

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

PREMIO "DR. VICTOR BRITO ALFONSO"

DR. CARLOS F. PACHECO SOLER *, DR. GONZALO BARRIOS **, DR. AUGUSTO TEJADA **,
DR. LEOPOLDO MORENO **, DRA. MARÍA IGNACIA ARRIAGA***, DR. CAMILO VIVAS ****,
DR. CARLOS MORA *****, DRA. JOSEPMILLY PEÑA *****, DRA. SANDRA LOPEZ *****

RESUMEN: El Cáncer de Mama Localmente Avanzado representa el 26,76% de todos los carcinomas de mama atendidos en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Oncológico "Padre Machado". En el presente informe se evalúan 250 pacientes, de las cuales, 164 pacientes recibieron quimioterapia de inducción seguida por radioterapia externa y cirugía; las restantes 86 pacientes, fueron tratadas con cirugía inicial, seguida de quimioterapia y radioterapia externa. La tasa de sobrevida actuarial global para todo el grupo fue, para el Estadio III-A, a los 5 y 10 años, de 66% y 51%; para el Estadio III-B, fue de 51% y 22%. La tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad para el Estadio III-A fue de 48% y 45%; para el Estadio III-B, fue de 30% y 13%. La tasa de recurrencias locoregionales fue de 13,72%. Los pacientes con recurrencias locoregionales presentaron una tasa de sobrevida significativamente menor, 42% y 0% a los 5 y 10 años, respectivamente. La respuesta tumoral a la quimioterapia de inducción constituyó un factor pronóstico independiente. Los factores de riesgo estadísticamente significativos para la aparición de recurrencias locoregionales fueron: 4 ó más ganglios axilares positivos, inclusive en los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, tumores con receptores estrogénicos negativos, edad del paciente <40 años, y el tamaño del tumor primario. La incidencia de metástasis a distancia fue de 47,60%. Nosotros concluimos que la mejor secuencia de tratamiento para estas pacientes es quimioterapia de inducción, cirugía, quimioterapia de consolidación y radioterapia externa.

PALABRAS CLAVES: Mama, Cáncer, Localmente Avanzado, Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia.

INTRODUCCION

En el Cáncer de Mama, al igual que en el resto de las neoplasias, el estadio clínico de la enfermedad determina el enfoque

terapéutico⁽¹⁾. Vamos a definir en nuestro estudio al Cáncer de Mama Localmente Avanzado (CMLA), como un grupo heterogéneo de pacientes caracterizados por tener una enfermedad voluminosa y/o agresiva en la mama, acompañada de enfermedad leve o voluminosa en la axila, y sin evidencia, por los métodos actuales, de enfermedad a distancia⁽²⁾.

Swain y cols.⁽³⁾, llaman la atención acerca de las diferentes características biológicas de este grupo de pacientes, con distintos grados de agresividad tumoral y donde se incluyen tumores operables y no operables, con o sin los graves signos descritos por Haagensen y Staut⁽⁴⁾, y

- * Cirujano General, Cirujano Oncólogo, Servicio de Patología Mamaria, HOPM. MASVC, MASVO, MASVM.
- ** Cirujano General, Cirujano Oncólogo, Servicio de Patología Mamaria, HOPM. MASVC, MASVO, MTSVM.
- *** Médico Internista, Oncólogo, Servicio de Oncología Médica, HOPM. MASVO
- **** Cirujano General, Residente de Cirugía Oncológica, HOPM. MASVC
- ***** Médico Cirujano, Ex-Interno de Pre-Grado, HOPM.
- ***** Médico Cirujano, Residente del Servicio de Radioterapia, HOPM.

con la característica común de tener ausencia clínica de metástasis óseas o viscerales. Como hemos visto hasta ahora, el pobre pronóstico de algunos pacientes de este grupo, presupone la existencia de micrometástasis, las cuales, hoy en día, no podemos detectar por ningún método auxiliar de diagnóstico⁽³⁾.

El Carcinoma de Mama Localmente Avanzado comprende, según el método de clasificación T.N.M.⁽⁵⁾, un grupo heterogéneo formado por 21 combinaciones diferentes, las cuales van desde tumores pequeños con la presencia de plastrones ganglionares axilares (N₂), o infiltración linfática tumoral de la cadena de la Mamaria Interna (N₃), hasta pacientes con grandes tumores ulcerados o con infiltración a la pared torácica.

La quimioterapia neoadyuvante o de Inducción, se desarrolló históricamente en las últimas tres décadas en carcinomas de mama localmente avanzados, y se iniciaron estos estudios simultáneamente en varios Institutos, demostrando una mejoría significativa en la supervivencia y período libre de enfermedad de estos pacientes⁽⁶⁻⁸⁾.

Hace aproximadamente 14 años se inició en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Oncológico "Padre Machado", un Protocolo Prospectivo para el Tratamiento del Cáncer de Mama Localmente Avanzado. En el presente informe presentamos los resultados a largo plazo de las pacientes sometidas a este protocolo.

MATERIALES Y METODOS

Para este estudio se revisaron las historias clínicas de 402 pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Mama Localmente Avanzado, atendidas en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Oncológico "Padre Machado", desde Enero de 1.983 hasta Diciembre de 1.992, excluyéndose las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Inflamatorio (T4d), ya que, por su agresividad local, la rápida diseminación y su pronóstico ominoso, de-

ben ser analizados como una entidad aparte, y lo cual, es recomendado por otros autores^(1,3,9).

Las 402 pacientes representan el 26,76% de todas las pacientes con el diagnóstico de Cáncer de Mama atendidas en nuestra Institución. Se les aplicó quimioterapia de inducción a 271 pacientes y, en 131 pacientes el tratamiento inicial fue cirugía. De las pacientes sometidas a quimioterapia de inducción, 107 pacientes (39,48%), abandonaron el tratamiento. De las pacientes con tratamiento quirúrgico inicial, 45 se perdieron del control. Para este reporte se incluyeron 250 pacientes, 164 pacientes en las cuales se les aplicó quimioterapia de inducción, y 86 pacientes en las cuales el tratamiento primario fue cirugía.

Los criterios de exclusión para las pacientes que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico primario fueron variados: condiciones socioeconómicas, mal estadiaje preoperatorio, ulceraciones extensas de la piel y edad avanzada.

Todas las pacientes estudiadas presentaron diagnóstico histológico confirmado de carcinoma mamario, y fueron seguidas por un período promedio de 37,23 meses (rango: 3 a 165 meses).

Las pacientes fueron evaluadas de acuerdo a la edad, tipo histológico, tamaño y localización de la lesión, estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, receptores estrogénicos, tipo de tratamiento inicial, tratamiento adyuvante y tratamiento empleado para la recurrencia de la enfermedad. Como evaluación de los resultados del tratamiento empleado en estas pacientes, se examinaron los siguientes parámetros: tiempo de presentación y lugar de recurrencias locoregionales, metástasis a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

El tratamiento inicial de la enfermedad según el protocolo realizado consistió en, previa biopsia incisional del tumor y toma de muestra para la determinación de los receptores estrogénicos, se aplicó quimioterapia de inducción,

radioterapia externa, y posteriormente se realizó una mastectomía radical modificada, seguida de quimioterapia adyuvante, la cual fue acompañada en algunos casos por hormonoterapia. La quimioterapia de inducción consistió, en la mayoría de las pacientes (65,24%), en la aplicación del esquema CAF (Ciclofosfamida,

Adriamicina y 5-Fluoracilo), en el 34,76% de las pacientes, se aplicaron otros esquemas: CMF (Ciclofosfamida, Metrotexate y 5-Fluoracilo), CEF (Ciclofosfamida, Epirubicina y 5-Fluoracilo) y Mitoxantrona, Metrotexate. (Tabla I)

Tabla I
Esquemas de Quimioterapia de Inducción utilizados

<i>QUIMIOTERAPIA INICIAL</i>	<i>Nº Pacientes</i>	<i>%</i>
Ciclofosfamida, Adriamicina, 5-Fluoracilo	107	65,24
Ciclofosfamida, Metrotexate, 5-Fluoracilo	35	21,34
Ciclofosfamida, Epirubicina, 5-Fluoracilo	11	6,71
Mitoxantrona + Metrotexate	11	6,71
TOTAL	164	100

La quimioterapia de inducción se aplicó en forma ambulatoria. El esquema CAF se aplicó en la siguiente forma: Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1, Adriamicina 50 mg/m² día 1, y 5-Fluoracilo 500 mg/m² día 1 y 8, cada 21 días. El esquema CMF se aplicó en la siguiente forma: Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1, Metrotexate 40 mg/m² día 1 y 5-Fluoracilo 600 mg/m² día 1, cada 21 días. El esquema CEF se aplicó en la siguiente forma: Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1, Epirubicina 60 mg/m² día 1, y 5-Fluoracilo 500 mg/m² día 1 y 8, cada 21 días. El esquema Mitoxantrona-Metrotexate se aplicó en la siguiente forma: Mitoxantrona 100 mg/m² día 1, Metrotexate 50 mg/m² día 1, cada 21 días. Las pacientes recibieron entre 1 y 11 ciclos de quimioterapia, siendo la mediana de 3 ciclos, seguido de Cobaltoterapia 45-75 Grys, siendo la mediana de 50 Grys, irradiándose toda la mama y áreas de drenaje; posteriormente se realizó tratamiento quirúrgico, el cual consistió en una Mastectomía Radical Modificada en 118 pacientes, Mastectomía Radical de Halsted en 2 pacientes, Mastectomía Parcial Oncológica más Disección Axilar en 5 pacientes y Mastectomía Total en 4 pacientes.

Las otras 86 pacientes se les realizó tratamiento quirúrgico inicial, realizando una Mastectomía Radical Modificada en 76 pacientes, Mastectomía Radical de Halsted en 3 pacientes, Mastectomía Parcial Oncológica más Disección Axilar en 2 pacientes, y Mastectomía Total en 5 pacientes. El tratamiento quirúrgico inicial fue seguido de cobaltoterapia a dosis que variaron entre 45 y 70 Grys y quimioterapia postoperatoria acompañada o no por hormonoterapia.

A todas las pacientes se les tomó muestra para determinación de receptores estrogénicos. Se requirió un conteo de leucocitos mayor de 4.000/mm³, o un conteo de neutrófilos mayor de 1.500/mm³, un conteo de plaquetas mayor de 100.000/mm³, una función hepática conservada, ultrasonido hepático, radiografía de tórax y gammagrama óseo normales.

Todas las pacientes fueron re-estadiadas según el método T.N.M. de la American Joint Committee of Cancer publicado en 1.993⁽⁵⁾.

Las determinaciones de los valores de los receptores estrogénicos fueron consideradas negativas en las pacientes premenopáusicas

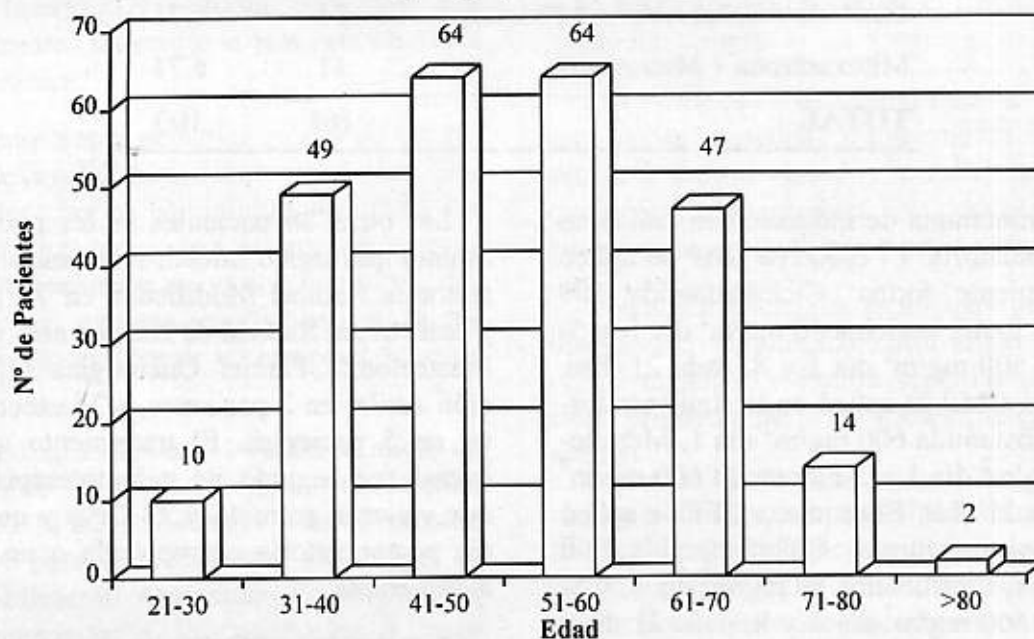
cuando presentaron valores menores de 5 fmol/mg y en las pacientes postmenopáusicas, con valores menores de 10 fmol/mg.

El análisis estadístico realizado para determinar la tasa de supervivencia actuarial, se realizó mediante la utilización del método de tabla de vida⁽¹⁰⁾. Los factores de riesgo para la presentación de recurrencias locorregionales se analizaron mediante la utilización del método de Log Ram Test⁽¹¹⁾.

RESULTADOS

La edad media de presentación de la enfermedad en las pacientes estudiadas fue de 51,26 años (rango: 23-85 años), siendo más frecuente en el grupo etario comprendido entre los 41 y 60 años de edad, lo que representa el 51,20% de todas las pacientes. El 45,60% de las pacientes (114/250) fueron premenopáusicas, mientras que el 54,40% de las pacientes (136/250), fueron postmenopáusicas (gráfico N° 1).

Gráfico N° 1
Distribución por grupos de edad. 1983-1992



La localización del tumor fue más frecuente en el cuadrante superoexterno 51,61%; cuadrante superointerno 11,69%; cuadrante inferoexterno 10,48%; cuadrante inferointerno 4,44%; centromamario en el 14,11%, y en toda la mama en el 7,66% de los casos.

El estadio de la enfermedad, según el método TMN, para las pacientes estudiadas, fue el siguiente: Estadio III-A: 112 pacientes

(44,80%), y Estadio III-B: 138 pacientes (55,20%).

El tipo histológico más frecuentemente encontrado fue el Ductal Infiltrante NOS, con una incidencia del 86,40%. Los diferentes tipos histológicos se muestran en la Tabla II. La gran mayoría de los pacientes correspondieron a tumores con bajo grado de diferenciación tumoral (G-2, G-3), 238 pacientes (95,2%)

Tabla II
Distribución de los pacientes por los Tipos Histológicos del Tumor

<i>TIPO HISTOLOGICO</i>	<i>Nº Pacientes</i>	<i>%</i>
DUCTAL	216	86,4
PAPILAR	5	2,0
MEDULAR	5	2,0
TUBULAR	3	1,2
APOCRINO	7	2,8
MUCINOSO	5	2,0
LOBULILLAR	9	3,6
TOTAL	250	100

En las pacientes en las cuales se les administró quimioterapia y radioterapia previa a la cirugía, el promedio de ganglios disecados fue de 8, 98 ganglios (rango: 0 a 43 ganglios). En las pacientes en los cuales la cirugía fue el tratamiento inicial, el promedio de ganglios disecados fue de 12,88. (rango: 2-32 ganglios).

Los diferentes esquemas de quimioterapia de inducción utilizados presentaron respuestas tumorales similares, y por lo tanto se analizaron en conjunto. Presentaron progresión de la enfermedad 24 pacientes (14,63%), con una mortalidad del 70,83%; en las pacientes que presentaron respuesta inicial favorable, la mortalidad fue de 29,29%. Al analizar la respuesta del tumor primario a la quimioterapia y radioterapia neoadyuvante, se observó una respuesta objetiva en el 77,44% (127/164) de las pacientes, presentando respuesta total patológica

ca en 50 pacientes (30,49%), respuesta total clínica con tumor microscópico en 24 pacientes (14,63%) y respuesta parcial en 53 pacientes (32,31%). No se observó respuesta en 37 pacientes (22,56%). El promedio del número de ciclos de quimioterapia aplicados en las pacientes que presentaron respuesta total patológica fue de 4,64 ciclos. Al analizar los factores de riesgo, que pueden influenciar la respuesta a la quimioterapia de inducción, observamos que, el Estadio de la Enfermedad es el único factor que parece modificar los resultados de las pacientes con respuesta total patológica. No hay evidencia que la edad, el estado menstrual, los receptores estrogénicos, el grado de diferenciación histológico o las metástasis axilares sean predictivas para la respuesta tumoral a la quimioterapia de inducción (Tabla III).

Tabla III
Factores de Riesgo para la respuesta a la Quimioterapia de Inducción

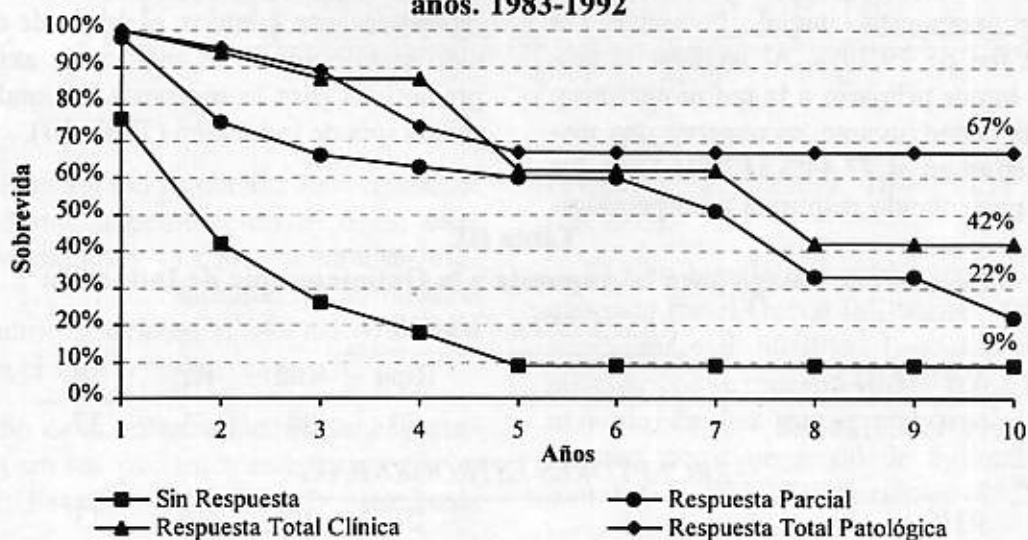
<i>VARIABLE</i>	<i>RESPUESTA TUMORAL</i>			
	<i>Rtpa</i>	<i>Rtcl</i>	<i>RP</i>	<i>SR</i>
Nº PACIENTES	50	24	53	37
<i>RECEPTORES ESTROGENICOS</i>				
RH(+)	21	12	26	15
RH(-)	18	8	23	12
RH(desconocido)	11	4	4	10

<i>ESTADIO DE LA ENFERMEDAD</i>				
ESTADIO III-A	29	11	17	8
ESTADIO III-B	21	13	36	29
<i>ADENOPATIAS AXILARES</i>				
N0	1	3	2	3
N1	30	12	38	20
N2	19	10	13	14
<i>ESTADO MENSTRUAL</i>				
PREMENOPAUSICA	26	15	21	11
POSTMENOPAUSICA	24	9	32	13
<i>PROMEDIO DE EDAD</i>				
EDAD	48,08	47,79	50,87	52,68
<i>DIFERENCIACION HISTOLOGICA</i>				
G1	1	1	1	1
G2-G3	48	23	51	33

Las tasas de sobrevida actuarial global según la respuesta a la quimioterapia de inducción se muestran en el gráfico N°2. Los datos obtenidos demuestran que la respuesta a la

quimioterapia de inducción, por si sola representa un factor pronóstico independiente de la sobrevida global de los pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado.

Gráfico N° 2
Comparación de la Tasa de Sobrevida Actuarial según la
Respuesta a la Quimioterapia y Radioterapia a los 5 y 10
años. 1983-1992



Las complicaciones de la quimioterapia fueron en casi todos los casos complicaciones menores: náuseas, emesis, alopecia, hipoplasia medular transitoria. Solo dos pacientes murieron, una debido a sepsis posterior a la presentación de aplasia medular, y la otra por trombosis cerebrovascular. Las complicaciones de la radioterapia fueron leves, en la mayoría de los casos, siendo las más frecuentes la radiodermatitis actínica transitoria y la fibrosis de la piel y tejidos subcutáneos.

CIRUGIA ADYUVANTE: El intervalo de tiempo entre el tratamiento inicial con quimioterapia de inducción, radioterapia y la cirugía, varió en forma significativa en nuestro estudio. Posterior al tratamiento inicial, se les realizó cirugía en los siguientes dos meses a 56/129 pacientes (43,41%), y posterior a los dos meses iniciales a 73/129 (56,59%). En ambos grupos, la incidencia de recurrencias locoregionales fue de 16,07% (9/56) y 17,81% (13/73), respectivamente; y la incidencia de metástasis a distancia fue de 32,14% (18/56) y 61,64% (45/73), respectivamente. No se observó una diferencia estadísticamente significativa, en la incidencia de recurrencias locoregionales ($P > 0,05$), pero si, en la incidencia de metástasis a distancia ($P < 0,05$). Las causas de este retraso en la aplicación del tratamiento quirúrgico fueron variadas, pero el factor más importante fue el no-cumplimiento del tratamiento por parte de la paciente, ya sea por factores económicos o socioculturales. La aplicación de la radioterapia posterior a la quimioterapia de inducción, también constituyó un factor importante en el retraso de la aplicación de la cirugía.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO: Las pacientes con tratamiento neoadyuvante a la cirugía, recibieron tratamiento postoperatorio en el 64,63% (106/164), y el cual, consistió en quimioterapia por seis meses, hormonoterapia o una combinación de ellas. No hubo diferencias entre la tasa de recurrencias locoregionales o de metástasis a distancia según el tratamiento postoperatorio aplicado, pero si se observó, una diferencia en la tasa de mortalidad (29,25% y

46,55%) y del periodo de sobrevida libre de enfermedad (34,58 meses y 18,78 meses), con respecto a las pacientes que no recibieron tratamiento postoperatorio.

TRATAMIENTO QUIRURGICO PRIMARIO: De las 86 pacientes en las cuales se les realizó tratamiento quirúrgico inicial, 47 pacientes correspondieron al Estadio III-A (54,65%) y 39 pacientes correspondieron al Estadio III-B (45,35%). Las pacientes con Estadio III-A presentaron una tasa de sobrevida actuarial total a los 5 y 10 años de 73% y 66% respectivamente, con un periodo de sobrevida libre de enfermedad de 42,32 meses y una tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad a los 5 y 10 años de 59% y 54% respectivamente. En el Estadio III-B, la tasa de sobrevida actuarial total a los 5 y 10 años fue de 56% y 42% respectivamente, con un periodo de sobrevida actuarial libre de enfermedad de 29,14 meses y una tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad a los 5 y 10 años de 38% y 13% respectivamente. La tasa de recurrencias locoregionales para todo el grupo fue de 9,30% (8/86) y de metástasis a distancia de 38,37%. Los mejores resultados obtenidos en este grupo de pacientes, pueden ser debidos a que no constituyen una muestra seleccionada al azar, todos los casos presentaron tumores operables. Cuando se compara estos resultados con los resultados obtenidos en las pacientes sometidas a quimioterapia de inducción que no presentaron retraso en la aplicación de la cirugía, las tasas de recurrencias locoregionales para ambos grupos fue de 9,30% y 16,36%, lo que puede reflejar el mayor compromiso locoregional de los pacientes sometidos a quimioterapia de inducción, pero se observa una disminución en la incidencia de metástasis a distancia en las pacientes tratadas con quimioterapia de inducción, 38,37% y 32,73%, respectivamente.

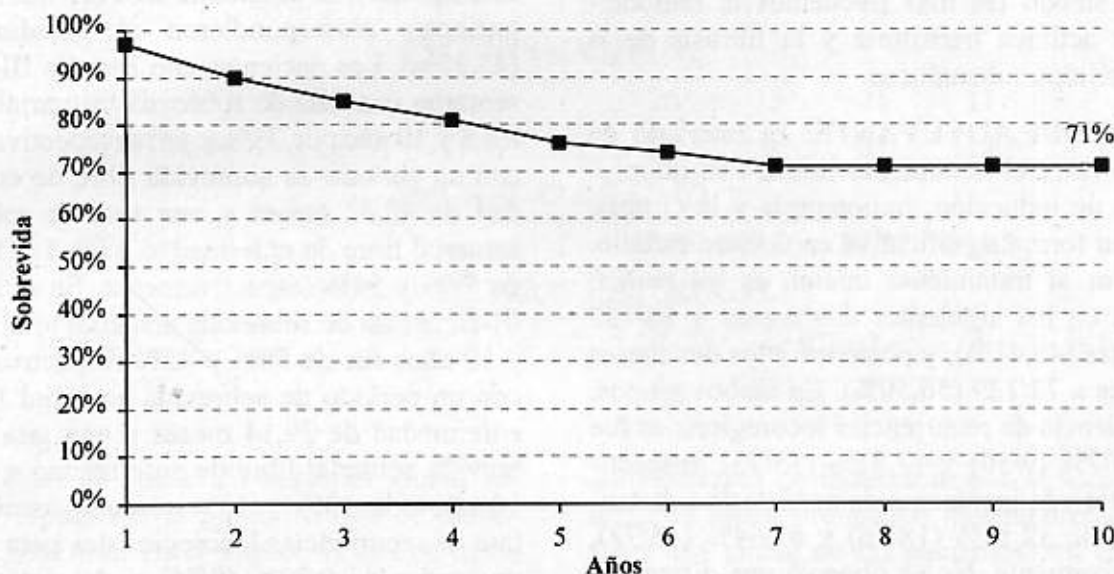
RECURRENCIAS LOCOREGIONALES

La incidencia de recurrencias locoregionales fue del 13,72% (31/226). El tiempo promedio en el cual aparecieron las recurrencias fue de

26,16 meses (rango: 2 meses a 80 meses). La tasa de sobrevida actuarial libre de recurrencias locoregionales a los 5 y 10 años fue del 76% y 71% respectivamente (Gráfico N° 3). La mayor

parte de las recurrencias fueron en la pared torácica y la cicatriz operatoria, con una incidencia del 87,10% (27/31); las recurrencias axilares se presentaron en el 29,03% (9/31).

Gráfico N° 3
Tasa de Sobrevida Actuarial Libre de Recurrencias
Locoregionales, a los 5 y 10 años (todo el grupo). 1983-1992



METASTASIS A DISTANCIA

Las metástasis a distancia ocurrieron en 119 pacientes (47,60%). Se observaron 26 pacientes en quienes se desarrollaron recurrencias locoregionales y metástasis a distancia (26/31) (83,87%), de las cuales fueron sincrónicas en el 69,23% (18/26). La incidencia de metástasis a distancia para todo el grupo fue de 47,60%. El tiempo promedio observado para la aparición de las metástasis a distancia fue de 25,41 meses (rango: 1 mes a 153 meses). La localización de las metástasis fue la siguiente: Oseas 54,62%, Pulmonares 39,50%, Hepáticas 12,93%, Supraclaviculares 12,93%, Cerebrales 7,56%, Tejidos Blandos 5,17, Axila Contralateral 1,72% y Renales, Suprarrenales, Ováricas y en Médula Osea el 0,86%, respectivamente.

FACTORES DE RIESGO

EDAD Y ESTADO MENSTRUAL: En nuestra serie, la incidencia de recurrencias lo-

coregionales en pacientes menores de 40 años fue del 19,15% (9/47), en las mayores de 40 años fue del 12,29% (22/179), lo cual es estadísticamente significativo ($P < 0,05$). La incidencia de metástasis a distancia en las pacientes menores de 40 años fue igualmente mayor que en las pacientes mayores de 40 años (58,49% y 40,78% respectivamente) ($P < 0,05$). Al comparar el estatus menstrual de las pacientes, con la incidencia de recurrencias locoregionales y de metástasis a distancia, no se observó una diferencia significativa entre las pacientes premenopáusicas y las postmenopáusicas (13,59% y 13,82% y 45,53% y 41,75% respectivamente) ($P > 0,05$).

TAMAÑO TUMORAL: No se observó variaciones estadísticamente significativas en la incidencia de recurrencias locoregionales, según los diferentes tamaños del tumor primario. La incidencia de metástasis a distancia fue incrementándose a medida que se incrementa el

tamaño del tumor primario, siendo del 51,02%, en las pacientes con tumores mayores de 10 cm de diámetro mayor.

LOCALIZACION TUMORAL: Al analizar la incidencia de recurrencias entre las pacientes con tumores localizados en los cuadrantes externos y los cuadrantes internos, no se observó diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,05$). Al comparar de metástasis a distancia, entre las pacientes con tumores localizados en los cuadrantes externos y los cuadrantes internos, no se observó diferencias significativas (47,50% y 46,10%, respectivamente) ($P > 0,05$).

RECEPTORES ESTROGENICOS: Se realizaron determinaciones de los Receptores Estrogénicos en 194 pacientes (77,6%), siendo positivos en 108 casos (55,67%). Al comparar las pacientes que presentaron tumores receptores estrogénicos positivos con las pacientes con tumores receptores estrogénicos negativos, y la incidencia de recurrencias locoregionales (10,10% y 22,07% respectivamente), se evidenció como un factor de riesgo estadísticamente significativo la presencia de un tumor con receptores estrogénicos negativos, ya sea en pacientes pre o postmenopáusicas ($P < 0,05$). En las pacientes premenopáusicas y con tumores con receptores estrogénicos negativos, la incidencia de metástasis a distancia fue mayor (63,33%) en comparación a los tumores con receptores estrogénicos positivos (36,17%) ($P < 0,05$).

GRADO DE DIFERENCIACION HISTOLOGICA: El 95,20% de las pacientes (238/250), presentaron tumores con bajo grado de diferenciación histológica (G2 y G3). En las pacientes en Estadios I y II atendidas en nuestro hospital la incidencia de tumores con bajo grado de diferenciación histológica fue del 73,19% ($P < 0,05$)⁽¹²⁾.

GANGLIOS AXILARES: Al comparar la incidencia de recurrencias locoregionales y la presencia o no de ganglios linfáticos axilares positivos, no se evidenció diferencias estadísti-

camente significativas ($P > 0,05$). Cuando comparamos la incidencia de recurrencias locales en las pacientes con 4 ó más ganglios positivos en la disección axilar evidenciamos una tasa de recurrencias locoregionales de 23,53% con más de 4 ganglios y, de 6,78% con menos de 4 ganglios positivos, lo cual es estadísticamente significativo ($P < 0,05$). De igual forma, las pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos presentan una mayor incidencia de metástasis a distancia (16,67% y 52,08% respectivamente) ($P < 0,05$). La presencia de plastrones axilares (N2), conlleva una incidencia mayor de metástasis a distancia (38,05% y 58,57% respectivamente) ($P < 0,05$); pero no se observa una diferencia estadísticamente significativa para una mayor incidencia de recurrencias locoregionales ($P > 0,05$).

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD: No hubo diferencias significativas en la incidencia de recurrencias locoregionales, al comparar el estadio de la enfermedad. En el Estadio III-A, la incidencia de recurrencias locoregionales fue del 9,82% (11/112), en el Estadio III-B fue del 14,49% (20/138) ($P > 0,05$).

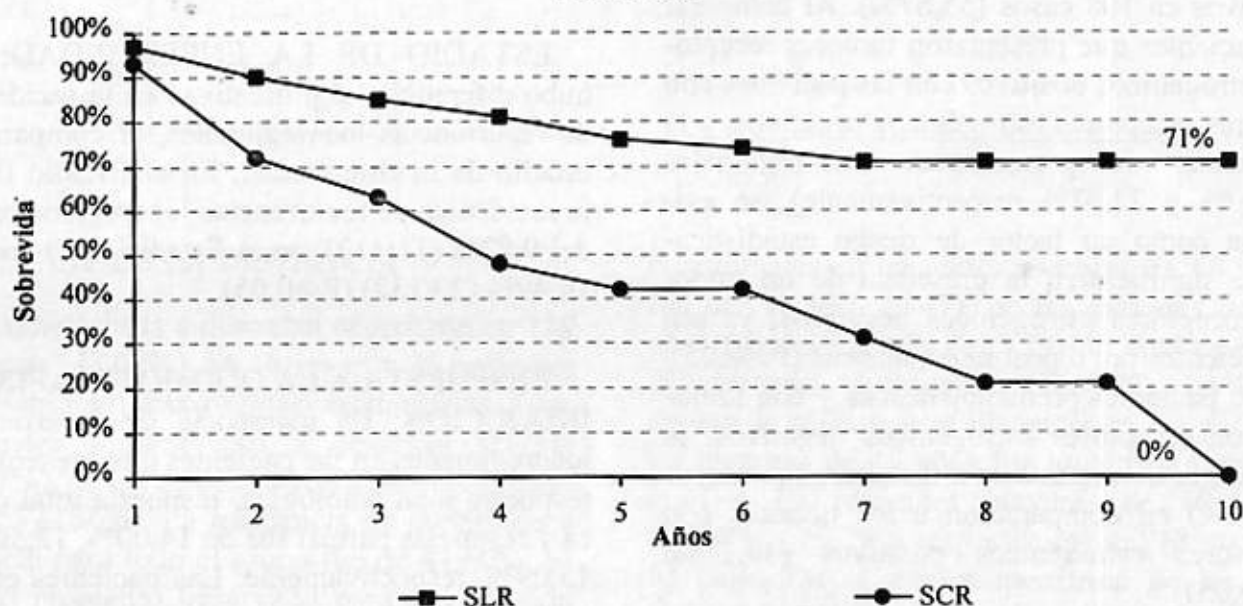
RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION: La incidencia de recurrencias locoregionales en las pacientes que presentaron respuesta total patológica, respuesta total clínica y respuesta parcial fue de 14,00%, 12,50% y 15,09%, respectivamente. Las pacientes en las cuales no hubo respuesta a la quimioterapia de inducción, la incidencia de recurrencias locoregionales fue de 32,43%, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$). Las pacientes con respuesta total patológica presentaron una incidencia de metástasis a distancia de 16,00%; en las pacientes sin respuesta a la quimioterapia de inducción, la incidencia de metástasis a distancia se elevó a 64,87% ($P < 0,05$). En las pacientes con respuesta total clínica y con respuesta parcial la incidencia de metástasis a distancia fue de 33,33% y 32,07% respectivamente ($P > 0,05$).

Las pacientes quienes presentaron recurrencias locoregionales fueron tratadas quirúrgicamente en la mayoría de los casos 23/31 (74,19%), y correspondió en casi la totalidad de los casos, a la resección local de la lesión. Se aplicó quimioterapia concomitante en 5 pacientes y quimioterapia más hormonoterapia en 2 pacientes. Se aplicó quimioterapia como tratamiento único en 3 pacientes y hormonoterapia en 2 pacientes. Se aplicó radioterapia en 2

pacientes. En 3 pacientes no se realizó ningún tipo de tratamiento.

La tasa de sobrevida a los 5 y 10 años de las pacientes que presentaron recurrencias locoregionales fue del 42% y 0%. Al comparar la tasa de sobrevida actuarial de estas pacientes con la tasa de sobrevida actuarial libre de recurrencias locoregionales para todo el grupo, (76% y 71%, a los 5 y 10 años), se observa una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$) (gráfico N° 4).

Gráfico N° 4
Comparación entre la Tasa de Sobrevida Actuarial Libre de Recurrencias Locoregionales y la Tasa de Sobrevida Actuarial de Pacientes con Recurrencias Locoregionales, a los 5 y 10 años. 1983-1992



La tasa de sobrevida actuarial global y por estadios fue para el Estadio III-A, los 5 y 10 años, fue de 66% y 51% respectivamente. Para el Estadio III-B fue de 51% y 22%. En el Estadio III-A, el tiempo medio de sobrevida libre de enfermedad fue de 34,56 meses, con una tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad

a los 5 y 10 años 48% y 45% respectivamente. Para el Estadio III-B el tiempo medio de sobrevida libre de enfermedad fue de 29,12 meses, con una tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad a los 5 y 10 años de 30% y 13%. (gráficos N° 5 y N° 6)

Gráfico N° 5
Tasa de Sobrevida Actuarial por Estadios a los 5 y 10 años.
1983-1992

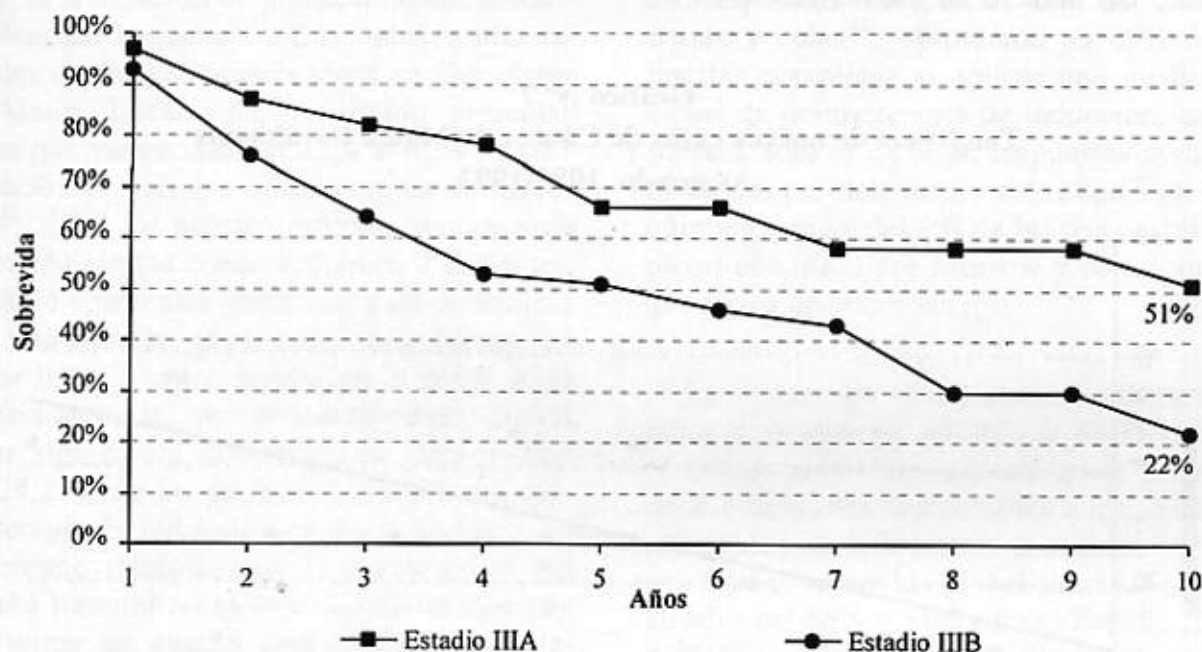
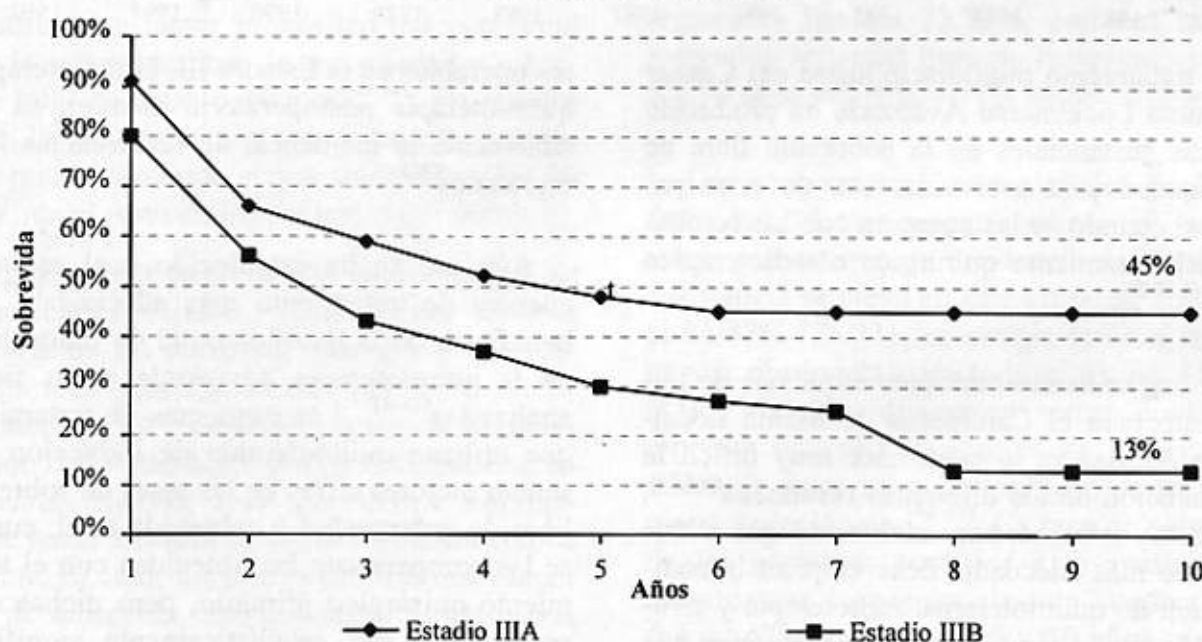


Gráfico N° 6
Tasa de Sobrevida Actuarial Libre de Enfermedad por Estadios a los 5 y 10 años. 1983-1992



DISCUSION

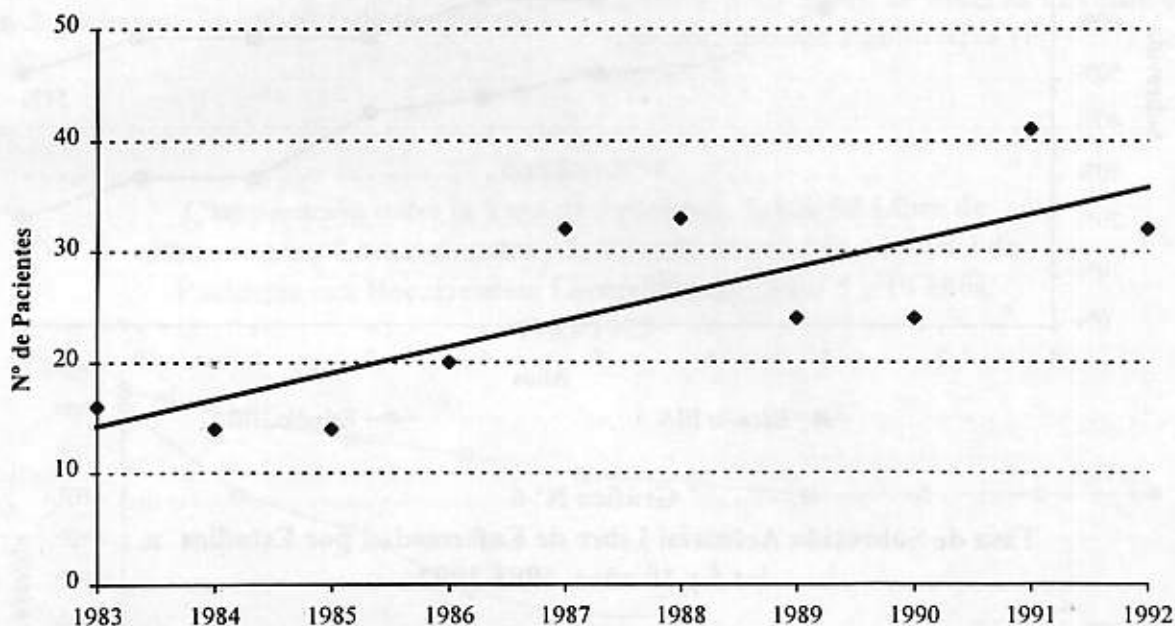
La incidencia de Carcinoma de Mama Localmente Avanzado en los países desarrollados

es de aproximadamente 10-20%. En los países en desarrollo, la tasa de incidencia estimada se eleva al 25%-30%⁽¹³⁻¹⁶⁾. La incidencia en nues-

tro hospital es del 26,75%, observando una duplicación del número de casos atendidos por año, a los 10 años; por lo que se espera un incremento del número de nuevos casos, en los

próximos años (gráfico N° 7). Es probable que esto se deba al deterioro de los niveles socioeconómicos que atraviesa nuestro país.

Gráfico N° 7
Tendencia de nuevos casos de Cáncer de Mama Localmente Avanzado. 1983-1992



El tratamiento multidisciplinario del Cáncer de Mama Localmente Avanzado ha producido mejoras sustanciales en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total de estas pacientes, cuando se las compara con los resultados del tratamiento quirúrgico o radioterápico único^(4,17-20).

Se han utilizado múltiples esquemas de tratamiento para el Carcinoma de Mama Localmente Avanzado, lo cual, hace muy difícil la comparación de los diferentes resultados^(6-8,21), pero estos estudios, han establecido que el tratamiento más adecuado, debe emplear la combinación de quimioterapia, radioterapia y cirugía. Aunque la cirugía parece ser superior a la radioterapia en el control local de la enfermedad^(22,23), la combinación de ambos es superior que el uso de solo uno de estas modalidades terapéuticas^(7,24,25). En las pacientes con tumo-

res operables en el Estadio III, la radioterapia y quimioterapia postoperatoria disminuyen sensiblemente la incidencia de recurrencias locoregionales⁽²⁶⁾.

Aún, no se ha establecido cual es la secuencia de tratamiento más adecuada⁽²⁷⁾, los beneficios de la quimioterapia de inducción y de la quimioterapia adyuvante están siendo analizados⁽²⁸⁻³²⁾. Los esquemas de tratamiento que utilizan quimioterapia de inducción presentan mejores cifras en las tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total, cuando se las compara con las obtenidas con el tratamiento quirúrgico primario, pero dichas diferencias, no son estadísticamente significativas⁽³³⁻³⁶⁾. La respuesta a la quimioterapia de inducción no es predictiva para la aparición de recurrencias locoregionales. Otros beneficios que presenta la quimioterapia de inducción

para las pacientes con tumores T3 ó T4, son los de permitir una reducción en la extensión de la radicalidad de la cirugía, así como también, la realización de procedimientos conservadores de la mama⁽³⁷⁾. Los trabajos más recientes de cirugía conservadora en Carcinoma de Mama Localmente Avanzado presentan cifras que varían entre el 25% al 40% de conservación posterior a quimioterapia de inducción^(14,38-40). En nuestro estudio, aunque solo se realizó cirugía conservadora en 5 pacientes, en 48/164 pacientes sometidas a quimioterapia de inducción se observaron reducciones del tumor hasta 3 cm o menos en la pieza de la mastectomía, lo que potencialmente, podría haber significado el tratamiento conservador del 29,27% de las pacientes sometidas a quimioterapia de inducción en nuestro centro. Es importante recalcar, que la disminución del tamaño tumoral no es el único factor que hay que tomar en cuenta para realizar un tratamiento conservador en Carcinoma de Mama Localmente Avanzado⁽³⁷⁾.

Otro aspecto importante, es la respuesta del tumor a la quimioterapia de inducción, la cual constituye un factor pronóstico independiente para la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total de estas pacientes⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. En nuestra serie, las pacientes con respuesta total patológica presentaron una mayor sobrevida a los 10 años que el resto de las pacientes (67,00%).

La respuesta tumoral a la quimioterapia de inducción es variable, y en nuestra serie la mayoría de las pacientes alcanzaron una respuesta total patológica entre los 3 y 5 ciclos (promedio 4,64 ciclos), por lo que la administración de la quimioterapia no debe basarse en esquemas rígidos, sino que, deben administrarse hasta alcanzar la mejor respuesta clínica posible, lo cual, no solo permitiría una mayor tasa de sobrevida, sino que también, permitiría realizar un mayor número de cirugías conservadoras. Lippman y cols.⁽⁴⁵⁾, fueron los primeros en utilizar este esquema flexible en la quimioterapia de inducción, usando la máxima respuesta clínica para determinar el mejor

momento para el tratamiento locoregional; ellos reportaron que, el número promedio de ciclos, en los cuales se obtenía una mayor tasa de respuestas completas, era de 5 ciclos. Swain y cols.⁽⁴²⁾, obtuvieron un 49% de respuestas completas al aplicar una media de 5 ciclos de quimioterapia de inducción, en contraste a solo el 10% de respuestas completas obtenidas por Schwartz y cols., con 3 ciclos de quimioterapia y del 0% de las respuestas completas obtenidas por Morrow y cols., con solo dos ciclos de quimioterapia^(14,46).

Los resultados obtenidos por nosotros posterior a 14 años de iniciado el Protocolo para el Tratamiento Cáncer Localmente Avanzado de la Mama, son comparables a los resultados publicados en la literatura mundial^(2,15,47), con una tasa de sobrevida global actuarial a los 5 y 10 años del 66% y 51% para el Estadio III-A y de 51% y 22% para el Estadio III-B, una tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad a los 5 y 10 años del 48% y 45% y del 30% y 13% para los Estadios III-A y III-B respectivamente. La incidencia de recurrencias locoregionales fue del 13,72%, con una tasa de sobrevida actuarial libre de recurrencias a los 5 y 10 años del 76% y 71% respectivamente.

Las recurrencias locoregionales de la enfermedad afectan negativamente la tasa de sobrevida, ya que, la incidencia de metástasis a distancia se eleva en este grupo de pacientes al 81,87% (26/31), en comparación a la incidencia observada para todo el grupo 47,60% (119/250). Las diferentes series publicadas reportan una alta incidencia de metástasis a distancia posterior a la aparición de recurrencias locoregionales^(40,48). La tasa de sobrevida de las pacientes posterior a la aparición de recurrencias locoregionales en nuestra serie fue de 42% y 0%, a los 5 y 10 años respectivamente. La aplicación de cirugía y radioterapia disminuyen en forma significativa la incidencia de recurrencias locoregionales en la mayoría de las series reportadas^(24,25,49).

El tratamiento más empleado para la recurrencias locoregionales fue la resección quirúrgica 23/31 pacientes (74,19%), y la cual se acompañó de quimioterapia en 8/23 pacientes (34,78%).

Un aspecto resaltante de los resultados de este estudio es que el 51,20% de las pacientes presentaban edades comprendidas entre los 40 y 60 años de edad. Cuando se analizan los pacientes con Cáncer de Mama en estadios precoces, se observa la misma distribución etaria⁽¹²⁾. Esta observación nos lleva a concluir que, la mamografía de pesquisa debe realizarse a partir de los 40 años en forma anual y no cada dos años como se ha recomendado hasta el presente. En una reciente publicación de la International Union Against Cancer, se hace la misma recomendación⁽⁵⁰⁾.

Entre los factores de riesgo más importantes para la presentación de recurrencias locoregionales se encuentra la respuesta del tumor a la quimioterapia de inducción. No hubo diferencias significativas en la incidencia de recurrencias locoregionales en las pacientes con respuesta completa o con respuesta parcial (13,51% y 15,09%), pero en las pacientes con tumores que no respondieron a la quimioterapia de inducción, la incidencia de recurrencias locoregionales se elevó a 33,43%, lo cual es estadísticamente significativo ($P: < 0,05$).

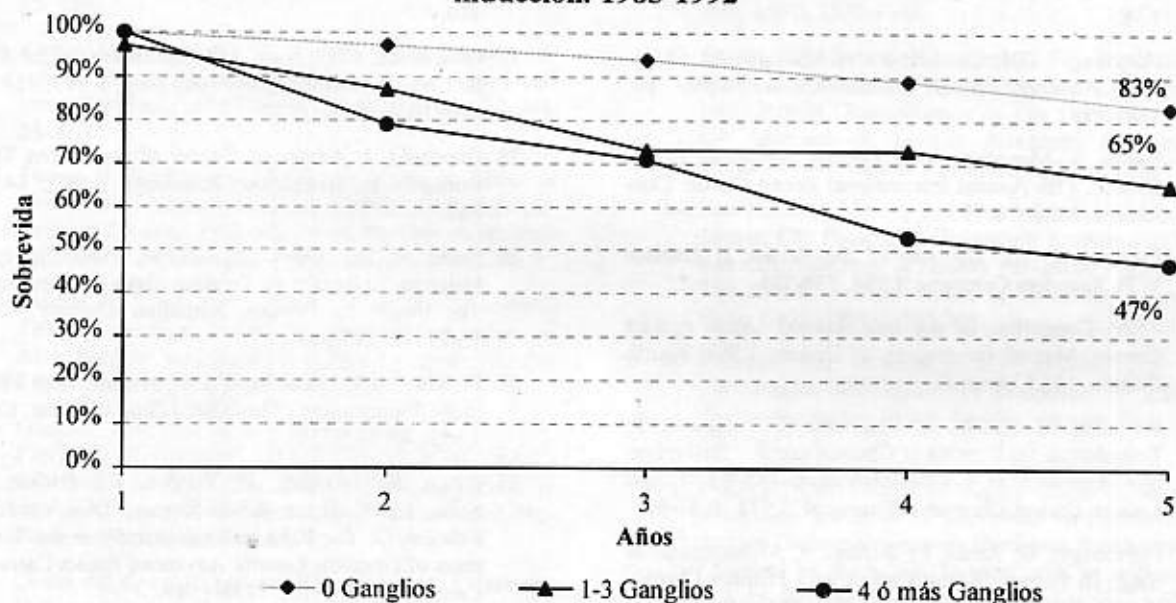
El factor de riesgo importante para la aparición de recurrencias locoregionales y para la tasa de sobrevida de estas pacientes es el número de ganglios axilares metastásicos; en los pacientes con 4 ó más ganglios axilares positivos, la incidencia de recurrencias axilares se elevó a 23,53%, en comparación con el 6,78% de recurrencias en pacientes con menos de 4 ganglios positivos. Estudios demuestran que la

incidencia de recurrencias locoregionales se eleva al 100% cuando existe diseminación tumoral en 10 ó más ganglios axilares⁽⁵¹⁾. Posterior a la aplicación de la quimioterapia de inducción, el número de ganglios axilares metastásicos retiene su valor pronóstico para la sobrevida total de estas pacientes^(52,53). Estos mismos resultados fueron obtenidos del presente estudio (Gráfico N° 8). Estos datos sugieren que el compromiso de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante, aún después de recibir la quimioterapia de inducción, por lo que el estadiaje quirúrgico de la axila sigue siendo importante después de la quimioterapia de inducción⁽¹⁶⁾.

Otros factores de riesgo con significancia estadística lo constituyen una edad menor de 40 años, el tamaño tumoral y la presencia de tumores con receptores estrogénicos negativos.

El grupo de pacientes sometidos a quimioterapia de inducción y quienes presentaron un retraso mayor de dos meses en la aplicación de la cirugía y, por lo tanto de la quimioterapia de consolidación, presentan una alta tasa de metástasis a distancia (61,64%). La aplicación de la radioterapia preoperatoria ofrece beneficios solo en los pacientes que se consideran inoperables. La secuencia de quimioterapia de inducción, cirugía radical y quimioterapia de consolidación, ofrece beneficios, solo si se realiza en forma secuencial e ininterrumpida, aplicando la radioterapia en conjunto o posterior a esta última, para de esa manera, asegurar un buen control locorregional. La aplicación de la radioterapia en forma preoperatoria o postoperatoria, presenta las mismas tasas de control locorregional⁽¹⁶⁾.

Gráfico Nº 8
Comparación de la Tasa de Sobrevida Actuarial a los 5 años, según
número de ganglios positivos posterior a la quimioterapia de
inducción. 1983-1992



CONCLUSIONES

Los datos obtenidos del análisis realizado nos permite concluir que el tratamiento del Carcinoma de Mama Localmente Avanzado es complejo y debe ser un tratamiento multidisciplinario, donde la respuesta tumoral a la quimioterapia de inducción es un factor pronóstico muy importante en estas pacientes. La aplicación de nuevos agentes quimioterápicos y mejores combinaciones de estos agentes, permitirán obtener un mayor número de respuestas totales patológicas, mejorando las tasas de sobrevida de estas pacientes.

Las recurrencias locoregionales de la enfermedad afectan de manera desfavorable la tasa de sobrevida de estas pacientes. Los factores de riesgo para la aparición de dichas recurrencias son: la falta de respuesta a la quimioterapia de inducción, el tamaño tumoral, cuatro o más ganglios axilares con diseminación tumoral, edad menor de 40 años y tumores con receptores estrogénicos negativos. El estadiaje quirúrgico de la axila en las pacientes en quienes se

les realizó quimioterapia de inducción, retiene su valor pronóstico para determinar la sobrevida de estos pacientes.

EL número de ciclos de quimioterapia necesarios para alcanzar la mejor respuesta tumoral es variable. En nuestro estudio, el número de ciclos necesarios osciló entre 3 y 5. La cirugía debe realizarse una vez finalizada la quimioterapia de inducción, no solo porque constituye la mejor terapia para evitar las recurrencias locoregionales, sino que su aplicación no retrasa la aplicación de la quimioterapia de consolidación, con lo que se obtiene una disminución en la tasa de metástasis a distancia, aumentando de esa manera, la tasa de sobrevida.

El gran número de pacientes que abandonó el tratamiento (39,48%), nos debe llamar la atención. Usualmente el nivel sociocultural de estas pacientes es bajo, de manera que se deben crear los mecanismos necesarios para que estas pacientes no queden excluidas de dicho tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Pardo, CJ; Galavis, D; Velásquez, G; Cáncer de Mama Localmente Avanzado (Estadio III) Enfoque Terapéutico Actual; III Congreso Venezolano de Oncología; 1985.
2. Hortobagyi, GN; Comprehensive Management of Locally Advanced Breast Cancer. *Cancer*; 1990, 66: 1387-1391.
3. Swain, S; Management of Locally Advanced Breast Cancer; 12th Annual International Breast Cancer Conference. Miami, 1995.
4. Haagensen, CD; Diseases of the Breast. II Edition. W.B. Saunders Company. 1984, 758-761.
5. TNM Committee of the International Union against Cancer. Manual for Staging of Cancer. 1993, Fourth Edition. J.B. Lippincott Company.
6. De Lena, M; Zucali, R; Viganotti, G; Valagussa, P; Bonadonna, G; Combined Chemotherapy - Radiotherapy Approach in Locally Advanced (T3-T4) Breast Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*; 1978, 1: 53-59.
7. Hortobagyi, G; Ames, F; Buzdar, A; Management of Stage III Primary Breast Cancer with Primary Chemotherapy, Surgery and Radiation Therapy. *Cancer*; 1988, 62: 2507-2516.
8. Swain, S; Lippman, M; Bagley, C; Treatment of Locally Breast Cancer (LABC) using Primary Induction Chemotherapy with Hormonal Synchronization Followed by Radiation Therapy with or without Debulking Surgery. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 1987, 6: 192.
9. Pérez, JR; Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Avances en Mastología. Editor Hernández, MG. II Edición, Cromotip Caracas. 1996, 487-492.
10. Scheffler, WC; Bioestadística. Editorial del Fondo Educativo Interamericano C.A.. México, 1981.
11. Mantel, N; Evaluation of Survival Data and Two New Rank Order Statistics in Its Consideration. *Cancer Chemotherapy Report*; 1966, 50:163-170
12. Pacheco, CF; Tejada, A; Barrios, G; Moreno, L; Contreras, A; Perez-Brett, R; Maisi, S; Zambrano, A; Peña, J; Tratamiento Conservador del Cáncer de Mama. Informe Final: Recurrencias locoregionales; *Rev Ven Oncol*; 1997; 9(2): 41-53.
13. Wingo, P; Tong, T; Bolden, S; *Cancer Statistics*; 1995; 1995; 45:8.
14. Schwartz, GF; Birchansky, CA; Komarnicky, LT; Mansfield, CM; Cantor, RI; Biermann, WA; Fellin, FM; McFarlane, J; Induction Chemotherapy Followed by Breast Conservation for Locally Advanced Carcinoma of The Breast; *Cancer*; 1994; 73(2): 362-369.
15. Perez, CA; Graham, ML; Taylor, ME; Levy, JF; Mortimer, JE; Phipott, GW; Kucik, NA; Management of Locally Advanced Carcinoma of The Breast. I. Noninflammatory; *Cancer*; 1994; 74(1 Suppl): 453-465.
16. Hunt, KK; Ames, FC; Singletary, SE; Buzdar, AU; Hortobagyi, GN; Locally Advance Noninflammatory Breast Cancer; *Surg Clin Nort Amer*; 1996; 76(2): 393-410.
17. Haagensen, CD; Stout, AP; Carcinoma of the Breast. II. Criteria of Operability; *Ann Surg*; 1943; 118: 859-870, 1032-1051.
18. Buochard, J; Advanced Cancer of the Breast Treated Primarily by Irradiation; *Radiology*; 1965; 84: 823-842.
19. Brukman, JE; Harris, JR; Levene, MB; Chaffey, JT; Hellman, S; Results of Treating Stage III Carcinoma of The Breast by Primary Radiation Therapy; *Cancer*; 1979; 43: 985-993.
20. Fletcher, GH; Local Results of Irradiation in The Primary Management of Localized Breast Cancer; *Cancer*; 1972; 29: 545-551.
21. Olson, JE; Neuberg, D; Pandya, KJ; Richter, MP; Solin, LJ; Gilchrist, KW; Tormey, DC; Veeder, M; Falkson, G; The Role of Radiotherapy in the Management of Operable Locally Advanced Breast Carcinoma. *Cancer*; 1997; 79(6): 1138-1149.
22. Fracchia, A; Evans, J; Eisemberg, B; Stage III Carcinoma of the Breast: A Detailed Analysis. *Ann Surg*; 1980; 192: 705.
23. 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; *Journal Clin Oncol*; 1988; 6(2): 261-269.
24. Balawajder, I; Antich, PP; Boland, J; An Analysis of The Role of Radiotherapy Alone and in Combination with Chemotherapy and Surgery in the Management of Advanced Breast Cancer; *Cancer*; 1983; 51: 574-580.
25. Conte, PF; Alama, A; Bertelli, G; Canavese, G; Carmino, F; CatturichA; et al; Chemotherapy with EstrogenicRecruitment and Surgery in Locally Advanced Breast Cancer: Clinical and Cytokinetic Results; *Int J Cancer*; 1987; 40: 490-494.
26. Buzdar, AU; McNeese, MD; Hortobagyi, GN; et al; Is Chemotherapy Effective in Reducing the Local Failure Rate in Patients with Operable Breast Cancer; *Cancer*; 1990; 65: 394.
27. Buzdar, AU; Kau, SW; Smith, TL; Ames, F; Singletary, E; Strom, E; McNeese, M; Hortobagyi, GN; The Order of Administration of Chemotherapy and Radiation and Its Effect on the Local Control of Operable Breast Cancer; *Cancer*; 1993; 71: (11); 3680-3684.
28. Ragaz, J; Knowling, M; Jones, G; et al; Comparability of Preoperative (Neoadjuvant) (Pre) and Postoperative (Post) (TH) for Locally Advanced Breast Cancer

- (LABC). *Proceed AM Assoc Cancer Res*; 1987; 28: 197.
29. Abeloff, M; Beveridge, R; Donchower, R; et al; Sixteen-week Dose-intensive Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer; *J Natl Cancer Inst*; 1990; 82: 570.
 30. Ahern, J; Barraclough, B; Bosh, C; et al; Locally Advanced Breast Cancer: Defining an Optimum Treatment Regimen; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1994; 28: 867.
 31. Fisher, B; Rockette, H; Robidoux, A; et al; Effect of Preoperative Therapy for Breast Cancer (BC) on Local-regional Disease: First Report of NSABP B-18. *Proceed Am Soc Clin Oncol*; 1994; 13: 64.
 32. Powles, T; Hickish, T; 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.
 33. Graham, MV; Perez, CA; Kuske, RR; Garcia, DM; Fineberg, B; Locally Advanced (Noninflammatory) Carcinoma of The Breast: Results and Comparison of Various Treatment Modalities; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1991; 21(2): 311-318.
 34. Olson, JE; Gray, R; Sponzo, RW; Damsker, J; Tormey, D; Cummings, F; Management of Nonresectable Locally Advance (Stage III) Breast Cancer: An ECOG Trial [Abstract]; *Breast Cancer Res Treat*; 1986; 8: 109.
 35. Pierga, JY; Scholl, S; Dorval, T; Palangie, T; Beuzeboc, P; et al; NeoAdjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: A Controlled Trial; Presented at the Fourth International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer; 1992 Feb 26-29; St. Gallen: 56.
 36. Rubens, RD; Sexton, S; Tong, D; Winter, PJ; Knight, RK; Hayward, JL; Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Locally Advanced Breast Cancer; *Eur J Cancer*; 1980; 16: 351-356.
 37. Hortobagyi, GN; Blumenschein, GR; Spanos, W; Montague, DE; Buzdar, AU; Yap H-Y; et al; Multimodal Treatment of Locoregionally Advanced Breast Cancer. *Cancer*; 1983; 51: 763-768.
 38. Booser, DJ; Hortobagyi, GN; Breast Preservation after Downstaging by Induction Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer; *The Cancer Bulletin*; 1993; 45(6): 517-522.
 39. Singletary, E; McNeese, MD; Hortobagyi, GN; Feasibility of Breast-Conservation Surgery after Induction Chemotherapy for Locally Advanced Breast Carcinoma; *Cancer*; 1992; 69(11): 2849-2852.
 40. Touboul, E; Buffat, L; Lefranc, JP; Blondon, J; Deniaud, E; Mammar, H; Laugier, L; Schlienger, M; Possibility of Conservative Local Treatment After Combined Chemotherapy and Preservative Irradiation for Locally Advanced Noninflammatory Breast Cancer; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1996; 34(5): 1019-1028.
 41. Bonadona, G; Veronesi, U; Brambilla, C; et al; Primary Chemotherapy to Avoid Mastectomy in Tumors with Diameters of Three Centimeters or More; *J Natl Cancer Inst*; 1990; 1539-1545.
 42. Swain, SM; Sorace, RA; Bagley, CS; Danforth, DN; Bader, J; Wesley, MN; Steimberg, SM; Lippman, ME; Neoadjuvant Chemotherapy in The Combined Modality Approach of Locally Advanced Nonmetastatic Breast Cancer. *Cancer Research*; 1987; 47: 3889-3894.
 43. Sataloff, DM; Mason, BA; Prestipino, AJ; Seinige, UL; Lieber, CP; Baloch, Z; Pathologic Response to Induction Chemotherapy in Locally Advanced Carcinoma of The Breast: A Determinant of Outcome; *J Am Coll Surg*; 1995; 180(3): 297-306.
 44. Feldman, LD; Hortobagyi, GN; Buzdar, AU; et al; Pathological Assessment of Response to Induction Chemotherapy in Breast Cancer; *Cancer Res*; 1986; 46: 2578.
 45. Lippman, ME; Sorace, A; Bagley, CS; et al; Treatment of Locally Advanced Breast Cancer Using Primary Induction Chemotherapy with Hormonal Synchronization Followed by Radiation Therapy with or without Debulking Surgery; *Natl Cancer Inst Monog*; 1986; 1: 153-159.
 46. Morrow, M; Braverman, A; Thelmo, W; et al; Multimodal Therapy for Locally Advance Breast Cancer; *Arch Surg*; 1986; 121: 1291.
 47. Buzdar, AU; Singletary, SE; Booser, DJ; Frye, DK; Wasaff, RN; Hortobagyi, GN; Combined Modality Treatment of Stage III and Inflammatory Breast Cancer; *Sur Oncol Clin*; 1995; 4(4): 715-734.
 48. Brower, ST; Weinberg, H; Tarter, PI; Camunas, J; Chest Wall Resection for Locally Recurrent Breast Cancer: Indications, Technique, and Results; *J Surg Oncol*; 1992; 49(3): 189-195.
 49. Hortobagyi, GN; Multidisciplinary Management of Advanced Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer*; 1994; 74(1 Suppl): 416-423.
 50. International Union Against Cancer; UICC Newsletter. June 1997; Vol III, Nº 2.
 51. Bonadona, G; Karnofsky Memorial Lecture: Conceptual and Practical Advances in the Management of Breast Cancer; *J Clin Oncol*; 1989; 7: 1380-1397.
 52. Singletary, E; Hortobagyi, GN; Kroll, SS; Surgical and Medical Management of Local-Regional Treatment Failures in Advanced Primary Breast Cancer; *Surg Onc Cli*; 1995; 4(4): 671-684.
 53. McCready, D; Hortobagyi, G; Kau, S; et al; The Prognostic Significance of Lymph Nodes Metastases After Preoperative Chemotherapy for Locally Advance Breast Cancer; *Arch Surg*; 1989; 124: 21.