidad del tumor y de producir subestadificaciones patológicas del T y del N. Lo que no logró mejorar fueron las tasas de supervivencia global. Un gran número de estudios aleatorios intentaron demostrar el mejor tratamiento.

Los objetivos de la monografía son desarrollar los distintos esquemas de quimioterapia neoadyuvante con sus estudios pertinentes, presentar los diferentes tratamientos locales y sistémicos con sus efectos adversos, ventajas y desventajas, la evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, identificar a pacientes pasibles de tratamiento conservador. Se destacará la importancia de lograr una respuesta anatómopatológica completa y el valor de una respuesta parcial. Resaltar el rol de los estudios de imágenes, mamografía, ecografía y resonancia, para el carcinoma de mama localmente avanzado. Se tratarán también los esquemas de hormonoterapia y se mencionarán los factores de pronóstico.

Definición de carcinoma de mama localmente avanzado

Se define tumores de mama localmente avanzado (CMLA) a tumores primarios, mayores

de 5 cm; T3 según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer, tumores de cualquier tamaño con afectación de piel o pared torácica (T4), tumores con ganglios linfáticos axilares fijos o conglomerados (N2) y tumores con afectación de los ganglios linfáticos subclaviculares y supraclaviculares homolaterales (N3). Tumores de 3 a 5 cm en mamas pequeñas también se comportan como tumores localmente avanzados y se beneficiarían con un tratamiento similar (Tabla I).⁶

La presencia de ganglios linfáticos supraclaviculares a partir de la séptima edición de TNM deja de ser estadio IV y pasan a ser estadio IIC, y las pacientes son pasibles de tratamiento local/regional, similar al resto de los estadio III. La persistencia de adenopatías supraclaviculares postratamiento neoadyuvante no impide el tratamiento quirúrgico de la mama y éstas serán pasibles de tratamiento radiante.

El carcinoma inflamatorio de la mama es una forma de cáncer de mama localmente avanzado caracterizado por las siguientes manifestaciones clínicas, que aparecen en forma rápida, por lo general en semanas, en menos de 6 meses, cambios de coloración, que oscila del rojo al morado y que afecta al menos un tercio de la mama, engrosamiento y piel de naranja, edema o calor y un reborde palpable en el margen de la induración (Tabla II). Otros hallazgos que se pueden encontrar en el carcinoma inflamatorio, pero que no forman parte de la definición, son los nódulos eritematosos dispersos, sobre el tórax, dolor mamario y equimosis. El carcinoma

ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA			
0	Tis	N0	M0
I	T1*	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

* Incluye T1mic (microinvasión; 0,1 cm).

Tabla I

inflamatorio representa una entidad aparte del carcinoma de mama localmente avanzado, dado que muestra alteraciones genéticas y fenotípicas peculiares como su tendencia a metastatizar a distancia, su capacidad de angiogénesis y angi-invasión que explican su rápida evolución y pobre sobrevida.^{8,9}

Existen carcinomas de mama localmente avanzados operables e inoperables.

El tratamiento adyuvante sistémico ha sido parte del tratamiento integral del manejo del cáncer de mama primario. La quimioterapia ad-

	Localmente avanzado	Carcinoma inflamatorio
Tiempo de evolución	>3 meses	<3 meses
Primer signo	Nódulo palpable	Signos inflamatorios
Mamografía	Nódulo maligno	Patrón difuso, edema de piel, formas indiferenciadas
Anatomía patológica	Variable	Infiltración de linfáticos dérmicos
Receptores	50-60%	Poco frecuente
Supervivencia a 5 años	20-30%	0-5%

Tabla II. Cuadro comparativo entre carcinoma de mama localmente avanzado y carcinoma inflamatorio.⁷

Reference	Years	N° of pts	Dose (Gy)	5-years survival (%)	LRC (%)	Remarks
Fletcher et al. ¹⁶	1948-1962	273	80-100	28	68	Protacted therapy over 10-11 weeks
Bruckman et al. ¹⁷	1968-1976	116	40-85	25	64	Therapy over 6.5 weeks: 41 patients received adjuvant therapy
Treuniet-Donker et al. ¹⁸	1965-1974	129	46-70	17	60%-MeV 30%-Ortho	Local control evaluated at 40 months among responders
Amalric et al. ¹⁹	1960-1974	341	75-80	37**	59	
Bedwinek et al. ²⁰	1960-1975	83	40-70	-	39	
Chu et al. ²¹	1958-1978	147	60-70	24	49	63 patients received adjuvant therapy

** DFS

Tabla III. Radioterapia radical en cáncer de mama.¹³⁻¹⁸

yuvante posoperatoria, la hormonoterapia y el trastuzumab, reducen significativamente el riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama en pacientes de cualquier edad con ganglios axilares positivos o negativos. Aunque la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan el valor de la quimioterapia adyuvante se realizan en estadios I y II, también incluyen pacientes de estadio III operables.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Los primeros en investigar el tratamiento para el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) fueron los cirujanos. En 1943 Haagensen y Stout de la universidad de Columbia, publicaron datos tempranos sobre los resultados desfavorables de la cirugía radical como único tratamiento para el CMLA, reportando una alta tasa de recidiva local de 46% y con una baja supervivencia a 5 años de tan sólo el 6%.¹⁰ Los signos locales como la ulceración y edema de piel, la fijación al músculo pectoral y la presencia de adenopatías axilares voluminosas eran consideradas características de pronóstico desfavorables, pero no contraindicaciones para la resección. Sin embargo, pacientes con edema extenso de la piel de la mama o lesiones satélites, nódulos paraesternales o intercostales, edema del brazo, metástasis supraclaviculares o carcinoma inflamatorio eran criterios de inoperables.

Haagensen y Stout luego plantearon la radioterapia como único tratamiento para el cáncer de mama.^{11,12} En los estudios iniciales la dosis administrada fue limitada por los efectos adversos agudos que generaba en la piel. Radioterapia fraccionada con dosis más altas de hasta 60 Gy también fueron testeadas, lo que demostró una mejoría en la sobrevida a 5 años en T3 y T4 (Tabla III).

Dosis aún mayores de 80-90 Gy también fueron utilizadas, lo que llevó a mayores complicaciones pulmonares, cardíacas, edema en la mama y linfedema, lesiones en el plexo braquial, contractura de la cintura escapular, fibrosis y necrosis de la pared torácica.

Las dosis de radioterapia sobre la mama y pared torácica también fueron inadecuadas para el control de tratamiento del CMLA. Los estudios realizados durante las décadas de 1970 y 1980 por el Joint Center Radiation Therapy, el Guy's Hospital y el Mallinckrodt Institute of Radiation, revelaron tasas de fracaso muy altas, con porcentajes de recidiva local a los 5 años variables entre el 46% y 71%, y porcentajes de sobrevida a los 5 años del 16% al 30%.^{19,22}

Los protocolos de quimioterapia revolucionaron el tratamiento del CMLA. En sus inicios se temían los efectos potencialmente negativos de la quimioterapia preoperatoria sobre las tasas de complicaciones quirúrgicas, el valor de pronóstico de la estadificación axilar y la sobrevida global luego de la cirugía tardía. Estudios publica-

dos en las décadas de 1980 y 1990 aliviaron y resolvieron estos temores.

Un estudio de 197 pacientes evaluó la morbilidad posoperatoria luego de una quimioterapia preoperatoria agresiva, en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado tratadas con mastectomía. Ciento seis pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria y 91 pacientes no la recibieron. Las pacientes sometidas a quimioterapia preoperatoria demostraron una menor tasa de formación de seromas en el posoperatorio, 15% vs. 28% ($p=0,04$). También demostró que un retardo mayor a 30 días en la iniciación de la quimioterapia posoperatoria disminuyó significativamente la sobrevida global. ($p=0,04$).²³

Danforth, et ál. también encontraron que la quimioterapia preoperatoria no tenía efectos adversos sobre la tasa de complicaciones quirúrgicas y no retrasaba el tratamiento posoperatorio. La mayoría de las pacientes están preparadas para la cirugía 3-4 semanas después del último ciclo de quimioterapia, cuando las cifras absolutas de neutrófilos y plaquetas son superiores a 1.500 y 100.000, respectivamente.²⁴

Un estudio de McCready demostró el valor de pronóstico de la estadificación axilar en pacientes con CMLA, que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida por disección de los ganglios axilares.²⁵

Ciento treinta y seis pacientes fueron sometidas a una mastectomía radical modificada luego de la quimioterapia neoadyuvante y se vio que las pacientes que presentaron una respuesta patológica completa en la pieza de mastectomía, tenían una tasa de sobrevida a los 5 años del 80%. Pacientes que presentaron 10 ganglios positivos o más, tuvieron una sobrevida a los 5 años del 10%, y pacientes con respuestas intermedias a la quimioterapia obtuvieron tasas de sobrevida intermedias.

Varios ensayos prospectivos demostraron que el retraso de la cirugía mientras se suministra quimioterapia sistémica no compromete los

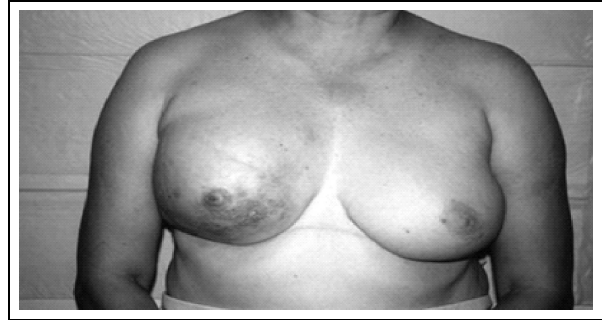


Figura 1. Signos de cáncer de mama localmente avanzado apreciables en la inspección: asimetría mamaria, eritema y eccema, debido a la invasión de la piel.³⁰

resultados, si se la compara con cirugía y quimioterapia posoperatoria. Se demostró que la quimioterapia neoadyuvante no empeora la sobrevida y mejora las posibilidades de resección. Aproximadamente el 80% de las pacientes presentó una disminución significativa del tamaño del tumor primario y sólo el 2-3% mostró signos de progresión.²⁶⁻²⁸

La resección resulta esencial para documentar la respuesta a la quimioterapia y conseguir el control local/regional, ya que la evaluación clínica es poco fiable.^{29,30}

En la actualidad el mejor control de la enfermedad se logra con quimioterapia preoperatoria, seguida por cirugía y luego radioterapia. Estudios compararon la quimioterapia preoperatoria con la posoperatoria en mujeres con CMLA y también en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos.

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar un examen físico detallado documentado de los hallazgos en una completa historia clínica. La exploración de la mama debe realizarse con la paciente sentada y también en posición supina (Figura 1). Primero deben inspeccionarse las mamas con la paciente sentada y con los brazos relajados, observando diferencias en el tamaño entre ambas mamas y alteraciones en la forma.³² Se pueden observar ade-

más, retracciones por extensión local del tumor, edema mamario por obstrucción de linfáticos de la piel por células tumorales y eritema. La inspección de los pezones debe incluir la simetría, la retracción y los cambios en las características de la piel. Después de la inspección con los brazos relajados, la paciente debe levantar los brazos para permitir una exploración más completa de la mitad inferior de las mamas. La inspección se completa con la contracción de los músculos pectorales ejerciendo presión contra las caderas. Tumores localizados superficialmente pueden ponerse en evidencia con esta maniobra.³³ El siguiente paso en la exploración es la palpación de los ganglios regionales. La inspección de los ganglios axilares y supraclaviculares se realiza óptimamente con la paciente en posición sentada. Se explora la axila derecha con la mano izquierda, mientras sostiene flexionando el brazo derecho de la paciente. Esta posición permite la relajación del músculo pectoral y el acceso al espacio axilar, y se invierte para examinar la axila izquierda. De existir ganglios palpables se deben determinar sus características; blando, duro, doloroso, si son de gran tamaño, si son únicos o múltiples o si forman conglomerados. También deben evaluarse si son fijos o móviles. Por último se deben palpar los huecos supra- e infraclaviculares.^{34,35}

La exploración de la mama se completa con la paciente en posición supina y con el brazo homolateral levantado por encima de la cabeza. A continuación se explora el tejido mamario, siguiendo un patrón radial o circular concéntrico, siempre que se explore toda la mama.

Los hallazgos clínicos en un cáncer de mama localmente avanzado se caracterizan por una significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, que infiltra piel, ulcerándola o no y con infiltración de los ganglios linfáticos regionales. Algunos son de gran tamaño con infiltración local, pero sin agresividad sistémica, no teniendo afectación gan-

glionar, y otros son tumores más pequeños de crecimiento rápido y escasa afectación local, pero con gran diseminación a los ganglios linfáticos.

Se deben solicitar análisis básicos de sangre, como hemograma, hepatograma, fosfatasa alcalina y niveles de calcio. Se debe completar con estudios de imágenes específicos, como mamografía mamaria bilateral y ecografía mamaria. Se deberá incluir radiografía de tórax, ecografía abdominal y un centellograma óseo corporal total. Otros estudios están indicados sólo ante la presencia de síntomas específicos, como una tomografía de cerebro para síntomas neurológicos nuevos o radiografías dirigidas para el dolor óseo. La búsqueda de metástasis en una paciente con cáncer de mama en estadios tempranos y asintomática es positiva en 1-3% de los casos, pero en CMLA aumenta al 30%.³⁶

Los hallazgos de estudios de imagen se consideran elementos de estadificación si se obtienen dentro de los 4 meses desde el diagnóstico, en ausencia de progresión de la enfermedad. Estos estudios deben incluir el tamaño tumoral inicial, la invasión de la pared torácica y la presencia o ausencia de metástasis regionales o a distancia. Los hallazgos obtenidos luego que una paciente haya recibido quimioterapia neoadyuvante, tratamiento hormonal, inmunoterapia o radioterapia, no se consideran elementos de la estadificación inicial.

Todas las pacientes necesitan un adecuado diagnóstico histológico inicial. El manejo inicial del carcinoma localmente avanzado requiere una muestra histológica con biopsias del tumor con aguja gruesa sin guía ecográfica como el *tru-cut* o bajo guía ecográfica, como la *core biopsy* o de incisión para la confirmación del diagnóstico. La aguja gruesa se prefiere antes que la aguja fina, puesto que esta técnica no permite distinguir fácilmente el carácter invasivo del que no lo es. Existen distintos tipos de calibre de aguja de *tru-cut*, la más utilizada es de 14 gauge.

Se deben realizar al menos cinco disparos que permiten obtener cilindros con suficiente material para confirmar el diagnóstico de cáncer invasivo y determinar los biomarcadores de pronóstico y predicción necesarios (receptores de estrógeno, progesterona, ERBB2), grado y ki67. La importancia radica en identificar correctamente el tumor con el fin de optimizar los recursos y elegir el adecuado tratamiento sistémico.³⁷⁻³⁹

Cabe la posibilidad de obtener una biopsia con aguja, negativa en una lesión clínicamente sospechosa; en ese caso debería realizarse una biopsia abierta para establecer el diagnóstico. En los casos donde hay afectación de la piel se puede realizar una biopsia con un sacabocados o *punch*. Si existiesen adenopatías axilares o adenopatías supraclaviculares fijas, puede emplearse la aspiración con aguja fina para confirmar el diagnóstico.

Se debe realizar una mamografía bilateral con proyección axilar independientemente de la edad de la paciente y de la fecha de su último estudio más reciente. La importancia de la mamografía, además de visualizar el tumor primario, es descartar la presencia de un tumor sincrónico bilateral o de detectar posibles metástasis. Las microcalcificaciones sospechosas difusas o las lesiones múltiples en diferentes cuadrantes indican enfermedad multicéntrica y representan una contraindicación para el tratamiento conservador de la mama.⁴¹ Estas pacientes deberán ser sometidas a una mastectomía independientemente de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (Figura 2).

En los casos en los que la densidad mamaria interfiera con la evaluación mamográfica adecuada de la extensión del tumor, la ecografía puede proporcionar una valoración exacta del tamaño del tumor invasivo. Aunque la mamografía suele ser superior a la exploración clínica en cuanto a la predicción de una respuesta clínica completa, no es muy fiable con respecto a pronosticar la respuesta anatomopatológica



Figura 2. Carcinoma de mama localmente avanzado con ulceración de la piel y compromiso axilar.⁴⁰

completa. La ecografía mamaria y de la axila proporciona con frecuencia un informe valioso respecto a la extensión de la enfermedad. En particular, la ecografía axilar se puede emplear para guiar la aspiración con aguja fina.⁴¹⁻⁴³

La presencia de metástasis ganglionares axilares y o infraclaviculares, detectadas con ecografía, proporciona una información de pronóstico. La ecografía presenta una tasa de falsos negativos del 20%, ya que metástasis axilares menores a 5 mm no son detectadas.⁴⁴

La resonancia se ha convertido en un método útil para definir la extensión y los patrones de crecimiento de los tumores de mama, en particular en pacientes con riesgo elevado y en las que presentan mayor densidad mamográfica.⁴⁵⁻⁴⁸

También se ha demostrado la utilidad de la resonancia magnética en la evaluación de la respuesta tumoral a la quimioterapia preoperatoria; tiene mayor exactitud que la mamografía.^{49,50}

El tamaño del tumor residual observado mediante resonancia magnética se correlaciona con el hallado en el estudio anatomopatológico.^{51,52}

Dado que la resonancia es menos sensible para identificar el carcinoma ductal in situ, ésta puede subvalorar la enfermedad residual tras la administración de quimioterapia preoperatoria.

También permite identificar distintos patrones de crecimiento tumoral, por lo que sería útil para identificar a pacientes que serían candidatas a cirugía conservadora tras quimioterapia neoadyuvante (Figura 3).

Las pacientes que reciben la quimioterapia preoperatoria deben ser nuevamente evaluadas después de cada ciclo, para documentar la respuesta y explorar las opciones quirúrgicas. Se debe colocar un marcador bajo guía ecográfica o mamográfica cuando el tumor haya disminuido su tamaño a menos de 2 cm. Si se coloca antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante, es posible que el tumor disminuya su tamaño de manera excéntrica, lo que dejaría el marcador en el margen del tumor residual y no en el centro. Luego de colocar los clips se debe realizar una mamografía control, para documentar la correcta posición del mismo. Los estudios de imagen son útiles para la evaluación intermedia. Si la respuesta es mínima o nula después de los ciclos iniciales, se debe decidir si se pasa a la cirugía o se cambia a una terapia sistémica diferente.^{54,55}

La cirugía de rescate permite la evaluación anatomopatológica completa, lo que facilita las decisiones sobre el tratamiento adyuvante. Si se selecciona un régimen alternativo, es necesario repetir la evaluación después de dos ciclos del nuevo tratamiento. Los estudios de imagen son esenciales después de completar la terapia neoadyuvante, para la planificación quirúrgica preoperatoria final. Las pacientes que inicialmente parecen tener una densidad de cáncer unifocal en el momento diagnóstico, pueden mostrar la aparición de microcalcificaciones enmascaradas extensas o de tumores satélites multicéntricos después de la quimioterapia, y esos hallazgos pueden hacer imprescindible la mastectomía.

El PET (Positron Emission Tomography) obtiene imágenes que reflejan funciones fisiológicas y metabólicas que tienen lugar en células vivas. Se une un isótopo emisor de positrones a

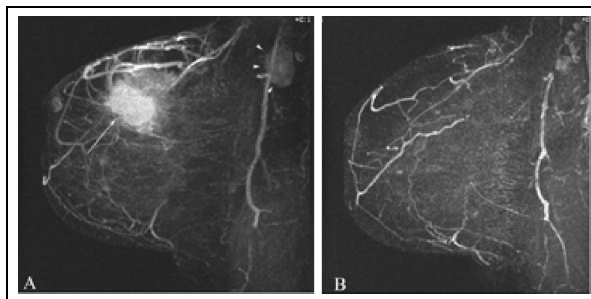


Figura 3. Resonancia magnética nuclear. **A:** Visualización de masa tumoral en región mamaria y compromiendo planos posteriores. **B:** Postratamiento de quimioterapia con notoria reducción del tamaño tumoral.⁵³

una molécula que es ingerida o metabolizada a alta velocidad por las células tumorales de alto crecimiento. El PET es muy específico de los tumores malignos de mama. Los estudios de imagen híbridos PET-TC son para valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.^{56,57}

Las pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado deben ser sometidas a una evaluación multidisciplinaria antes del tratamiento. El equipo multidisciplinario debe contar con médicos oncólogos, mastólogos, anatomopatólogos, radioterapeutas y cirujanos plásticos, para establecer un adecuado abordaje terapéutico y consensuar el tratamiento con los profesionales actuantes y con la paciente, con el fin de evitar transmitir distintas opiniones.

TRATAMIENTO LOCAL

Mastectomía

Sigue siendo el *gold standard* la cirugía de Madden, aunque actualmente se tiende a realizar cirugías más conservadoras y con menos mutilación. Son candidatas a mastectomía aquellas pacientes que luego del tratamiento sistémico siguen teniendo tumores de gran tamaño o que estén fijados a la pared torácica subyacente, y que sean posibles de ser resecados con una mastectomía radical y una resección en bloque

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. La paciente desea una terapia conservadora de la mama. 2. Disponibilidad de radioterapia. 3. Acceso a sistemas de apoyo familiar y social. 4. Resolución del edema de la piel. 5. Curación de úlceras cutáneas. 6. Tamaño del tumor solitario residual <5 cm. 7. Ausencia de fijación a la piel o la pared del tórax. 8. Ausencia de colagenopatías. 9. Ausencia de invasión linfática intramamaria extensa. 10. Ausencia de calcificaciones sospechosas extensas. 11. Ausencia de multicentricidad (focos de tumor en diferentes cuadrantes de la mama). |
|---|

Tabla IV. Criterios de selección para cirugía conservadora de la mama tras quimioterapia neoadyuvante.

de la musculatura subyacente. También pacientes con enfermedad avanzada y con una herida local debilitante que podrían beneficiarse con una mastectomía higiénica paliativa. Generalmente no es posible el cierre primario y se requiere de técnicas de reconstrucción de la pared torácica con injertos de piel, colgajos avanzados, colgajos epiplónicos o colgajos miocutáneos, para rellenar el defecto. También en aquellos tumores muy grandes, en pacientes con mamas pequeñas donde la relación mama / tumor no permite la realización de cirugía conservadora.

Cirugía conservadora de la mama

El tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado es la quimioterapia neoadyuvante, que disminuye el tamaño del tumor primario de manera tal que se vuelvan operables. En pacientes seleccionadas, es decir, en aquellas con una resolución completa del edema cutáneo, una adecuada disminución del tamaño tumoral, sin una invasión linfática intramamaria extensa, sin microcalcificaciones sospechosas ni indicios de multicentricidad, la terapia conservadora podría ser una opción adecuada para el tratamiento local de la enfermedad (Tabla IV). En pacientes que cumplen estos criterios, las tasas de recidiva local y de sobrevida libre de enfermedad a los 10 años luego de terapia conservadora, son similares a las que se ven en las

pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales.⁵⁸

La magnitud de la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en el CMLA condujo a investigaciones sobre la conservación de la mama en pacientes seleccionadas. Al principio no estaba muy claro si la respuesta clínica guardaba relación con una disminución concéntrica de la masa inicial o con tumor primario, que dejaba focos de células malignas en el parénquima restante. Singletary, et ál. realizaron un estudio de aplicabilidad para evaluar la extensión anatomopatológica de la enfermedad residual en 136 pacientes con CMLA tratadas mediante quimioterapia neoadyuvante. El estudio reveló que el tumor residual hubiese sido posible de ser extraído mediante cirugía conservadora en un 25% de los casos.⁵⁹

Como cualquier cirugía curativa de la mama, el objetivo principal es extirpar el tumor y conseguir márgenes negativos. En pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante un 30% presenta una respuesta clínica completa, mientras en las que reciben además trastuzumab la cifra de respuesta completa puede llegar hasta el 60%, lo que dificultaría localizar la zona donde se encontraba el tumor durante la cirugía.⁶⁰

En casi dos tercios de las pacientes con respuestas clínicas completas, el estudio anatomopatológico reveló presencia de tumor residual, por lo que debería asegurarse de presentar már-

genes libres de tumor en la pieza quirúrgica. Esto se podría obtener con la colocación de clips metálicos durante los ciclos de quimioterapia, permitiendo así la localización del tumor original que sería muy difícil o imposible en aquellas pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.⁶¹

Cirugía de reconstrucción mamaria

La administración de quimioterapia neoadyuvante no debe constituir una contraindicación para la reconstrucción mamaria inmediata tras mastectomía, en aquellas pacientes que no sean pasibles de tratamiento conservador.^{62,63} Aun luego de una mastectomía, presenta elevado riesgo de recidivas en la pared torácica.⁶⁴ Por este motivo las pacientes deberán recibir radioterapia luego de la cirugía. Un estudio de Tran y cols. examinó las complicaciones precoces y tardías de la administración de radioterapia pre- y posreconstrucción mamaria con colgajos miocutáneo del músculo recto del abdomen (TRAM). De las 102 pacientes, a 32 casos se les realizó una reconstrucción mamaria inmediata previa radioterapia mientras que el resto, 70 pacientes, recibieron radioterapia previa a la reconstrucción. El seguimiento medio fue de 3 y 5 años, para la reconstrucción inmediata y la diferida. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque en el grupo de reconstrucción inmediata se observó un ligero aumento de complicaciones tempranas. Si se observaron diferencias en las complicaciones tardías, fueron mayores en la reconstrucción inmediata, 44% *versus* 9% en la diferida, e incluyeron necrosis grasa, pérdida de volumen del colgajo y contractura del colgajo. Foster y col. concluyeron que la reconstrucción mamaria inmediata presenta una morbilidad mínima con complicaciones poco importantes. En varios estudios se demostró que la administración de quimioterapia neoadyuvante y posterior reconstruc-

ción mamaria inmediata con tejidos autólogos es segura,⁶⁵⁻⁶⁸ no retrasa el posterior tratamiento complementario y no se asocia a un aumento de la recidiva local o a un retraso en la detección de ésta.^{69,70}

En un estudio del M.D. Anderson Cancer Center, 110 pacientes fueron sometidas a una mastectomía con reconstrucción mamaria inmediata y radioterapia posoperatoria, y se compararon con pacientes de similares edades pero sin reconstrucción inmediata. Se analizó cada plan de radioterapia para ver si era completo o no, y se evitaba estructuras críticas vecinas. Se encontró compromiso en 52% de los planes de radioterapia en pacientes con reconstrucción inmediata *versus* un 7% de las pacientes que no presentaron reconstrucción inmediata ($p=0,0001$). El compromiso fue mayor en aquellas pacientes con planes de radioterapia en el lado izquierdo. Es necesario tener en cuenta el plan de radioterapia y la posibilidad de compromiso, cuando se plantea una reconstrucción inmediata.⁷¹

Hay estudios que demuestran que la reconstrucción mamaria inmediata puede comprometer la calidad de la radioterapia, lo que puede dar lugar a una mayor radiación cardíaca y pulmonar.⁷²

En el M.D. Anderson Cancer Center pacientes con CMLA que se someten a una mastectomía, se les suele realizar una reconstrucción mamaria diferida luego de haber finalizado la radioterapia. La excepción es la presencia de un defecto torácico tras la cirugía primaria, donde se necesita una reconstrucción inmediata con colgajo TRAM libre o un colgajo de dorsal ancho.

Tratamiento sistémico

La terapia sistémica se introdujo hace más de 40 años para el tratamiento de cáncer de mama inoperable, seguido de cirugía o radioterapia, o ambas.⁷³ La terapia sistémica de inducción ofrece las siguientes ventajas potenciales,

como el inicio temprano de la terapia sistémica, la valoración de la respuesta in vivo y disminución de la extensión del tumor primario y de las metástasis linfáticas regionales. Permite la posibilidad de realizar cirugías menos extensas, como también la prevención del crecimiento de metástasis subclínicas y la llegada de agentes citotóxicos con la vascularización intacta. Las posibles desventajas incluyen el retraso del tratamiento quirúrgico, inducción de la fármaco-resistencia, mayor carga tumoral a tratar y poca fiabilidad de la estadificación clínica. Las ventajas prácticas superan las desventajas, principalmente por la capacidad de monitorizar la respuesta a la terapéutica de manera seriada y la disminución del tamaño tumoral, que permite llevar a cabo intervenciones conservadoras.

Quimioterapia neoadyuvante

Los primeros estudios clínicos con quimioterapia neoadyuvante, a los cuales también se los denomina quimioterapia de inducción, quimioterapia primaria o quimioterapia preoperatoria, se iniciaron a finales de la década de 1970, cuando se evaluaron los beneficios que aportaba la quimioterapia a las mujeres con carcinoma de mama localmente avanzado en diversos ensayos; y en la mayoría de los casos, aparte de observar que mejoraban las tasas de pacientes pasibles de ser operadas, se obtuvieron mejores resultados en la supervivencia.^{74,75}

Basándose en estos resultados y en la falta de estrategias alternativas eficaces, la administración de quimioterapia preoperatoria antes del tratamiento local se convirtió en un estándar para el cáncer de mama no metastásico inicialmente inoperable. La siguiente generación de ensayos incluyó a pacientes con tumores de mayor tamaño pero resecables, considerando que un tratamiento preoperatorio podría conseguir que más pacientes sean candidatas a un tratamiento conservador de la mama. En la mayoría de las pacientes tratadas con quimioterapia preope-

ratoria se observa una respuesta clínica y anatomopatológica. La tasa de respuesta clínica oscila entre el 49% y 93%, y la respuesta anatomopatológica completa (RCap) entre el 4% y 30%. Con estas respuestas los tratamientos conservadores se volvieron más frecuentes.

Además de facilitar la conservación de la mama, el tratamiento preoperatorio permite evaluar la sensibilidad in vivo. La utilidad de la misma aún no está clara y el modo de evaluar la respuesta es importante, puesto que la respuesta clínica completa (RCc) no siempre coincide con la respuesta anatomopatológica completa (RCap).^{76,77}

Hubo estudios de primera generación donde se observó que la mayoría de los tumores respondían a la quimioterapia neoadyuvante con disminución del estadio de los tumores. La mayoría de estos ensayos mostró que los tumores primarios disminuyeron de tamaño; hubo un aumento de casos sin metástasis axilares y se mejoró la conservación de la mama. No se encontraron diferencias entre la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad, pero sí hubo un mejor resultado en pacientes con respuesta anatomopatológica completa. Los resultados sugieren que la respuesta a la quimioterapia no es suficiente para modificar la evolución natural de la afectación sistémica, pero que pacientes con respuestas clínicas y anatomopatológicas completas suponen mayor quimiosensibilidad sistémica (Tabla V).

Powles y col. realizaron un estudio controlado y aleatorio que asignó a 212 pacientes con cáncer de mama operable para que recibieran 4 ciclos de metotrexato, mitoxantrona con o sin mitomicina (MMM), luego se sometieron a una intervención quirúrgica y finalmente recibieron 4 ciclos más de MMM, *versus* 8 ciclos de MMM luego de la cirugía. Se administró tamoxifeno junto con la quimioterapia. En el grupo que recibió quimioterapia preoperatoria la respuesta clínica fue 85%, la frecuencia de observación de tumores de menos de 2 cm en el estudio

Estudio	N° de pacientes	Estadio	Tratamiento	Tasa de respuestas objetivas (completa+parcial)	Respuesta completa anatomopatológica	Conservación de la mama	Sobrevida libre de enfermedad	Sobrevida global
Powles y col.	212	T1-T3	MMM→C→MMM M vs. C→MMM (metotrexato, mitoxantrona +/- mitomicina)	85	10	87% vs. 72% (p<0,005)	Med. seg. 28 meses 91% vs. 90% (p=NC)	Med. seg. 28 meses (NC)
NSABP B-18	1523	Cáncer de mama operable	AC→C vs. C→AC	80	9	67% vs. 60% (p=0,002)	Med. seg. 56 meses 65% vs. 70% (p=0,27)	Med. seg. 9 años 69% vs. 70% (p=0,80)
EORTC 10902	698	T1-T4 N0-N1	FEC→C vs. C→FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida)	49	2	23% vs. 18% (p=NC)	Med. seg. 56 meses 65% vs. 70% (p=0,27)	Med. seg. 56 meses 65% vs. 70% (p=0,27)

Tabla V. Estudios de primera generación sobre quimioterapia preoperatoria.

anatomopatológico fue mayor (86% vs. 43%; $p<0,001$), la tasa de respuesta anatomopatológica completa fue del 10% y se pudo conservar la mama con mayor frecuencia (87% vs. 72%; $p<0,005$). A pesar de que en el grupo que recibió tratamiento preoperatorio disminuyó el estadio de los tumores, no se apreciaron diferencias en cuanto a la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad.⁷⁸

El ensayo B-18 del NSABP, randomizó a 1.523 pacientes con cáncer de mama operable y comparó la administración de quimioterapia preoperatoria versus posoperatoria. Las pacientes fueron diagnosticadas con biopsia con aguja fina o con aguja gruesa, y luego randomizadas para recibir cirugía: tumorectomía con vaciamiento axilar o mastectomía radical modificada, seguido por 4 ciclos de quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida (AC 60/600 mg/m²) cada 21 días, o la misma quimioterapia seguida por cirugía. En mujeres de 50 años o más, recibieron tamoxifeno al finalizar la quimioterapia. Antes de cada ciclo de AC y de la intervención quirúrgica se determinó el tamaño clínico del tumor (Figuras 4 a 7).

Luego de la administración de AC preoperatoria los tamaños de los tumores mamarios

disminuyeron en el 79% de las pacientes, la tasa de respuesta completa fue del 36%, la respuesta clínica parcial del 43% y la respuesta clínica anatomopatológica del 13%. El 89% de las pacientes presentaban ganglios positivos y se observó una respuesta ganglionar clínica en un 73% de los casos, con respuesta clínica completa y 44% con respuesta anatomopatológica completa. No se observaron ganglios axilares en un 42% de las pacientes que había recibido tratamiento después de la intervención y en el 58%

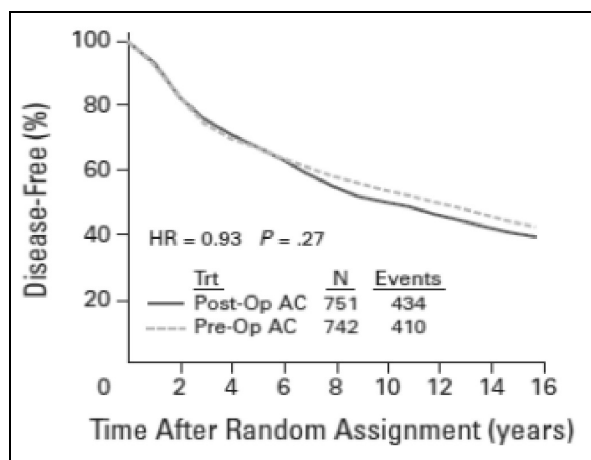


Figura 4. NSABP B-18. Supervivencia libre de enfermedad.

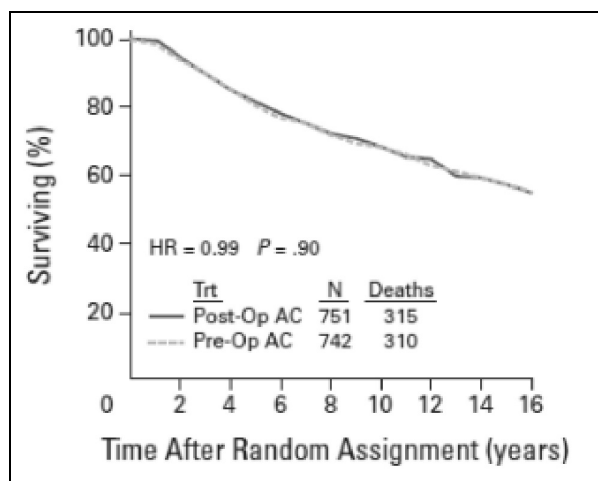


Figura 5. NSABP B-18. Sobrevida global.

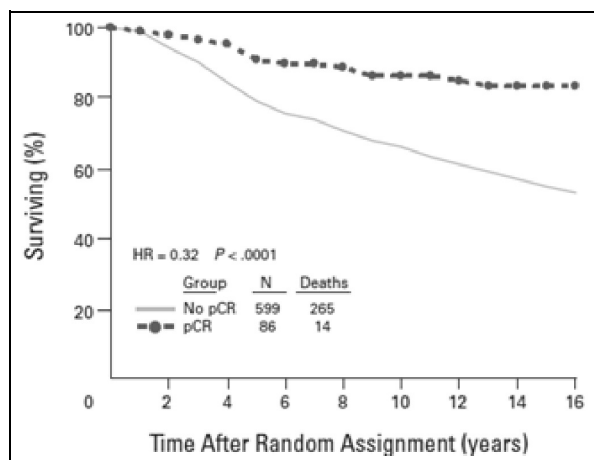


Figura 7. NSABP B-18. Sobrevida global según la respuesta anatomopatológica completa.

de las que lo habían recibido antes ($p=0,0001$). No obstante, a pesar de la disminución del estadio de los tumores observada en el grupo que recibió tratamiento preoperatorio (79% de las respuestas clínicas, una mayor proporción de los casos sin afectación ganglionar y una mayor tasa de conservación de la mama), no hubo diferencias en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad entre ambos grupos. La sobrevida libre de enfermedad estimada a 5, 8 y 16 años fue del 67%, 58% y 42%, respectivamente en pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia preoperatorio y del 67%, 55%

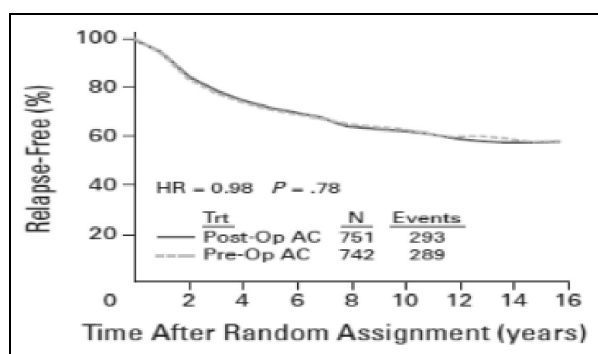


Figura 6. NSABP B-18. Sobrevida libre de recaída.

y 39%, respectivamente para las que la recibieron después ($p=0,27$).

La tasa de recidivas tumorales en la mama homolateral fue numéricamente mayor en las pacientes que recibieron tratamiento preoperatorio (13% frente a 10%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, $p=0,21$. Tras 16 años de seguimiento se observó una tendencia a favor de la quimioterapia preoperatoria en pacientes menores de 50 años para la sobrevida libre de enfermedad (44% vs. 38%; *hazard ratio*: 0,85; $p=0,009$) y para la sobrevida global 61% vs. 55%; HR: 0,81; $p=0,06$).

En mujeres con respuesta clínica completa anatomopatológica se observó un aumento en la sobrevida libre de enfermedad (HR: 0,47; $p=0,0001$) y de la sobrevida global (HR: 0,32; $p=0,0001$) en comparación con aquellas que presentaron tumor residual. La presencia de respuesta clínica completa anatomopatológica representa un factor que influyó de manera independiente en la supervivencia.⁷⁹

El EORTC 10902 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) es un estudio *randomizado* que incluyó a 698 pacientes con cáncer de mama T1c, T2, T3, T4b, N0-1, donde 350 pacientes recibieron 4 ciclos de fluor-

ouracilo 600 mg/m², epirrubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² (FEC), antes de la cirugía y 348 pacientes después. La tasa global de respuesta clínica fue del 49% y la respuesta clínica completa del 6,6%. El 4% presentó una respuesta anatomopatológica completa. Hubo más tumores menores de 2 cm cuando se administró tratamiento preoperatorio, 47% vs. 26%. Se observaron más casos sin afectación ganglionar en pacientes que recibieron la quimioterapia preoperatoria (38% vs. 35%). El 23% de las pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria fue pasible de cirugía conservadora en vez de mastectomía. Sin embargo, tras una mediana de seguimiento de 56 meses no hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad ni en la sobrevida global, pero hubo una diferencia estadística significativa en aquellas pacientes que presentaron una respuesta patológica completa tras el tratamiento de quimioterapia preoperatoria (HR: 0,86; p=0,008).

El NSABP B-27 es un ensayo con selección aleatoria diseñado para evaluar las ventajas de la adición de 4 ciclos de docetaxel preoperatorio o posoperatorio a 4 ciclos de AC (doxorubicina y ciclofosfamida) preoperatorios. Se asignó al azar a 2.400 pacientes para recibir AC neoadyuvante seguido por cirugía o AC seguido de docetaxel y cirugía o AC seguido de cirugía y luego docetaxel. Las dosis de docetaxel fueron de 100 mg/m² y de AC de 60/600 mg/m². Se administraron 4 ciclos de AC y 4 de docetaxel.

En todos los casos los intervalos interciclos fueron de 3 semanas. El tratamiento preoperatorio con AC seguido de docetaxel aumentó ligeramente las tasas de respuesta global (90,7% vs. 85,5%; p<0,001) y se observó el doble de respuestas anatomopatológicas completas en las pacientes que recibieron tratamiento preoperatorio con AC y docetaxel que en las pacientes que sólo recibieron AC (26,1% vs. 13,7%; p<0,0001).

No hubo diferencia entre la tasa de cirugías conservadoras en las ramas analizadas, lo que sugiere que con 4 ciclos preoperatorios de AC pueden hacerse candidatas a una tumorectomía, tanto como AC seguido de docetaxel. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global con 8 años de seguimiento.⁸⁰

La respuesta anatomopatológica completa luego del tratamiento neoadyuvante actuó como un factor significativo de la sobrevida libre de enfermedad (HR: 0,49; p<0,0001) y de la sobrevida global (HR: 0,36; p< 0,0001), independientemente del tratamiento. La sobrevida sin recurrencia tendió a ser mayor en las pacientes que recibieron AC seguida de docetaxel, que en las que sólo recibieron AC (sobrevida sin recurrencia a 5 años 74,0% vs. 69,6%) (HR: 0,85; p=0,08) (Tabla VI).

En el European Cooperative Trial in Operable breast cancer (ECTO) que incluyó a 1.355 pacientes, se investigó la eficacia de la administración de doxorubicina 75 mg/m² seguida de CMF (600/40/600 mg/m²) los días 1 y 8 cada 4 semanas o de doxorubicina y paclitaxel AP (60/200 mg/m²) seguida de CMF, en comparación con quimioterapia preoperatoria AP seguida de CMF. El 78% de las pacientes presentó una respuesta clínica y el 23% de las pacientes presentaron una respuesta anatomopatológica completa a la quimioterapia preoperatoria. Se pudo conservar la mama en un mayor porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria (65% frente a 34%; p< 0,001).

El beneficio de la administración de quimioterapia preoperatoria incluye la reducción del tamaño tumoral con la consiguiente disminución de estadio, obteniéndose así una mayor tasa de conservación de la mama en pacientes que originalmente hubiesen requerido una mastectomía. También se encontraron tumores de menor

Estudio	N° de pacientes	Estadio	Tratamiento	Respuestas objetivas (completa+parcial)	RCap	Conservación de la mama
NSABP B-27	2.411	Cáncer de mama operable	AC→C AC→D→S AC→S→D	90,7% vs.85,5% a favor de AC (p<0,001)	26,1% vs. 13,7% a favor de AC→D vs. D vs. AC (p<0,001)	Igual
Aberdeen	162	T3-T4, N2	CVAP (no resp.)→D CAVP (resp.)→CAVP CAVP (resp.)→D	94% CVAP→D vs. 66% CAVP→CAVP (p=0,001)	31% CVAP→D 15% CAVP→CAVP (p=0,06)	67% CVAP (no resp.)→D 48% CAVP→CAVP (p<0,01)
Gepar Duo	913	T2-T3, N0-N2	Add→D AC→D	85% vs. 75% a favor de AC→D (p<0,001)	14% vs. 7% a favor de AC→D (p<0,001)	63% vs. 58% a favor de AC→D (p=0,05)
Hoosier	40	Estadio II-III	Add→D AD	89% vs. 81% a favor de Add→D (p=NC)	16% vs. 10% a favor de Add→D (p=NC)	39% vs. 19% a favor de Add→D (p=NC)
M.D. Anderson Cancer Center	258	Estadio I-IIIa	P sem. P 3 sem.→FAC	Igual (p=0,25)	28% vs. 16% a favor de P sem.→FAC	47% vs. 38% a favor de P sem.→FAC (p=0,05)
ECTO	1.355	T2-T3, N0-N1	C→A→CMF C→AP→CMF AP→CMF→C	78% en AP→CMF→C preop.	17% en AP→CMF→C preop.	65% vs. 34% AP→CMF→C preop. (p<0,001)
AGO	631	T >3 cm	Epirrubicina densidad de dosis→paclitaxel vs. epirrubicina + paclitaxel	NC	18% vs. 10% a favor de epirrubicina, densidad de dosis →paclitaxel (p=0,03)	66% vs. 55% a favor de epirrubicina densidad de dosis →paclitaxel (p=0,016)

Tabla VI. Estudios de segunda generación sobre quimioterapia preoperatoria.

tamaño al momento de la intervención quirúrgica, y mayor proporción de casos sin afección ganglionar. Esto se demostró en varios estudios (U.K., NSABP B-18, EORTC y el ECTO). Sin embargo, no hubo diferencias entre la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes en las que hubo disminución de estadio, pero sí tuvieron un mejor pronóstico las pacientes que tuvieron respuesta anatomopatológica completa.

La administración de quimioterapia preoperatoria permite evaluar in vivo la respuesta tumoral al tratamiento, y basándose en esta respuesta se implementaron cambios en el esquema de quimioterapia de acuerdo con la respuesta clínica observada, con el fin de mejorar el resultado global. Hay dos estudios que desaconsejan el uso de la respuesta intramamaria para

ajustar el tratamiento, a menos que se observe progresión de la enfermedad.

En el estudio Aberdeen se intentó demostrar si la respuesta mamaria a la quimioterapia podía cambiar esquemas intertratamiento para mejorar la sobrevida global. Se incluyeron 162 pacientes con grandes tumores operables o con carcinoma de mama localmente avanzado, que recibieron 4 ciclos de ciclofosfamida (1.000 mg/m²), vincristina (1,5 mg/m²), doxorubicina (50 mg/m²) y prednisolona (40mg/g/día por 5 días) (CVAP). Se distribuyó al azar a las pacientes que habían respondido al tratamiento para que recibieran 4 ciclos más de CVAP o 4 ciclos de docetaxel a 100 mg/m² cada 21 días. En las pacientes que no habían respondido a CVAP, se administraron 4 ciclos de docetaxel. Al completar los 8 ciclos se las intervino quirúrgicamente. Después de 4 ci-

los la tasa de respuesta global fue del 66%. Las pacientes que recibieron docetaxel tuvieron una respuesta anatomopatológica completa en el 31% de los casos, mientras las que recibieron CVAP de un 15% ($p=0,06$). Luego de un seguimiento de 65 meses, la supervivencia fue 93% en las pacientes que había recibido docetaxel y 78% en pacientes que habían recibido 8 ciclos de CVAP ($p=0,04$).

En aquellas pacientes en que el tumor se había mantenido estable o había progresado tras 3 o 4 ciclos de CVAP, se administró docetaxel y se obtuvo una respuesta clínica de 47%. El estudio demostró que todas las pacientes se podrían beneficiar con el cambio en el esquema de quimioterapia y que la respuesta intramamaria no es útil para ajustar el tratamiento de quimioterapia.

En el estudio GEPAR TRIO, se evaluó la respuesta a dos ciclos de tratamiento preoperatorio con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) separados por un intervalo de tres semanas. En la fase inicial, las pacientes cuyos tumores había respondido a los dos primeros ciclos de TAC, recibieron 4 ciclos más. En las que no mostraron respuesta se les asignó al azar 4 ciclos más de TAC o 4 ciclos de vinorelbina/capecitabina, con un intervalo de 3 semanas.^{81,82} Antes de la intervención quirúrgica en las pacientes que habían respondido a 2 ciclos de TAC y luego habían recibido 4 ciclos más de la misma, la tasa de respuesta completa fue del 50,5% y de la respuesta anatomopatológica completa del 22,9%. En las pacientes que no respondieron a 2 ciclos de TAC o vinorelbina/capecitabina, las tasas de respuesta clínica completa fueron las mismas, 22,5% para TAC y 21,9% para vinorelbina/capecitabina, y las de respuesta clínica anatomopatológica no difieren estadísticamente.

Los hallazgos de los estudios Aberdeen y GEPAR TRIO son consistentes y complementarios,

las respuestas anatomopatológicas fueron iguales con el esquema preoperatorio de TAC de 6 ciclos que con las de 8 ciclos.

El GEPARDÚO (German Preoperative Adriamycin Docetaxel Trial) en el cual participaron 913 pacientes con cáncer de mama operable, se compararon con las respuestas obtenidas con 4 ciclos preoperatorios de doxorubicina/docetaxel con densidad de dosis administradas con intervalos de 2 semanas y con 4 ciclos de AC y luego 4 ciclos de docetaxel.⁸³ Las tasas de respuesta clínica y radiológica fueron mayores en el grupo de AC que en el de docetaxel. Al igual que en el estudio NSABP B-27 y el Aberdeen, hubo más respuesta anatomopatológica completa con el uso secuencial de docetaxel, 14,3% para la pauta de AC y docetaxel, frente a 7% para la de doxorubicina/docetaxel ($p<0,0001$). La conservación de la mama también fue mayor en el grupo que recibió AC y docetaxel. Las razones por las cuales AC seguido de docetaxel fue mejor que doxorubicina/docetaxel es porque se administraron mayores dosis y más ciclos (8 ciclos frente a 4 ciclos) y se administró mayor número de drogas.

El ensayo del M.D. Anderson Cancer Center estudió la administración de paclitaxel y fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), como tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Se incluyeron 524 pacientes con cáncer de mama operable para recibir 8 ciclos de FAC o 4 ciclos de paclitaxel, seguidos de 4 ciclos de paclitaxel; 174 pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria con un esquema FAC seguido por cirugía y seguido por FAC o paclitaxel seguido por cirugía y seguido por FAC.⁸⁴

Las pacientes mayores de 50 años recibieron tamoxifeno por 5 años. Las respuestas clínicas y las tasas de conservación de la mama fueron similares en ambas ramas y tras un seguimiento de 60 meses, en la sobrevida libre de enferme-

dad a 4 años no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (83% para FAC seguido por FAC y 86% para paclitaxel seguido por FAC; $p=0,09$).⁸⁵

En el cáncer de mama operable, la administración prequirúrgica de quimioterapia no aporta ventajas ni desventajas en cuanto a la supervivencia. En las pacientes que presentan una respuesta anatomopatológica completa, se observa una mejor sobrevida global. En los estudios Aberdeen y GEPAR TRIO se observó que la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global son las mismas, cuando se administra una pauta igual de quimioterapia antes o después de la intervención quirúrgica, pero que con el tratamiento preoperatorio se consigue una mayor tasa de conservación de la mama. También se vio que no se puede utilizar la respuesta intramamaria para justificar el tratamiento preoperatorio. En los estudios de GEPAR DÚO y del M.D. Anderson Cancer Center se centraron en la adición de taxanos y diferentes esquemas de dosis. En concordancia con los estudios sobre los tratamientos adyuvantes, se observó que la adición de un taxano mejora el resultado y si se hace antes de la intervención quirúrgica, aumentan las respuestas clínicas y anatomopatológicas.

Es importante resaltar que los estudios que demuestran mayores tasas iniciales de respuestas clínicas y anatomopatológicas, no se asociaron de manera consistente con la sobrevida libre de enfermedad ni con la sobrevida global. Se debe planificar de antemano el esquema de quimioterapia adyuvante que se va a utilizar para cada paciente y que presente la mejor sobrevida global y libre de enfermedad, y no se debe modificar al menos que se observe una progresión de la enfermedad. Se vio que en pacientes con presencia de enfermedad residual al momento de la intervención quirúrgica, la adición de más quimioterapia preoperatoria es beneficiosa si previamente recibió un esquema adyuvante preoperatorio completo.

Tratamiento preoperatorio con fármacos biológicos y quimioterapia

El uso de agentes biológicos y de quimioterapia estándar permite mejorar las tasas de respuesta y pronóstico. Buzdar y cols. estudiaron el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal, como tratamiento adyuvante en paciente con ERBB2 positivo. En este estudio 42 pacientes con cáncer de mama operable con ERBB2 positivo, fueron seleccionadas en forma aleatoria para recibir 4 ciclos de paclitaxel seguidos de 4 ciclos de FEC, o la misma quimioterapia más trastuzumab semanal por 24 semanas. Globalmente, la tasa de respuesta clínica completa fue mayor para las pacientes que habían recibido trastuzumab, (86,9% frente a 47,4%). También hubo más respuestas anatomopatológicas completas tras la adición del anticuerpo (65% frente a 26%; $p=0,016$).⁸⁶

Gianni y cols. obtuvieron resultados similares con la administración neoadyuvante de trastuzumab en mujeres con CMLA al del estudio Neoadjuvant Herceptin (NOAH). En este estudio se asignó al azar a 228 pacientes con un tumor ERBB2 positivo para recibir quimioterapia con o sin trastuzumab antes de la intervención quirúrgica. La quimioterapia consistió en 3 ciclos de doxorubicina/paclitaxel, seguida de 4 ciclos de paclitaxel y finalmente 3 ciclos de CMF. Las tasas de respuesta global fueron del 80,9 % frente a 73,4% y de respuestas anatomopatológicas completas del 43% frente a 23%, $p=0,002$, fueron mayores en las pacientes que recibieron trastuzumab. Se debe tener precaución si se administra el trastuzumab con antraciclinas, dado que aumenta significativamente la toxicidad cardíaca.⁸⁷

Fenton y cols. publicaron los resultados obtenidos con la administración preoperatoria de paclitaxel (16 ciclos semanales) más carboplatino cada 4 semanas más trastuzumab (en tumores ERBB2 positivos) o paclitaxel/carboplatino

(en tumores ERBB2 negativos), en un grupo de 55 pacientes con cáncer de mama. La tasa de respuesta anatomopatológica completa fue casi el triple en el grupo de trastuzumab, 75% frente a 29%.⁸⁸

Chang y cols. publicaron resultados obtenidos en un grupo de 28 pacientes con ERBB2 positivo, donde se administraron docetaxel más carboplatino o docetaxel más carboplatino más trastuzumab. La tasa de respuesta anatomopatológica completa fue del 36,4% frente a 9,0%.⁸⁹

Tolerabilidad y toxicidad

Los efectos tóxicos agudos que se esperan de la quimioterapia combinada se observan con la misma frecuencia e intensidad que en el contexto neoadyuvante posoperatorio. Los estudios que han empezado a la vez en radioterapia y quimioterapia han observado un ligero aumento de la toxicidad hematológica y una potenciación de los efectos adversos agudos de la radioterapia (eritema, sequedad de mucosas).⁹⁰

La administración simultánea de quimioterapia, en especial antraciclinas, junto con radioterapia producen un efecto negativo sobre los resultados estéticos de la terapia conservadora de la mama. En pacientes con cáncer de mama izquierdo que reciben tratamiento con antraciclinas y radioterapia concomitante, producen un mayor deterioro en la función ventricular izquierda debido a una toxicidad sinérgica.^{91,92}

Por eso resulta esencial utilizar dosis ajustadas de antraciclinas y utilizar nuevas técnicas de radioterapia para minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca. La administración de doxorubicina en bomba de infusión continua durante 48 a 96 horas, el uso de un protector cardíaco como el dexrazoxane o la selección de una antraciclina menos cardiotoxica como la epirrubicina, o una antraciclina encapsulada en liposomas también disminuye en forma sustancial dicho peligro.⁹³

Radioterapia

La irradiación extensa es una terapia eficaz para eliminar depósitos tumorales ocultos en tejidos locales/regionales tras la extirpación quirúrgica de un tumor macroscópico. Pacientes con cáncer de mama estadio III presentan un riesgo de 30-50% de presentar recidivas locales/regionales si son tratadas solamente con cirugía o radioterapia. Debido al elevado riesgo, se indica radioterapia posterior a una cirugía mamaria conservadora o tras una mastectomía total. En el cáncer de mama estadio III operable, la administración posoperatoria de quimioterapia y radioterapia tuvieron un mejor control local de la enfermedad y tasas más altas de supervivencia global, que el uso de cualquiera de las modalidades de terapia adyuvante por separado.⁹⁴

Dentro de los factores que influyen en un aumento en la tasa de recidivas locales se encuentran tumores con una mala respuesta a la quimioterapia, tumores con receptores negativos, tumores extracapsulares, afectación regional ganglionar avanzada y afectación de la piel y del pezón.⁹⁵ Para que el tratamiento local/regional sea eficaz, debe abarcar todos los volúmenes mamarios en riesgo y eliminar todas las células tumorales que se encuentren en éstos, que deben incluir los tejidos blandos del tórax, cualquier tejido mamario residual, piel circundante, el tejido conectivo y los linfáticos regionales. La mayoría de las recidivas tiene lugar en la pared torácica, seguida por orden de frecuencia por la cadena axilar y supraclavicular y raramente en la cadena mamaria interna. Es poco frecuente la recidiva axilar siempre y cuando esté libre de enfermedad macroscópica.⁹⁶

En presencia de enfermedad residual conocida, serán necesarias dosis de radioterapia más elevadas, que conlleva a efectos adversos a corto y largo plazo. Por lo tanto, si postratamiento de quimioterapia neoadyuvante existiese enfermedad residual, se opta por la extirpación qui-

rúrgica y luego radioterapia. En el M.D. Anderson se trata la pared torácica con campos tangenciales de fotones a 6 MeV, aunque en pacientes con configuraciones anatómicas favorables puede utilizarse un tratamiento con electrones. Se debe planificar la dosis de radioterapia en paredes torácicas muy delgadas, ya que más del 25% de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado sometidas a una disección de la cadena mamaria interna, presentaron depósitos tumorales.⁹⁷ Por este motivo es habitual usar un campo de electrones adyacente acoplado, para tratar los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna. Con esta técnica es posible excluir del todo al ventrículo izquierdo del volumen irradiado y como máximo se tratan 2-3 cm de pulmón. También puede usarse una serie de campos de haces de electrones para tratar la pared torácica y los ganglios mamaros internos. Los ganglios linfáticos no disecados del vértice de la axila y de la fosa supraclavicular se tratan con fotones o electrones de baja energía. Con frecuencia es necesario ampliar la zona irradiada para incluir regiones afectadas como un ganglio supraclavicular previamente estudiado. Se administra una dosis de 50 Gy en 25 fracciones seguidas por un *boost* sobre la pared torácica, hasta una dosis total de 60 Gy. Las áreas con afectación ganglionar inicial no eliminadas con cirugía se tratan con 50 Gy, seguido por un *boost* en la localización de la enfermedad original hasta alcanzar una dosis total de 60 Gy para la respuesta completa o de 55 Gy para la enfermedad residual. Con dosis más altas se debe tomar precaución para evitar estructuras sensibles como la médula espinal y el plexo braquial. La terapia con modalidades combinadas ofrece un control local excelente en el 90% o más de las pacientes con cáncer de mama estadio IIIB o IIIC sin enfermedad residual macroscópica.⁹⁸

Las pacientes con cáncer de mama estadio II, que en el momento del diagnóstico y que tras la quimioterapia neoadyuvante presenten

4 ganglios o más positivos, deben recibir radioterapia posmastectomía.

Hay una pequeña cantidad de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que no responden a la terapia inicial. Estas pacientes constituyen un problema terapéutico debido a la ulceración del tumor, necrosis y sobreinfección o complicaciones regionales en el cuello o en el plexo braquial. En estas mujeres, la radioterapia con o sin quimioterapia concomitante, es una herramienta importante para paliar los síntomas locales.

Terapia endocrina neoadyuvante

La mayoría de las investigaciones clínicas con terapia neoadyuvante sistémica incluyen quimioterapia y una escueta información sobre la terapia endocrina neoadyuvante.⁹⁹ Es una terapia adecuada para pacientes con tumores con receptores endocrinos positivos.

Varios estudios demostraron que la monoterapia con tamoxifeno era un tratamiento insuficiente para pacientes con cáncer de mama primario y localmente avanzado, y que era necesario complementarlo con radioterapia y cirugía para conseguir un control local y sistémico óptimo.

El estudio Po24 fue un ensayo multinacional, aleatorio, doble ciego, que comparó 2,5 mg de letrozol preoperatorio con tamoxifeno durante 4 meses previo a la cirugía. Se incluyeron 337 mujeres posmenopáusicas con tumores con receptores de estrógeno o receptores de progesterona positivos, definido por al menos un 10% de tinción nuclear y analizados localmente. Todas las pacientes hubieran requerido mastectomía al momento de su entrada en el ensayo o habrían sido consideradas inoperables. El diagnóstico se estableció con aguja gruesa. El objetivo primario del estudio fue evaluar la tasa de respuesta global clínica que fue significativamente superior para letrozol que para tamoxifeno

(55% vs. 36%; $p=0,001$). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 66 días para letrozol y de 70 días para el tamoxifeno. Se observó progresión de la enfermedad durante el tratamiento en el 12% de las pacientes con letrozol y el 17% con tamoxifeno.

Se vio que las pacientes tratadas con letrozol tuvieron un 45% de cirugías conservadoras de la mama *versus* un 35% en aquellas tratadas con tamoxifeno, con una significación estadística ($p=0,022$). Se vio en un análisis posterior del mismo estudio que el 12% de las pacientes tenían receptores de estrógeno y progesterona negativos.¹⁰⁰ En pacientes con receptores de estrógeno y progesterona positivos tuvieron una mayor tasa de respuesta de 60% al letrozol que al tamoxifeno de 41%. En este análisis los receptores se cuantificaron con el sistema de Allred, en el cual se suma una puntuación de intensidad (1 a 3) a una puntuación de frecuencia (1 a 5).¹⁰¹ La tasa de respuesta al letrozol fue numéricamente superior a la de tamoxifeno en todas las puntuaciones de Allred de los receptores de estrógeno de 3 a 8, pero sólo se observaron respuestas a tamoxifeno para puntuaciones de 6-8. Esto sugiere que el letrozol sería más efectivo que el tamoxifeno en tumores que muestran una expresión baja de receptores de estrógeno.

Dos estudios multiétnicos doble ciego han comparado 1 mg/día de anastrozol con tamoxifeno durante 12 semanas antes de la cirugía, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales: el IMPACT (Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen) y el PROACT (Pre-Operative Anastrozole Compared with Tamoxifen).

El estudio IMPACT comparó anastrozol con tamoxifeno, o con ambos administrados por 12 semanas. El objetivo primario del estudio fue comparar la eficacia de ambos tratamientos medida en respuesta clínica, con el fin de evitar una mastectomía. Evaluó también marcadores de

respuesta a corto plazo, como la respuesta clínica tras 12 semanas o cambios entre los valores de ki67 a las 2 y a las 12 semanas. Se incluyeron en este estudio a pacientes posmenopáusicas con cánceres pequeños que no requerían mastectomía.

Incluyó 330 pacientes que presentaron diagnóstico de carcinoma invasivo por biopsia histológica, con receptores de estrógeno positivo. La mediana de edad fue de 75 años y de tamaño tumoral de 4 cm. La tasa de respuesta clínica para anastrozol fueron de un 37%, tamoxifeno de 20% y para la combinación de un 39%, respectivamente, pero sin diferencias estadísticas en el número necesario a tratar. Hubo progresión de la enfermedad en el 9%, 5% y el 5% de las pacientes, respectivamente. Se realizó una mastectomía en 124 pacientes de las cuales el 46% de las pacientes tratadas con anastrozol lograron una regresión tumoral que permitía la cirugía conservadora. La mejoría con anastrozol en comparación con tamoxifeno fue estadísticamente significativa, con un *odds ratio* de 2,94 ($p=0,03$). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de tamoxifeno y combinación.

El estudio PROACT, *randomizado* y doble ciego, incluyó a 451 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado, pero potencialmente operable (T2-4b) con receptores hormonales positivos, y fueron seleccionadas de modo aleatorio para recibir 1 mg de anastrozol o 20 mg de tamoxifeno durante 12 semanas previo a la cirugía.¹⁰² El 29% de las pacientes que recibieron anastrozol y 32% de las pacientes que recibieron tamoxifeno, recibieron quimioterapia concomitante. La mediana de edad fue de 67 años en ambos grupos. La respuesta clínica fue del 50% y 46%, respectivamente ($p=0,37$). Sólo recibieron hormonoterapia 314 pacientes y la tasa de respuesta clínica fue del 50% y del 40%, respectivamente ($p=0,08$). En las 262 pacientes que sólo recibieron tratamiento hormo-

nal y que hubieran requerido una mastectomía inicial, la respuesta clínica fue de un 49% para el anastrozol *versus* un 36% para el tamoxifeno (*odds ratio*: 1,69; $p=0,04$). Las pacientes que recibieron anastrozol también tuvieron una mejoría quirúrgica, de inoperable a mastectomía y de mastectomía a cirugía conservadora, con resultados estadísticamente significativos. La duración óptima del tratamiento hormonal preoperatorio es incierta.

Evaluación de los ganglios axilares previa quimioterapia preoperatoria

Conocer el estatus ganglionar anatomopatológico inicial previo a la quimioterapia preoperatoria puede condicionar el tratamiento posterior, tanto local/regional como sistémico de la paciente. Por lo tanto, se deben evaluar los ganglios linfáticos axilares con métodos mínimamente invasivos o incruentos antes de la quimioterapia de inducción. Se puede realizar con técnicas de imagen, PAAF o biopsia del ganglio centinela. A pesar del desarrollo de las nuevas técnicas incruentas para la obtención de las imágenes, como RMN, TAC con contraste y PET, ninguna de ellas ha demostrado tener un valor significativo en cuanto a la predicción de la afección subclínica de los ganglios axilares. La sensibilidad de los métodos oscila entre el 70% y 90%, pero es muy inferior si hay micrometástasis o pequeñas macrometástasis.¹⁰³⁻¹⁰⁵

La ecografía axilar permite identificar el ganglio axilar patológico y la realización de una biopsia mediante punción con aguja fina es una técnica sencilla para la determinación inicial del ganglio axilar. La imposibilidad de visualizar micrometástasis por ecografía disminuye la sensibilidad del método.^{106,107}

Biopsia del ganglio centinela previa quimioterapia preoperatoria

La principal ventaja de este método es que pueden obtenerse datos precisos sobre la situación de los ganglios axilares sin los posibles efectos de confusión de la quimioterapia, lo que proporciona una ventaja en cuanto al posterior tratamiento local/regional de la paciente con cirugía y radioterapia, la selección de candidatas óptimas para la quimioterapia preoperatoria y pautas adecuadas para la misma. Es decir, si el ganglio centinela es negativo, no se realiza una disección axilar y quizás la paciente no necesite más irradiación local/regional que la mamaria tras la tumorectomía. Se demostró la viabilidad y la exactitud de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con grandes tumores de mama operables que son candidatas a la quimioterapia preoperatoria.¹⁰⁸⁻¹¹³

En cuanto a las limitaciones, no se beneficia del efecto de reducción de estadio de la quimioterapia preoperatoria y generalmente condena a las pacientes con ganglio centinela positivo a una disección axilar o radioterapia axilar. Además con la biopsia de ganglio centinela realizada antes de la quimioterapia preoperatoria, se necesitan dos procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de las pacientes, tanto si el ganglio centinela es positivo como negativo. El valor de pronóstico de los ganglios axilares negativos tras la administración de quimioterapia preoperatoria y antes de la biopsia del ganglio centinela es dudoso.

Aún no se ha demostrado hasta la fecha una disminución de la viabilidad o de la precisión del ganglio centinela, según el tamaño tumoral. Se han estudiado pacientes con esta técnica, previo tratamiento sistémico, en pacientes sin afección

ganglionar en el momento inicial, de lo contrario se excluirían del protocolo de investigación.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Biopsia del ganglio centinela postratamiento de quimioterapia preoperatoria

El conocimiento del compromiso o no del ganglio centinela, antes de la quimioterapia preoperatoria suele no tener efecto sobre la elección del esquema de quimioterapia. En la mayoría de las pacientes se utilizan taxanos o antraciclinas, a la que se agrega trastuzumab si el tumor es ERBB2 positivo. Tras la quimioterapia preoperatoria la presencia y la magnitud de enfermedad residual en la mama o en los ganglios axilares, se relacionan con una peor evolución.¹¹⁷⁻¹²¹

La presencia de ganglios negativos predicen un buen pronóstico, pero con la presencia de ganglios axilares negativos tras la quimioterapia preoperatoria y la biopsia de ganglio centinela positivo previa, aún es incierta la importancia de pronóstico que puede llegar a tener.¹²²

En cuanto a las ventajas de la realización de la biopsia del ganglio centinela luego de la quimioterapia, es que proporciona signos evidentes de quimiosensibilidad y las pacientes se benefician con una reducción de estadio. En cuanto a las desventajas es que la identificación del ganglio centinela se vuelve más dificultosa si se compara con la cirugía primaria, con menores índices de detección, y complican las decisiones sobre la utilización de la radioterapia complementaria si el ganglio centinela es negativo.

FACTORES DE PRONÓSTICO

Los carcinomas de mama localmente avanzados de gran tamaño, con ganglios linfáticos axilares comprometidos, ganglios linfáticos supraclaviculares afectados, con edema de piel y de rápida evolución, predicen tasas inferiores

de sobrevida libres de recidiva y de sobrevida global.

El compromiso de los ganglios linfáticos axilares tras la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado que el mayor número de ganglios afectados es el mejor factor de pronóstico, tanto de recidiva como de muerte.^{123,124}

En un estudio multivariable, se dividieron en cuatro grupos según el número de ganglios linfáticos afectados posquimioterapia neoadyuvante: 0, 1 a 3, 4 a 10 y más de 10 ganglios. Se vio que las pacientes presentaban un pronóstico similar al que tendrían previo a la quimioterapia.

Algunos estudios,¹²⁵⁻¹²⁷ demostraron que las respuestas anatomopatológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante son significativamente más frecuentes en las pacientes con tumores mal diferenciados, y las tasas de respuesta son más altas en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos.^{128,129}

Resultados de análisis retrospectivos de estudios aleatorios indican que tumores que sobreexpresan la oncoproteína HER2 podrían ser relativamente resistentes a CMF (ciclofosfamida, metrotexato y 5 fluorouracilo) y la hormonoterapia con tamoxifeno.¹³⁰ Otro análisis sugería que en este grupo podrían ser eficaces dosis más altas de doxorubicina.¹³¹

En los análisis multifactores, el grado histológico o nuclear, el estadio ganglionar clínico y quirúrgico, y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante fueron factores de pronóstico significativos de la sobrevida libre de enfermedad, mientras que el tamaño del tumor, el estado ganglionar, el grado y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, se correlacionaron con la sobrevida global.¹³²⁻¹³⁴

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama localmente avanzado es una entidad heterogénea de presentación variable. El tratamiento neoadyuvante es una opción

obligada en carcinomas inoperables y una opción válida en tumores operables. Si todo lo demás se mantiene igual, en la actualidad un esquema de tratamiento de quimioterapia consigue los mejores resultados en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, independientemente de si se la administra antes o después de la intervención quirúrgica. En aquellas pacientes con un tumor operable que requerirán una mastectomía, el tratamiento neoadyuvante permite la conservación de la mama en casos seleccionados, con un rango aceptable de recurrencia local.

Cuando se administra quimioterapia neoadyuvante la respuesta intramamaria puede ofrecer una indicación de respuesta global, en tanto que la obtención de una respuesta anatomopatológica completa se asocia a mejores resultados en cuanto a la supervivencia global y a la supervivencia libre de enfermedad. Aún no se pudo utilizar con éxito la evaluación de la respuesta intramamaria para ajustar el tratamiento y mejorar los resultados globales.

El tratamiento hormonal es eficaz para reducir el estadio y evitar mastectomías en un 30% a 40% de las pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado con enfermedad con receptores hormonales positivos, y también puede usarse para conseguir operar tumores considerados inoperables al momento del diagnóstico. Letrozol y anastrozol son superiores al tamoxifeno; sin embargo, entre los dos inhibidores de aromatasa no hubo diferencias como tratamiento preoperatorio. Los inhibidores de aromatasa parecen ser mucho más activos que el tamoxifeno frente a los tumores con sobreexpresión de HER2, en cuanto a la reducción tumoral a corto plazo, pero sin beneficio a largo plazo, en comparación con los tumores que no lo expresan.

La investigación de ganglio centinela previo a la quimioterapia preoperatoria se encuentra aún en protocolos de investigación.

Los tumores que más se benefician con el tratamiento neoadyuvante son los triple negati-

vos y HER2. Los tumores luminales A responden poco al tratamiento neoadyuvante. En estas pacientes se podría plantear una cirugía de inicio u hormonoterapia neoadyuvante, para disminuir la toxicidad.

Es importante destacar que el tratamiento más eficaz del carcinoma de mama localmente avanzado podría ser su prevención, concientizando a los profesionales y a la población sobre el diagnóstico precoz, la identificación de pacientes de alto riesgo y el uso sistémico de mamografía como método de *screening*. Todo esto podría contribuir a la curación del cáncer de mama y disminuir la frecuencia de aparición de carcinomas de mama localmente avanzados.

REFERENCIAS

1. <http://es.oncolink.org/coping/article.cfm?c=9&s=28&ss=102&id=1075>
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. editors. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII, IARC, Lyon: IARC Scientific Publications, 2010; 155.
3. http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/Cancer_de_mama/Diagnostico_de_situacion_cancer_de_mama_en_Argentina.pdf
4. Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *Oncologist* 1996; 1: 8-17.
5. AJCC Cancer Staging Manual, 7th Ed. 2010; p.172.
6. American Joint Committee on Cancer(AJCC), Chicago, IL. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition; published by Springer-Verlag New York, www.springer-ny.com.
7. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page5/AllPages>
8. Ardivon AA, Viala J, Corvellec Rudelli A, et al. Mamographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases. *Eur J Radiol* 1997; 24(2): 124-130.
9. Haagensen CD. Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
10. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast. II -criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118(6): 1032-1051.

11. Baclesse F. Roentgen therapy as the sole method of treatment on cancer of the breast. *Am J Roentgenol* 1949; 62: 311.
12. Fletcher GH, Montague ed. Radical irradiation of advanced breast cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 573.
13. Bruckman JE, Harris JR, Levene MB, et al. Results of treating stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Cancer* 1979; 43: 985.
14. Treurniet-Donker A, Hop W, Hold-Sijtseona S. Radiation treatment of stage III mammary carcinoma: A review of 129 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1477.
15. Almaric R, Santamaria F, Robert F, et al. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 30.
16. Bedwinek J, Rao DV, Perez C, et al. Stage III and localized stage IV breast cancer: Irradiation alone vs. irradiation plus surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 31.
17. Chu AM, Cope O, Doucette J, et al. Non-metastatic locally advanced cancer of the breast treated with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 2299.
18. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer review including the M.D Anderson experience. In: Ragaz J, Ariel IM, editors. High Risk breast cancer - Therapy. Berlin: Springer Verlag; 1991. pp.382-415.
19. Harris JR, Sawicka J, Gelman R, Hellman S. Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9(3): 345-9.
20. Rubens P, Armitage PJ, Winter D. Tong prognosis in operable stage III carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1965; 13(8): 805-811.
21. Rao DV, Bedwinek J, Perez C, Lee J, Fineberg B. Prognostic indicators in stage III and localized stage IV breast cancer. *Cancer* 1982; 50(10): 2037-2043.
22. Arnold DJ, Lesnick GJ. Survival following mastectomy for stage III breast cancer. *Am J Surg* 1979; 137(3): 362-366.
23. Broadwater JR, Edwards MJ, Kuglen C, Hortobagyi GN, Ames FC, Balch CM. Mastectomy following preoperative chemotherapy. Strict operative criteria control operative morbidity. *Ann Surg* 1991; 213(2): 126-129..
24. Danforth DN Jr, Lippman ME, McDonald H, Bader J, Egan E, Lampert M, Steinberg SM, Swain SM. Effect of preoperative chemotherapy on mastectomy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 1990; 56(1): 6-11.
25. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, Smith TL, Buzdar AU, Balch CM. The Prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124(1): 21-25.
26. De Lena M, Varini L, Zucali MR, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P, Veronesi U, Bonadonna G. Multi modal treatment for locally advanced breast cancer: Results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery . *Cancer Clinical Trials* 1981; 4: 229.
27. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, Chu F, Holland JF, Thirlwell MP, Ellison RR, Carey RW, Leone L, Weinberg V, Rice MA, Wood WC. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. *JCO* 1988; 6(2): 2 261-269.
28. Papaioannou A, Lissaios B, Vasilaros S, Miligos S, Papadimitriou G. Pre- and postoperative chemohormone treatment with or without postoperative radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1983; 51(7): 1284-1290.
29. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62(12): 2507-16.
30. <https://www.google.com.ar/search?q=fotos+carcinoma+de+mama+localmente+avanzado>
31. Lippman ME, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DW Jr, Lichter A, Wesley MN. Treatment of locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radiation therapy with or without debulking surgery. *NCI Monogr* 1986; (1): 153-9.
32. Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders, 1986; p.502.
33. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer, 6th ed. New York: Springer; 2002; p.227.
34. Gold DA, Hermann G, Schwartz IS, et al. Granular cell tumor of the breast. *Breast Dis* 1989; 2: 211.
35. Adair F, Munzer J. Fat necrosis of the female breast. *Am J Surg* 1947; 74: 117.
36. Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch Surg* 1999; 134(5): 551-554.
37. Tamer M, Axiotis C, Kim E, et al. Accurate prediction of the amount of in situ tumor in palpable breast cancers by core needle biopsy: implications for neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 461-466.
38. Kaneko S, Gerasimova T, Butler WM, et al. The use of FISH on breast core needle samples for the pre-surgical assessment of HER-2 oncogene status. *Exp Mol Pathol* 2002;73:61-66.

39. Taucher S, Rudas M, Gnant M, et al. Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 91.
40. <https://www.google.com.ar/search?q=fotos+carcinoma+de+mama+localmente+avanzado>
41. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC, Ross MI, Hunt KK. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 228-34.
42. Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, et al. Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(9): 1025-1030.
43. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 982.
44. Newman LA, Kuerer HM, Fornage B, et al. Adverse prognostic significance of infraclavicular lymph nodes detected by ultrasonography in patients with locally advanced breast cancer. *Ann J Surg* 2001; 181: 313-8.
45. Esserman L, Hylton N, Yassa L, et al. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999; 17: 110-119.
46. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1095-1102.
47. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427-437.
48. Esserman L, Kaplan E, Partridge S, et al. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 549-559.
49. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, et al. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 145-152.
50. Drew PJ, Kerin MJ, Mahapatra T, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 617-620.
51. Cheung YC, Chen SC, Su MY, et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 51-58.
52. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, et al. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1193-99.
53. http://medind.nic.in/ibn/t09/i2/IndianJRadiolImaging_2009_19_2_161_48431_f4.jpg
54. Dash N, Chafin S, Johnson R, et al. Usefulness of tissue marker clips in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 911-917.
55. Eideken BS, Fornage BD, Bedi DG, et al. U.S.-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Radiology* 1999; 213: 895-900.
56. Levine EA, Freimanis RI, Perrier NC, et al. Positron emission mammography: initial clinical results. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 86-91.
57. Rosen EL, Turkington TG, Soo MS, et al. Detection of primary breast carcinoma with a dedicated large-field-of-view FDG PET mammography device: initial experience. *Radiology* 2005; 234: 527-534.
58. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103(4): 689-695.
59. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69(11): 2849-52.
60. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, et al. Tumour localization with a metal coil before the administration of neo-adjuvant chemotherapy. *Breast* 2005; 14: 403-407.
61. Shen J, Valero V, Buchholz TA, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 854-860.
62. Guth U, Wight E, Schotzau A, et al. Breast carcinoma with noninflammatory skin involvement (T4b). *Cancer* 2005; 104: 1862-1870.
63. McMasters KM, Hunt KK. Neoadjuvant chemotherapy, locally advanced breast cancer, and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 441-444.
64. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6: 107-117.

65. Styblo TM, Lewis MM, Carlson GW, et al. Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer using transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 375-380.
66. Deutsch MF, Smith M, Wang B, et al. Immediate breast reconstruction with the TRAM flap after neoadjuvant therapy. *Ann Plast Surg* 1999; 42: 240-4.
67. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Feasibility of immediate breast reconstruction for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 671-675.
68. Sultan MR, Smith ML, Estabrook A, et al. Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 345-351.
69. Hunt KK, Baldwin BJ, Strom EA, et al. Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 377-384
70. Slavin SA, Love SM, Goldwyn RM. Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 1191-1207
71. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1): 76-82.
72. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 76-82
73. Fisher B, Ravdin RD, Ausman RK, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168: 337-356.
74. DeLena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1: 53-59.
75. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Tashima CK, et al. Multidisciplinary treatment of locally advanced (stage III) breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1978; 19: 361 (abst C-219).
76. 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.
77. Bonadonna G, Veronesi U, Bramdilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1539-1545.
78. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 547-552.
79. Rastogi P, Anderson SJ, Bear H, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785.
80. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027.
81. Von Minckwitz G, Blohmer J, Raab G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16: 56-63.
82. Von Minckwitz G, Blohmer J, Vogel P, et al. Comparisons of neoadjuvant 6 vs. 8 cycles of docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC) in patients early responding to TACx2-the GEPARTRIO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18S (abst 576)
83. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARTRIO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2676-2685.
84. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-1079.
85. Miller K, Mc-Caskill-Stevens W, Sisk J, et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: a randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3033-3037.
86. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-3685.
87. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab plus doxorubicin, paclitaxel, and CMF in locally advanced breast cancer (NOAH) trial: feasibility, safety, and anti-tumor effects. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 10S (abst 532).
88. Fenton M, Ries L, Strenger RS, et al. Frequent pathologic complete responses seen with neoadjuvant 4 week carboplatin and weekly paclitaxel ± weekly

- trastuzumab in resectable and locally advanced breast cancer: a Brown University Oncology Group (BrUOG) study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94[Suppl 1] (abst 5054).
89. Chang H, Slamon D, Prati R, et al. A phase II study of neoadjuvant docetaxel/carboplatin with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer: response and cardiotoxicity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 18S(abst 845).
 90. Bedwinek JM, Ratkin GA, Philpott GW, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for non-metastatic, stage IV breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1983; 6: 159-165.
 91. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive nodes. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2134-2140.
 92. Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, et al. Long-term sequelae from adjuvant chemotherapy. In: Senn HJ, Goldhirsch A, Gelber RD, Thurlimann B, eds. *Adjuvant therapy of breast cancer: IV. Recent results cancer research*. 127th ed. Berlin: Springer, 1993; pp.248-255.
 93. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cancer* 1989; 63: 37-45.
 94. Grohn P, Heinonen E, Klefstrom P, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 670-674.
 95. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 351-357.
 96. Strom EA, Woodward WA, Katz A, et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5): 1508-1513.
 97. Huang O, Wang L, Shen K, et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(3): 379-387.
 98. 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.
 99. Kennedy BJ, Kelley RM, White G, et al. Surgery as an adjunct to hormone therapy of breast cancer. *Cancer* 1957; 10: 1055-1075.
 100. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ERBB-1- and/or ERBB2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-3816.
 101. Allred DC, Harvey JM, Derardo M et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunocytochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-168.
 102. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106(10): 2095-2103.
 103. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Sato N, et al. The role of computed tomography in the selection of breast cancer treatment. *Breast Cancer* 2003; 10: 198-203.
 104. Danforth DN Jr, Aloj L, Carrasquillo JA, et al. The role of 18F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 135-146.
 105. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer* 1999; 85: 2410-2423.
 106. Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, et al. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 2002; 184: 307-309.
 107. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 982-988.
 108. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000; 88: 2540-2545.
 109. Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, et al. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J* 2003; 9: 282-287.
 110. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003; 186: 102-105.
 111. Ollila DW, Neuman HB, Sartor C, et al. Lymphatic

- mapping and sentinel lymphadenectomy prior to neoadjuvant chemotherapy in patients with large breast cancers. *Am J Surg* 2005; 190: 371-375.
112. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:688-692.
 113. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 881-888.
 114. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-553.
 115. Taфра L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233: 51-59.
 116. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2560-2566.
 117. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685.
 118. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414-4422.
 119. Cure H, Amat S, Penault-Llorca F, et al. Prognostic value of residual node involvement in operable breast cancer after induction chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 37-45.
 120. Pierga JY, Mouret E, Laurence V, et al. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. the role of clinical response. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1089-1096.
 121. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176: 502-509.
 122. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230: 72-78.
 123. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 21-25.
 124. Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor down staging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(8): 673-680.
 125. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 119-129.
 126. Abu-Farsakh H, Sneige N, Atkinson N, et al. Pathologic predictors of tumor response to preoperative chemotherapy in patients with locally advanced breast carcinoma. *Breast J* 1995; 1: 96-101.
 127. Kemeny F, Vadrot J, d'Hubert E, et al. Evaluation histologique e radioclinique de l'effet de la chimiotherapie premiere sur les cancers non inflammatoires du sein. *Cahiers Cancer* 1991; 3: 705-714.
 128. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, et al. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol* 2000; 11: 1057-1059.
 129. Colleoni M, Gelber S, Coates AS, et al. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4141-4149.
 130. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? a case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2334-2356.
 131. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-1266.
 132. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 21-25.
 133. Stewart JH, King RJB, Winter PJ, et al. Oestrogen receptors, clinical features and prognosis in stage III breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 1315-1320.
 134. 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.