

## VII CANCER DE MAMA

DRA. NANCY E. DAVIDSON

Es posible que en 1999 se hayan diagnosticado alrededor de 176,000 casos de cáncer de mama invasor, el cáncer más común que no es de piel en las mujeres americanas, causando alrededor de 44,000 fallecimientos.<sup>1</sup> La incidencia y mortalidad han alcanzado una meseta y han disminuido un poco tanto en los Estados Unidos<sup>2</sup> como en algunas partes de Europa occidental. Esto se ha atribuido a varios factores, como detección temprana por el uso de mamografía de escrutinio y uso apropiado de tratamiento adyuvante sistémico. Recientemente se han publicado extensas revisiones sobre el cáncer de mama y su tratamiento.<sup>3</sup>

### **Etiología y epidemiología**

La incidencia del cáncer de mama en los Estados Unidos ha aumentado en forma constante desde la Segunda Guerra Mundial. Se han identificado múltiples factores de riesgo para esto. El cáncer de mama es una enfermedad predominante de mujeres, aunque también ocurre en hombres, con una incidencia de aproximadamente el 1 por ciento en relación al observado en mujeres. Entre los principales factores de riesgo se incluyen edad avanzada e historia familiar. La incidencia aumenta con la edad y alrededor del 75 por ciento de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres mayores de 50 años. El diagnóstico del cáncer de mama en familiares de primer grado menores de 50 años se asocia con un riesgo tres a cuatro veces mayor. Alrededor del 5 a 8 por ciento de los casos de cáncer de mama ocurre en familias con riesgo alto. Se han identificado varios síndromes de cáncer de mama familiar con alteraciones moleculares específicas. Entre estos se incluyen el síndrome de cáncer de mama-ovario, que se atribuye a mutaciones de línea germinal en cualquiera de dos genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2*. Estas mutaciones se heredan en forma autosómica dominante y pueden transmitirse tanto por línea materna como paterna. Los estudios de asociación iniciales sugieren que la mutación de línea germinal en cualquiera de estos dos genes se asocia con un riesgo de cáncer de mama durante la vida de hasta 85 por ciento. Sin embargo, estudios de población más recientes indican que se desarrolla cáncer de mama en el 50 a 60 por ciento de los portadores.<sup>4</sup> Otros síndromes hereditarios de cáncer de mama son el síndrome Li-Fraumeni, que se asocia con mutaciones de línea germinal en el gen supresor de tumores *p53*,<sup>5</sup> y la enfermedad de Cowden, que se asocia a mutaciones heredadas en el gen *PTEN*.<sup>6</sup> Los factores de riesgo reproductivos incluyen menarca temprana, menopausia tardía, primer embarazo tardío y nuliparidad. Todos estos parecen condicionar una exposición prolongada de la mama a estrógenos. Estudios patológicos cuidadosos han demostrado que ciertos tipos de patología mamaria, como la hiperplasia atípica y el carcinoma lobular in situ, se asocian también con mayor riesgo. Además,

ciertos factores ambientales y de otro tipo aumentan el riesgo de cáncer de mama. Estos factores incluyen exposición a radiación ionizante durante la adolescencia,<sup>7</sup> uso prolongado de sustitución hormonal,<sup>8</sup> uso continuo de anticonceptivos orales,<sup>9</sup> y consumo de alcohol.<sup>10</sup> Estudios epidemiológicos a gran escala han sido incapaces de demostrar una relación convincente entre la exposición a ciertos pesticidas<sup>11</sup> o dieta rica en grasas<sup>12,13</sup> y el desarrollo de cáncer de mama.

## Prevención

Existe gran interés en el desarrollo de estrategias para prevenir el cáncer de mama. Los enfoques farmacológicos son los que hasta el momento están más desarrollados. Se ha probado el uso del antiestrógeno no esteroide tamoxifén, base en el manejo del cáncer de mama, como agente quimiopreventivo. Un estudio extenso en los Estados Unidos distribuyó en forma aleatoria a 13,388 mujeres de alto riesgo para recibir tamoxifén o placebo durante 5 años.<sup>14</sup> La inclusión a este estudio se basó en un mayor riesgo de cáncer de mama y los factores de riesgo empleados para ello fueron edad mayor de 60 años, diagnóstico de carcinoma lobular in situ o edad de 35 a 59 años con varios factores de riesgo que, cuando se combinaran, dieran como resultado un riesgo de 1.67 por ciento o mayor de desarrollar cáncer de mama en 5 años. En este último grupo de mujeres el riesgo se calculó por la modificación de un modelo de riesgo validado previamente. El uso de tamoxifén se asoció con reducción en el diagnóstico de cáncer de mama en alrededor del 50 por ciento, y el beneficio se observó en todos los grupos de edad. Otros efectos del tamoxifén se resumen en la *tabla 1*. Como regla general, el aumento en eventos adversos serios, como cáncer de endometrio o eventos tromboembólicos, se limitó a mujeres mayores de 50 años. Con base en estos datos, la *Food and Drug Administration* ha autorizado el uso del tamoxifén para disminuir la ocurrencia de cáncer de mama en las mujeres con riesgo alto, definido por los mismos datos de este estudio de prevención. En Inglaterra<sup>15</sup> e Italia<sup>16</sup> se realizaron otros dos estudios de prevención con tamoxifén. Ninguno mostró ventajas con el uso de tamoxifén y este dato se ha atribuido al menor tamaño y las variaciones en los criterios de selección de los dos estudios. En especial, el pequeño tamaño de la muestra y el menor riesgo basal de cáncer de mama pueden haber limitado la capacidad de estos estudios para detectar un efecto del tamoxifén. En la actualidad se realiza otro estudio multinacional, el Estudio de Intervención Internacional de Cáncer de Mama. En la *tabla 2* se destacan las características de los estudios reportados.

**Tabla 1** Evolución en el Estudio de Quimioprevención con Tamoxifén NSABP P-1<sup>14</sup>

| <i><b>Evolución</b></i>   | <i><b>Placebo<br/>(N=6,576)</b></i> | <i><b>Tamoxifén<br/>(N=6,576)</b></i> | <i><b>Relación de<br/>riesgo</b></i> | <i><b>Intervalo de<br/>confianza al 95%</b></i> |
|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Cáncer de mama invasor    | 175                                 | 89                                    | 0.51                                 | 0.39-0.66                                       |
| Cáncer endometrial        | 15                                  | 36                                    | 2.53                                 | 1.35-4.97                                       |
| Otros cánceres            | 97                                  | 97                                    | 1.00                                 | 0.75-1.35                                       |
| Infarto del miocardio     | 28                                  | 31                                    | 1.11                                 | 0.65-1.92                                       |
| Evento cerebrovascular    | 24                                  | 38                                    | 1.59                                 | 0.93-2.77                                       |
| Embolia pulmonar          | 6                                   | 18                                    | 3.01                                 | 1.15-9.27                                       |
| Trombosis venosa profunda | 22                                  | 35                                    | 1.60                                 | 0.91-2.86                                       |
| Fracturas                 | 137                                 | 111                                   | 0.81                                 | 0.63-1.05                                       |
| Desarrollo de cataratas   | 507                                 | 574                                   | 1.14                                 | 1.01-1.29                                       |

NSABP P-1<sup>14</sup> Proyecto nacional de cirugía adyuvante para mama e intestino en EUA

**Tabla 2 Estudios de quimioprevención con tamoxifén para el cáncer de mama**

| <i><b>Estudio</b></i> | <i><b>Número de participantes</b></i> | <i><b>Eventos de cáncer de mama</b></i> | <i><b>Seguimiento promedio</b></i> | <i><b>Características de los participantes</b></i>                                                                                                               | <i><b>Resultados</b></i>                                                                 |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSABP P-1             | 13,388                                | 358                                     | 55 meses                           | Riesgo <sup>3</sup> 1.67 % a 5 años de desarrollar cáncer de mama<br>No THS<br>concomitante<br>76% con familiar en primer grado afectado<br>39% mayor de 50 años | Reducción global del 49 % en el diagnóstico de cáncer de mama en el grupo con tamoxifén  |
| Italia                | 5,408                                 | 41                                      | 46 meses                           | No se requirió riesgo aumentado<br>Se permitio THS<br>12 % con un familiar en primer grado afectado<br>38 % de menos de 50 años<br>Se requirió histerectomía     | No hubo diferencia en el diagnóstico de cáncer de mama excepto en quienes recibieron THS |
| Reino Unido           | 2,471                                 | 70                                      | 70 meses                           | Mayor riesgo por historia familiar THS<br>concomitante en 26 %<br>96 %con familiar en primer grado afectado<br>62 % menores de 50 años                           | No hubo diferencia en la incidencia de cáncer de mama                                    |

THS- tratamiento hormonal sustitutivo

Otros moduladores selectivos de los receptores de estrógenos son motivo de investigación actual. Uno solo, el raloxifeno, está autorizado para emplearse en la prevención de osteoporosis de mujeres posmenopáusicas. Los resultados iniciales de los estudios de osteoporosis sugieren que el raloxifeno

puede también disminuir el riesgo de cáncer de mama y útero.<sup>17</sup> Sin embargo, sus efectos preventivos sobre el cáncer no se han examinado en forma directa. La capacidad del raloxifeno para prevenir el cáncer de mama se comparará con el del tamoxifén en el próximo estudio sobre prevención de cáncer de mama en los Estados Unidos, que se realizará en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama. Además, con base en modelos preclínicos, el fenretidina, un derivado de la vitamina A, ha sido evaluado como agente quimiopreventivo de cáncer de mama en un estudio italiano, cuyo seguimiento continúa.

Se han sugerido estrategias de prevención que incluyen alteraciones en el estilo de vida. La Iniciativa sobre Salud en la Mujer, de los EUA, está examinando el valor de la dieta baja en grasa como medio de prevenir el cáncer de mama. El ejercicio regular, en especial durante la adolescencia, puede asociarse con menor riesgo de cáncer de mama. Por inferencias de los estudios epidemiológicos mencionados antes, la abstinencia de alcohol puede disminuir un poco el riesgo de cáncer de mama.

Se ha considerado a la mastectomía profiláctica como un medio para disminuir el riesgo de cáncer de mama, en especial en las mujeres con riesgo alto por historia familiar intensa o en mujeres portadoras de los genes mutados de susceptibilidad. No se han realizado estudios prospectivos sobre la cirugía preventiva. Sin embargo, los estudios de bases de datos sugieren que la mastectomía bilateral profiláctica puede disminuir el desarrollo de cáncer de mama hasta en un 90 por ciento.<sup>18</sup> Es importante que las mujeres que consideran este método de prevención conozcan sobre reportes de desarrollo de cáncer en remanentes de tejido mamario después de la cirugía profiláctica. Tampoco se sabe si la cirugía profiláctica es mejor que el escrutinio intensivo aunado con el tratamiento apropiado para cualquier cáncer que se diagnostique.

## **Escrutinio**

Las estrategias de escrutinio recomendadas para el cáncer de mama incluyen la triada de auto examen mamario (AEM), examen clínico de la mama por un profesional de la salud y mamografía de escrutinio. Aunque se ha manejado como un componente importante de la detección temprana, el AEM tiene un valor incierto. Un estudio aleatorio extenso que comparó el AEM convencional con la observación en más de 260,000 mujeres trabajadoras textiles de China, no mostró ventajas clínicas con el AEM.<sup>19</sup> A pesar de ello, la Sociedad Americana contra el Cáncer recomienda el AEM mensual para todas las mujeres mayores de 20 años.

Por el contrario, el escrutinio regular por mamografía<sup>20</sup> y examen clínico mamario parece disminuir la mortalidad por cáncer de mama en 25 a 30 por ciento en las mujeres mayores de 50 años. Persiste controversia considerable respecto al valor de la mamografía de escrutinio del examen clínico de mama en las mujeres de 40 a 50 años de edad. En la actualidad la Sociedad Americana contra el Cáncer y el Instituto Nacional contra el Cáncer de los EUA recomiendan el escrutinio anual con mamografía en las mujeres mayores de 40 años que tienen un riesgo estándar de cáncer de mama. Una segunda área de controversia es la edad a la que puede cesar la mamografía de escrutinio. Ningún estudio aleatorio ha

evaluado el papel de la mamografía como escrutinio en mujeres mayores de 70 años. Sin embargo, podría ser razonable continuar realizando mamografías en las mujeres ancianas con esperanza de vida mayor de 5 años, es probable que las pacientes cuya supervivencia es limitada por otros padecimientos médicos no se beneficien con esta medida. No se han realizado estudios sobre las estrategias de escrutinio dirigidas en forma explícita a las mujeres con riesgo alto, en especial las que tienen mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. En ausencia de datos relevantes, un enfoque lógico consiste en comenzar el escrutinio con mamografía a los 25 años de edad o 5 años antes de la edad en que se realizó el diagnóstico más temprano de cáncer de mama en la familia inmediata o ampliada.

Se han investigado mucho sobre el valor del ultrasonido, la imagen por resonancia magnética y la imagen con tecnecio-99m sestamibi para el escrutinio. En la actualidad estas modalidades se usan solo como estudios diagnósticos auxiliares y no tienen utilidad para el escrutinio en personas asintomáticas. El estudio de estos métodos como herramientas de escrutinio deriva en parte del conocimiento de que el 10 a 15 por ciento de los cánceres de mama no se detectan por mamografía.

**Estadificación y pronóstico**

La clasificación TNM del estadio clínico se basa en la evaluación clínica del tamaño del tumor, el estado nodal y la evidencia de enfermedad metastásica.<sup>21</sup> Sin embargo, es preferible la estadificación patológica porque proporciona un cálculo más exacto de la afección y el pronóstico [ver *tabla 3*]. La mayoría de las pacientes tienen cáncer de mama en estadio I o II. En ellas tiene poco valor realizar una evaluación de laboratorio extensa. Los estudios en la paciente asintomática con cáncer de mama en estadio aparente I o II pueden limitarse a una biometría hemática, química sanguínea y tele de tórax. No se justifica realizar estudios radiológicos o de laboratorio más sofisticados por su bajo índice de positividad. Sin embargo, las pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad metastásica o las mujeres con evidencia clínica de cáncer de mama en estadio III o IV deben someterse a una evaluación más intensiva de los sitios comunes de metástasis, como evaluación del hueso o hígado por medio de gamagrama y tomografía computada, respectivamente. En la *figura 1* se presentan los lineamientos actuales de estadificación.

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>Figura 1</b>                    |
| Sistema TNM para el cáncer de mama |

| <b>Tabla 3 Factores pronósticos del cáncer de mama</b> |                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Establecidos                                           | Afección a ganglios linfáticos<br>Mayor tamaño del tumor<br>Grado histológico alto<br>Ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona |
| En investigación                                       | Expresión aumentada de oncogenes <i>c-erb-B2</i> , <i>p53</i><br>Índice de proliferación aumentado (fracción en fase S o Ki67)                         |

La estadificación es el componente más importante para establecer el pronóstico. De hecho, el estado de los ganglios linfáticos axilares y el tamaño del tumor son los dos determinantes más importantes de la evolución para los pacientes con cáncer de mama temprano. Otros factores establecidos que ayudan a definir el pronóstico son el contenido de receptores de estrógenos y progesterona en la masa tumoral primaria y el grado histológico. Los factores biológicos cuya utilidad aún está en evaluación incluyen la expresión de los oncogenes *c-erb-B2* (HER-2/*neu*) y *p53*, y varias medidas de proliferación celular como la fracción de fase S o Ki67.<sup>22</sup> Los factores asociados con mal pronóstico son la afección de los ganglios linfáticos, el mayor tamaño tumoral, el grado histológico avanzado y la ausencia de expresión de receptores de estrógeno y progesterona. Además, la expresión exagerada de los oncogenes, así como las medidas de mayor proliferación celular, pueden asociarse con evolución clínica adversa.

Una nueva área de investigación es la de los factores predictivos, identificación de características biológicas que correlacionan con la sensibilidad o resistencia de un tumor a un tratamiento en particular. El único factor predictivo establecido para el cáncer de mama es la expresión de receptores de estrógeno y progesterona. La mayoría de los tumores que expresan estos receptores son sensibles al inicio a las terapias endócrinas, mientras que menos del 10 por ciento de los tumores negativos a receptores demuestran una respuesta. Algunos investigadores están examinando la posibilidad de que la expresión exagerada de la proteína HER-2 indique la necesidad de quimioterapia basada en doxorubicina o quimioterapia en dosis altas.<sup>23</sup> En forma semejante, otros estudios evalúan la posibilidad de que la expresión exagerada de HER-2 se asocie con resistencia a terapias hormonales, como al tratamiento con tamoxifén.

## Cáncer de mama temprano (estadios I y II)

### DIAGNOSTICO

Muchos casos de cáncer de mama temprano, clínicamente oculto, se diagnostican con base en los cambios de arquitectura o las microcalcificaciones que se observan en la mamografía. Las mujeres con

cáncer de mama clínicamente evidente suelen presentarse con molestias específicas, como una masa palpable, cambio en el contorno de la mama o cambios en la piel o el pezón. Tanto en el cáncer clínico como subclínico es obligatoria la evaluación patológica para establecer el diagnóstico. En el pasado se empleaba de rutina la biopsia incisional o excisional con este fin. En la actualidad las modalidades estándar pueden ser la aspiración con aguja fina o con trócar. Estos procedimientos pueden realizarse en el consultorio en las pacientes con lesiones palpables sospechosas. En las pacientes con lesiones no palpables la biopsia se realiza guiada por mamografía, ultrasonido o IRM. Estas técnicas permiten un diagnóstico exacto, que puede ser seguido de un plan terapéutico definitivo, con lo que se requiere solo un procedimiento quirúrgico. En forma alternativa, las mujeres cuyo diagnóstico es sin duda benigno pueden evitar una biopsia abierta. Sin embargo, es obligatorio realizar una evaluación más profunda en las lesiones sospechosas que tienen diagnóstico dudoso después de la aspiración con aguja o trócar. Además, se requiere de la mamografía bilateral para identificar cualquier lesión no sospechada en la mama contralateral que también pudiera requerir evaluación.<sup>24</sup>

#### TRATAMIENTO LOCAL DEL CANCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO

##### *Carcinoma in situ*

Debido al mayor uso de la mamografía de escrutinio y a la mayor atención hacia el cáncer de mama, los carcinomas in situ ocupan en la actualidad el 20 por ciento de todos los casos de cáncer de mama recién diagnosticados. La mayoría de estos carcinomas son carcinomas ductales in situ (CDIS). Estas lesiones se asocian con un riesgo de alrededor del 30 por ciento de cáncer de mama invasivo subsecuente en la mama ipsilateral. El riesgo de cáncer de mama metastásico con el CDIS es pequeño, por lo que no se realiza de rutina disección de los ganglios linfáticos axilares. Por lo tanto, las decisiones de manejo se centran principalmente en la mama afectada. La mastectomía total, que es el tratamiento tradicional, tiene alta probabilidad de curación. Los estudios sugieren que la conservación de la mama es apropiada en muchas mujeres con CDIS. Las contraindicaciones son mal resultado cosmético o enfermedad multifocal. Se han diseñado varios modelos usando factores patológicos para predecir la evolución y guiar las decisiones sobre el tratamiento local, los factores clave son el tamaño y grado de la lesión y el estado de los bordes quirúrgicos.<sup>25</sup> Si el objetivo es la conservación de la mama, será importante realizar una excisión adecuada para obtener bordes libres de tumor. El examen mamográfico cuidadoso y la mamografía posextirpación son cruciales para evaluar si la lesión se ha extirpado en su totalidad. Un estudio aleatorio extenso ha demostrado que la adición de radioterapia, comparado con la lumpectomía sola, disminuye la posibilidad de recurrencia de cáncer invasivo o in situ.<sup>26</sup> Sin embargo, algunas mujeres con lesiones favorables que aceptan someterse a vigilancia estrecha son candidatas para la extirpación local aislada. Un estudio demostró un pequeño beneficio con el uso de un esquema de 5 años con tamoxifén en mujeres con CDIS sometidas a extirpación del tumor y radioterapia.<sup>27</sup> Tanto la recurrencia ipsilateral como el desarrollo de cáncer contralateral se redujeron en alrededor del 50 por ciento.

Existen controversias respecto a si el carcinoma lobular in situ (CLIS) es realmente una lesión maligna. El diagnóstico suele ser un hallazgo incidental en la biopsia y parece asociarse con un riesgo del 30 por

ciento de desarrollar cáncer invasivo en cualquiera de las mamas. Las mujeres con CLI suelen considerarse candidatas para vigilancia cuidadosa con examen regular y mamografía. Puede considerarse la mastectomía total bilateral para las mujeres con otros factores de riesgo o con gran preocupación. El Estudio de Prevención de Cáncer de Mama con Tamoxifén en los Estados Unidos sugirió que el tratamiento por 5 años con tamoxifén disminuye el riesgo de cáncer invasivo a la mitad en las mujeres con CLIS, por lo que puede también considerarse este tipo de quimioprevención en estas pacientes.<sup>14</sup>

### *Cáncer de mama invasivo*

Aunque la mastectomía radical (eliminación de la mama afectada, el contenido axilar y la musculatura de la pared torácica subyacente) fue la base del tratamiento del cáncer de mama por muchas décadas, rara vez se realiza en la actualidad. Múltiples estudios aleatorios han demostrado de modo uniforme e inequívoco que el tratamiento conservador de la mama (TCM), que incluye lumpectomía y radioterapia, y la mastectomía radical modificada, que consiste en la eliminación de la mama y los ganglios axilares, proporcionan tasas de supervivencia idéntica para las mujeres con cáncer en estadio I o II.<sup>28</sup> La preferencia de la paciente (más que la del médico) debe guiar la decisión respecto a estas dos opciones. Las contraindicaciones médicas para el TCM son enfermedad multifocal, embarazo que impida la administración oportuna de radioterapia y radioterapia previa. Aunque el número de pacientes tratadas con TCM ha aumentado en forma sustancial en los últimos 10 años, existen grandes diferencias geográficas respecto al uso de la conservación de la mama en los Estados Unidos.<sup>29</sup>

Persisten ciertos aspectos controversiales sobre el tratamiento local. El primero es la necesidad de disección axilar. Debido a que la posibilidad de diseminación por micrometástasis se relaciona con el número de ganglios linfáticos afectados, la disección axilar proporciona información pronóstica sobre la magnitud de la afección ganglionar. El beneficio terapéutico de la disección axilar es mínimo y es probable que se limite a la minoría de las mujeres que tienen enfermedad con ganglios linfáticos positivos. La morbilidad asociada con la cirugía del cáncer de mama se relaciona principalmente con los efectos adversos de la disección axilar. Por desgracia, el uso de factores pronósticos derivados del tumor primario no ha demostrado ser una alternativa aceptable para evaluar el estado de los ganglios linfáticos axilares. Por lo tanto, existe gran interés actual en otras formas de evaluar el estado de los ganglios, y el mapeo de ganglios centinela es un área de gran interés.

El mapeo de ganglios centinela consiste en inyectar un marcador radioactivo, colorante azul o ambos, en un área alrededor del tumor de mama primario. La sustancia inyectada viaja con rapidez hacia el ganglio linfático axilar dominante, el llamado ganglio centinela. Este ganglio puede localizarse por medio de una pequeña incisión axilar e inspeccionarse en forma visual o con un contador manual. Si el ganglio centinela no tiene tumor, es probable que tampoco los otros ganglios lo tengan por lo que puede evitarse la cirugía axilar. Las mujeres en las que el ganglio centinela contiene tumor deben someterse a disección axilar estándar. Los estudios iniciales sugieren que la experiencia del cirujano es un factor clave para identificar el ganglio centinela. Un estudio multi-institucional que incluyó a 11 cirujanos mostró que el ganglio centinela se localizó en más del 90 por ciento de las veces, pero la tasa de éxito (i.e., la capacidad

individual del cirujano para identificar el ganglio centinela) varió de 79 a 98 por ciento.<sup>30</sup> En este estudio de 405 pacientes, los valores predictivos positivos y negativos para la capacidad del ganglio centinela de caracterizar el estado de los ganglios linfáticos axilares fue mayor del 95 por ciento. Si es posible emplear esta técnica en forma generalizada con resultados semejantes, la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano podrán evitar los efectos adversos potenciales de la disección axilar. Sin embargo, en la actualidad muchos cirujanos consideran este método como en fase experimental, más que como estándar de la atención.<sup>31</sup>

Una segunda área de debate se refiere a la radioterapia.<sup>32</sup> La radioterapia es un componente crucial del TCM, las mujeres sometidas a lumpectomía sola tienen tasas de recurrencia de hasta 40 por ciento, mientras que la tasa de recurrencia es menor del 10 por ciento con la radioterapia apropiada. Los intentos por identificar a las mujeres cuyos tumores son tan favorables que puede evitarse la radioterapia en forma segura no han tenido éxito. Además, los esfuerzos por omitir en forma rutinaria la radioterapia de los algoritmos de tratamiento en mujeres ancianas no son adecuados porque las tasas de recaída local son inaceptablemente altas. Esta estrategia de tratamiento local mínimo es adecuado solo para las pacientes con enfermedades concomitantes significativas que limitan su esperanza de vida.

Otra controversia se refiere al valor de la radioterapia posmastectomía. Aunque alguna vez se consideró de rutina, está práctica se abandonó en mucho porque varios estudios aleatorios y un meta análisis no mostraron beneficio en la supervivencia con esta medida. En estos trabajos, la incidencia de recurrencia local y regional se redujo en 50 a 75 por ciento, aunque la toxicidad cardíaca aumentó.<sup>32</sup> Como resultado, la radioterapia posmastectomía se limitó a las pacientes con enfermedad local amplia, con afección en la piel, pared torácica o ganglios linfáticos. El interés en este campo ha aumentado recientemente por la publicación de dos estudios aleatorios de mastectomía con o sin radioterapia subsecuente.<sup>33,34</sup> Estos estudios mostraron una ventaja en la supervivencia de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y ganglios positivos que recibieron radiación. A diferencia de muchos estudios antiguos, estos dos estudios incorporaron un tratamiento sistémico adyuvante y técnicas modernas de radioterapia. Muchos radioncólogos recomiendan en la actualidad la radioterapia posmastectomía para las mujeres con más de tres ganglios linfáticos afectados, y esta medida debe considerarse en mujeres jóvenes con uno a tres ganglios linfáticos positivos. Los escépticos han argumentado que la tasa de recurrencia local en las mujeres tratadas solo con mastectomía en estos dos estudios es mayor que la observada en la actualidad en los Estados Unidos, por lo que los resultados positivos por la adición de la radioterapia pueden en realidad solo reflejar el salvamento de pacientes que se sometieron a una cirugía inadecuada.

#### TRATAMIENTO SISTEMICO DE CANCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO

Una justificación para el uso del tratamiento sistémico en el cáncer de mama en fase temprana es el conocimiento de que muchas mujeres con cáncer de mama primario tienen micrometástasis distantes en el momento del diagnóstico. Con el tiempo se desarrolla enfermedad metastásica en la mayoría de estas mujeres a pesar del tratamiento con cirugía y radioterapia. Por lo tanto, con frecuencia se emplea tratamiento sistémico en estas pacientes para prevenir o retrasar la recurrencia de la enfermedad. Los

algoritmos de tratamiento que se usan en la actualidad son resultado de más de 40 años de estudios clínicos, y se han recopilado de análisis secuenciales que evalúan la experiencia mundial con el uso de ablación ovárica, tratamiento con tamoxifén y quimioterapia. Los resultados más recientes del meta análisis para cada modalidad de tratamiento se resumen a continuación.<sup>35-37</sup>

### *Ablación ovárica*

La ablación ovárica por cirugía o radioterapia es la forma más antigua de tratamiento sistémico para el cáncer de mama avanzada. También fue la primera forma de tratamiento sistémico adyuvante estudiada en forma sistemática. El meta análisis de 1995 para ablación ovárica evaluó 2,102 mujeres menores de 50 años que participaron en 12 estudios aleatorios comenzados antes de 1990.<sup>35</sup> La edad se usó como indicador de estado premenopáusico. Algunos, pero no todos, los estudios de ablación ovárica incluyeron quimioterapia. En estos estudios el estado de receptor de estrógenos no fue un criterio general de inclusión. En general, estos estudios mostraron reducción del 25 por ciento en los momios de recurrencia y reducción del 24 por ciento en los momios anuales de muerte para las mujeres sometidas a ablación ovárica en ausencia de quimioterapia. El beneficio fue más modesto para las mujeres tratadas tanto con ablación como con quimioterapia, 8 a 10 por ciento de reducción. Esto no es sorprendente porque la quimioterapia adyuvante puede causar el inicio de la menopausia y es probable que los beneficios de la ablación ovárica se limiten a las mujeres que no son menopáusicas. Los beneficios se observaron en mujeres tanto con ganglios positivos como negativos, pero el beneficio absoluto fue mayor en las mujeres con ganglios positivos que tenían riesgo basal mayor de recurrencia. Por ejemplo, la tasa de recurrencia libre de supervivencia a 15 años fue de 37 por ciento para las mujeres con ganglios positivos que fueron sometidas a ablación ovárica sin quimioterapia adyuvante, comparado con 24 por ciento de mujeres con ganglios positivos que no recibieron ablación ni quimioterapia. Para las mujeres con ganglios negativos las tasas de supervivencia a 15 años para estos dos grupos fueron de 75 y 66 por ciento respectivamente. Por lo tanto, la mejoría absoluta en la supervivencia fue de 13 por ciento para las mujeres con ganglios positivos y de 9 por ciento para las que tenían ganglios negativos. El meta análisis incluyó también 1,354 mujeres de 50 o más años de edad que participaron en estos estudios. No es sorprendente que no existiera efecto significativo de la ablación ovárica en estas mujeres, ya que probablemente muchas eran posmenopáusicas.

El interés en este enfoque general ha revivido con el advenimiento de los agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Estos agentes producen una castración médica temporal por sus efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis, y su uso provoca una reducción en la producción de esteroides ováricos. Estudios aleatorios en pacientes con cáncer de mama metastásico sugieren que estos medicamentos, que incluyen al goserelin y al leuprolide, son tan eficaces como la ooforectomía.<sup>38</sup> En la actualidad varios estudios comparan la eficacia del tratamiento con LHRH con la de la quimioterapia sola, así como la eficacia de una combinación de LHRH y quimioterapia con LHRH o quimioterapia solas. En estos estudios los esquemas se administraron por 2 a 5 años. Las investigaciones están dirigidas principalmente a mujeres cuyos tumores expresan receptores hormonales y que por lo tanto tienen mayor probabilidad de beneficiarse del manejo endócrino. Los resultados estarán disponibles en los

próximos años.

### *Tamoxifén*

El agonista-antagonista mixto tamoxifén se ha vuelto el antineoplásico más prescrito. Recientemente se ha revisado en la literatura su aplicación clínica.<sup>39</sup> Después de los estudios iniciales que demostraron su eficacia en cáncer de mama avanzado, varios trabajos han investigado su utilidad en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. La información de la mayoría de los estudios aleatorios se reúne en un análisis de tamoxifén de 1995, que incluyó a 37,000 mujeres que participaron en 55 investigaciones.<sup>36</sup> Alrededor de 8,000 de estas mujeres tuvieron expresión baja o nula de receptores de estrógenos en sus tumores. El tamoxifén tuvo un efecto mínimo sobre la evolución. Estos datos apoyan los datos preclínicos y clínicos que sugieren que el principal modo de acción del tamoxifén es a través de su interacción con el receptor de estrógenos. Por lo tanto, el análisis principal se limitó a 18,000 mujeres con tumores positivos a receptores y 12,000 mujeres en las que se desconocía el estado de receptor, 8,000 de las cuales parecían tener tumores positivos a receptores de esteroides.<sup>36</sup> En estos pacientes el beneficio del tamoxifén aumentó con la duración del tratamiento, las reducciones proporcionales en la recurrencia y mortalidad a 10 años fueron de 47 y 26 por ciento, respectivamente, con esquemas de tratamiento con tamoxifén por 5 años. El beneficio pareció ampliarse más allá del periodo de 5 años de administración del medicamento. De nuevo, las reducciones proporcionales fueron semejantes para las mujeres con ganglios positivos o negativos, pero las mejorías absolutas fueron mayores en las mujeres con ganglios positivos. Para este grupo de pacientes las tasas de supervivencia a 10 años fueron de 61 por ciento con tamoxifén y 50 por ciento con placebo, para las mujeres sin ganglios afectados estas tasas fueron de 79 y 73 por ciento, respectivamente. Es importante mencionar que existió beneficio independientemente de la edad, estado de menopausia, dosis de tamoxifén y uso de quimioterapia. Esta revisión proporcionó también información sobre la evolución del cáncer que no es de mama, demostrando un pequeño incremento en el cáncer uterino y reducción en el cáncer de mama contralateral. El tamoxifén no tuvo efecto sobre la incidencia de otras neoplasias o sobre la incidencia de muerte por otras causas.

### *Quimioterapia*

La revisión de 1995 resume los resultados de 40,000 mujeres que participaron en 69 estudios de quimioterapia.<sup>37</sup> Estos estudios analizan tres aspectos generales: poliquimioterapia comparado con no quimioterapia, quimioterapia de larga duración comparada con esquemas breves y esquemas que contienen antraciclina comparado con la combinación clásica de ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo (CMF). La quimioterapia combinada redujo la recurrencia en 35 por ciento en las mujeres menores de 50 años y en 20 por ciento en las mujeres de 50 a 69 años de edad. La mortalidad se redujo en el 27 por ciento en las mujeres más jóvenes y en 11 por ciento en las de mayor edad. Como en el caso de otras modalidades, las reducciones proporcionales fueron semejantes en las pacientes con ganglios negativos y positivos. El beneficio absoluto fue mayor para las mujeres con ganglios positivos menores de 50 años, las que tuvieron un incremento en la tasa de supervivencia a 10 años de 43 a 53 por ciento. Por

el contrario, las mujeres de 50 a 69 años de edad con ganglios negativos tuvieron un incremento absoluto en la supervivencia a 10 años de solo 2 por ciento, de 67 a 69 por ciento. En este análisis, el tratamiento por 3 a 6 meses fue tan eficaz como los esquemas más prolongados. La antraciclina causó un incremento ligero en la supervivencia a 5 años comparado con el esquema CMF (72 por ciento para la antraciclina y 69 por ciento para la CMF). La evolución de la quimioterapia no se afectó por el estado de receptor de estrógenos o el uso de tamoxifén, ni la quimioterapia se asoció con incremento en las muertes por otras causas diferentes al cáncer de mama.

### *Otras consideraciones sobre la quimioterapia*

**Selección de los agentes** Los estudios iniciales sobre quimioterapia adyuvante usaban melfalán como único agente. Debido a que se encontró que la quimioterapia combinada permitía mayores respuestas en la enfermedad metastásica, se inició el uso de poliquimioterapia como adyuvante. El estudio clave de Bonadonna y colaboradores<sup>40</sup> estableció que el CMF era un esquema adecuado para las mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos. La ventaja de supervivencia del CMF persistió hasta después de 20 años de seguimiento. Debido a la eficacia de la doxorrubicina (Adriamicina) en la enfermedad metastásica, deben analizarse también los esquemas que contengan doxorrubicina. Los estudios que han comparado esquemas que contienen ciclofosfamida, doxorrubicina y fluorouracilo (CAF), o esquemas semejantes, contra esquemas de CMF, han demostrado solo un pequeño beneficio por el uso de doxorrubicina. Un estudio extenso comparó el CAF con el CMF en el tratamiento del cáncer de mama con ganglios negativos y mostró tasas de supervivencia libres de recurrencia a 5 años de 85 y 82 por ciento respectivamente, encontrando una ventaja modesta con el uso del CAF.<sup>41</sup> La selección de un esquema que contenga doxorrubicina dependerá de las preferencias de la paciente y del médico, considerando la relación toxicidad-beneficio.

Los estudios actuales evalúan el papel de los taxanes paclitaxel (Taxol) y docetaxel (Taxotere) como tratamiento adyuvante. Un estudio comparó el valor de cuatro ciclos de una combinación de doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) con cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel para el cáncer de mama con ganglios positivos y demostró mejoría temprana y pequeña en la supervivencia libre de recurrencia al agregar el paclitaxel.<sup>42</sup> En la actualidad se realizan otros estudios sobre taxanes, sea en secuencia o en combinación. En la *tabla 4* se describen algunos esquemas estándar de quimioterapia adyuvante.

**Tabla 4 Algunos esquemas de quimioterapia adyuvante de usos común**

| <b>Acrónimo</b> | <b>Fármacos</b>                                                                  | <b>Dosis</b>                                                                                                                           | <b>Esquema</b>                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CMF</b>      | Ciclofosfamida<br>Metotrexate<br>5-Fluorouracilo                                 | 100 mg/m <sup>2</sup> v.o./día/14 días<br>40 mg/m <sup>2</sup> I.V. días 1 y 8<br>600 mg/m <sup>2</sup> I.V. días 1 y 8                | Tratamiento repetido cada 28 días durante 6 ciclos                                        |
| <b>CAF</b>      | Ciclofosfamida<br>Doxorrubicina<br>Fluouracilo                                   | 100 mg/m <sup>2</sup> /día V.O. por 14 días<br>30 mg/m <sup>2</sup> I.V. los días 1 y 8<br>500 mg / m <sup>2</sup> I.V. los días 1 y 8 | Repetir tratamiento cada 28 días por 6 ciclos                                             |
| <b>FAC</b>      | Fluouracilo<br>Doxorrubicina<br>Ciclofosfamida                                   | 500 mg/m <sup>2</sup> I. V. los días 1 y 8<br>50 mg/m <sup>2</sup> I.V. el día 1<br>500 mg/m <sup>2</sup> I.V. el día 1                | Repetir el tratamiento cada 21 días por 6 ciclos                                          |
| <b>AC</b>       | Doxorrubicina (Adriamicina)<br>Ciclofosfamida                                    | 60 mg/m <sup>2</sup> I.V. el día 1<br>600 mg/m <sup>2</sup> I.V. el día 1                                                              | Repetir el tratamiento cada 21 días por 4 ciclos                                          |
| <b>AC - T</b>   | Doxorrubicina (Adriamicina)<br>Ciclofosfamida<br><i>seguido de</i><br>Paclitaxel | 60 mg/m <sup>2</sup> I.V. el día 1<br>600 mg/m <sup>2</sup> I.V. el día 1<br>175 mg/m <sup>2</sup> I.V. el día 1                       | Repetir el tratamiento cada 21 días por 4 ciclos<br><br>Repetir cada 21 días por 4 ciclos |

**Duración** Los primeros estudios sobre quimioterapia adyuvante analizaron esquemas que duraron hasta 2 años. Los estudios posteriores demostraron que el tratamiento que duraba 2 años no era mejor que el que duraba 1 año, y después se demostró que el tratamiento por 6 meses era equivalente a 1 año de tratamiento. La toxicidad fue mayor con los esquemas prolongados y el cumplimiento disminuyó a mayor duración del tratamiento. Otros estudios compararon un solo ciclo de quimioterapia en el periodo posoperatorio con periodos más prolongados y demostraron en forma invariable mejor evolución con el tratamiento prolongado. Debido a estos estudios, en la actualidad la quimioterapia adyuvante se administra por 3 a 6 meses, dependiendo del esquema elegido.<sup>37</sup>

Como ya se mencionó, los estudios secuenciales han demostrado que el tratamiento con tamoxifén durante 5 años da mejores resultados que los esquemas de menor duración. Sin embargo, los estudios de

esquemas que han durado más de 5 años no han demostrado ventajas con los esquemas más prolongados.<sup>43</sup> En la actualidad el esquema con tamoxifén por 5 años se considera como estándar.

**Dosis** Los datos preclínicos apoyan la hipótesis de que la dosis de quimioterapia es un determinante importante de destrucción celular. Como consecuencia, se ha estudiado en forma extensa el valor de aumentar la dosis en forma progresiva. Varios estudios han proporcionado evidencias convincentes de que disminuir la dosis por debajo del nivel estándar se asocia con peor evolución. En un estudio pivote que analizó este aspecto, 1,550 mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos fueron distribuidas en forma aleatoria para recibir dosis bajas, medias o altas de CAF.<sup>44</sup> La dosis baja de CAF se asoció en forma clara con tasas de recurrencia altas y poca supervivencia después de los 9 años promedio de seguimiento. La dosis alta en este estudio fue equivalente a la dosis estándar que se usa en el tratamiento adyuvante en la actualidad. Los estudios preliminares sugieren que los esquemas de dosis altas son superiores solo en las pacientes cuyos tumores tienen factores biológicos de mal pronóstico. Por el contrario, el incremento de la dosis, que ha sido posible por el uso de factores estimuladores de colonias, no es benéfico. Tres estudios aleatorios grandes no pudieron demostrar que el incremento de cuatro veces en la dosis de ciclofosfamida tuviera ningún valor,<sup>45,46</sup> lo mismo que el incremento del 50 por ciento en la dosis de doxorrubicina.<sup>42</sup> Por lo tanto, la administración rutinaria de quimioterapia en dosis altas no está justificada porque puede aumentar la toxicidad sin influir en la evolución.

En la actualidad se investiga en forma muy activa la eficacia de la quimioterapia en dosis muy altas combinada con trasplante autólogo de la médula ósea o apoyo con células progenitoras de sangre periférica. Los datos preclínicos sugieren una curva de dosis-respuesta escalonada para los agentes alquilantes sobre las células del cáncer de mama. Un efecto adverso obligado es la aplasia de la médula ósea, que puede revertirse administrando células hematopoyéticas autólogas de células tronco después de terminar la administración de la quimioterapia. Se han realizado estudios piloto con este método en mujeres con riesgo alto por múltiples ganglios positivos y se han observado buenos resultados en los estudios de fase II,<sup>47,48</sup> aunque no se sabe si este beneficio aparente se relaciona con los criterios de selección del paciente, los efectos del tratamiento o ambos. Se han realizado también estudios aleatorios grandes y aún se esperan los resultados definitivos. Mientras tanto, el trasplante autólogo de células tronco, aunque promisorio, no ha demostrado ser superior al tratamiento estándar.

**Momento** La quimioterapia adyuvante convencional suele comenzarse unos meses después de la cirugía. No se aconseja retrasarla en forma innecesaria. También se ha evaluado en varios estudios aleatorios el uso de quimioterapia primaria (i.e., quimioterapia administrada antes de la cirugía o la radioterapia). Los resultados de estos estudios muestran que la quimioterapia primaria puede aumentar la tasa de conservación de la mama por su capacidad para reducir el tamaño del tumor, un efecto que se encontró en más del 80 por ciento de las mujeres estudiadas. Sin embargo, no ocurrió un beneficio objetivo en la evolución clínica. En el estudio más extenso, 1,500 mujeres con cáncer de mama palpable fueron distribuidas para recibir cuatro ciclos de quimioterapia AC antes o después de la cirugía.<sup>49</sup> Después de 5 años, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron idénticas. Por lo tanto, la quimioterapia primaria es una alternativa segura y comparable con la quimioterapia adyuvante

tradicional, en especial para las mujeres que desean conservar la mama y no que no se consideren candidatas apropiadas para cirugía conservadora de la mama en el momento del diagnóstico.

Debido a la prevalencia de TCM, otro aspecto importante es la relación entre la quimioterapia y la radioterapia. Un estudio aleatorio comparó la evolución de mujeres tratadas con quimioterapia AC seguida de radioterapia a la mama con la evolución de pacientes que recibieron primero radioterapia y después quimioterapia AC idéntica. Este estudio demostró una tendencia hacia mejor evolución en las pacientes que recibieron primero la quimioterapia.<sup>50</sup> Otras estrategias incluyen quimioterapia y radioterapia concomitantes y el tratamiento llamado sandwich, en el que se administran varios ciclos de quimioterapia seguidos de radioterapia y después del resto de los ciclos de quimioterapia. La quimio y radioterapia simultáneas requieren omitir ciertos fármacos, como la doxorubicina y el metotrexate, durante el periodo de la radioterapia para evitar toxicidad. Los datos disponibles en la actualidad no son suficientes para juzgar en forma definitiva los efectos del tratamiento simultáneo o en sandwich sobre la evolución a largo plazo.

### *Tratamiento quimioendócrino*

**Quimioterapia y tamoxifén** En vista de los beneficios de la quimioterapia adyuvante y endócrina cuando se administran solas, una pregunta lógica es el papel del tratamiento combinado. Varios estudios piloto han examinado el valor de la quimioterapia combinada con tamoxifén en el cáncer de mama con ganglios negativos y positivos. Uno de ellos analizó el valor del tamoxifén solo o combinado con CMF o metotrexate y fluorouracilo (MF) para las mujeres con cáncer de mama positivo a receptores esteroides y ganglios negativos.<sup>51</sup> Aunque se observaron tasas menores de recurrencia y mejores tasas de supervivencia en todas las mujeres que recibieron tratamiento combinado, la magnitud del beneficio del tratamiento combinado fue mayor en las mujeres jóvenes o que tenían tumores grandes.

También se ha estudiado la eficacia de la quimioterapia en combinación con tamoxifén para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores esteroides y ganglios positivos.<sup>52-54</sup> Varios estudios recientes sugieren que la adición de tamoxifén a la quimioterapia disminuye las tasas de recurrencia en 5 a 7 por ciento a 5 años, haciendo que la combinación de quimioterapia y tamoxifén sea una opción razonable para estas mujeres. En forma semejante, la adición de tamoxifén a la quimioterapia para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores esteroides y ganglios positivos causó una mejoría del 10 por ciento en la supervivencia a 5 años libre de recurrencia.<sup>59</sup> No fue sorprendente que la adición de tamoxifén a la quimioterapia no mejoró la evolución clínica en las mujeres con cáncer de mama negativo a receptores esteroides. De hecho, un estudio aleatorio extenso sugiere que la administración de tamoxifén después de la quimioterapia se asoció con peor evolución que el uso solo de quimioterapia en una población de mujeres con cáncer de mama negativo a receptores esteroides y sin afección ganglionar.<sup>41</sup>

Juntos, estos estudios sugieren que el tratamiento quimiohormonal es una opción lógica para muchas mujeres con cánceres de mama positivos a receptores esteroides. Sin embargo, es indispensable explicar

a la paciente la magnitud de los beneficios potenciales y efectos adversos porque muchas mujeres pueden considerar que el beneficio del tratamiento combinado es muy pequeño como para justificar su toxicidad.

Aún no se ha definido si el tratamiento con quimioterapia y tamoxifén debe ser concomitante o secuencial. Podría argumentarse que la administración inmediata de ambos esquemas permitirá mejor evolución. Sin embargo, los datos preclínicos han sugerido que el tamoxifén puede abolir los efectos de algunos agentes quimioterápicos. Además, el uso concomitante de tamoxifén y quimioterapia aumenta las complicaciones tromboembólicas. El aspecto del tratamiento concomitante o secuencial se evaluó en un estudio multicéntrico que comparó la eficacia de la combinación CAF y tamoxifén con CAF seguido de tamoxifén en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores esteroides y ganglios positivos.<sup>54</sup> No existió diferencia después de 4 años de seguimiento, pero se requieren más evaluaciones al respecto. Mientras tanto, muchos oncólogos recomiendan el tratamiento secuencial para minimizar las posibles interacciones farmacológicas negativas y la formación de trombos.

**Quimioterapia y ablación ovárica** La combinación de quimioterapia y ablación ovárica ha sido evaluada en estudios que usaron ooforectomía quirúrgica o administración de análogos de LHRH por 2 a 5 años. Un estudio extenso no demostró ventajas en la supervivencia después de 5 años de quimioterapia CAF seguida de 5 años de goserelin en 1,500 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores de esteroides y ganglios positivos.<sup>50</sup> La vigilancia continúa y el análisis general sugiere que los beneficios de la ablación ovárica pueden no ser aparentes sino hasta muchos años después. Es posible que este resultado no sea sorprendente porque uno de los efectos adversos de la quimioterapia adyuvante en mujeres jóvenes es la inducción de la menopausia. Lo más probable es que cualquier beneficio por la ablación ovárica se limite a las mujeres que persisten premenopáusicas después de la quimioterapia adyuvante. Esta hipótesis no se ha examinado en forma adecuada. Sin embargo, la combinación de quimioterapia y ablación ovárica no se emplea en forma rutinaria.

**Tratamiento endócrino combinado** Debido a que los diferentes agentes endócrinos tienen diferentes mecanismos de acción, el tratamiento hormonal combinado puede dar mejores resultados que el uso de medicamentos aislados. De hecho, el tratamiento endócrino combinado para el cáncer de mama metastásico puede aumentar la tasa de respuesta, aunque con más toxicidad y sin efecto sobre la evolución a largo plazo. Se ha evaluado en mujeres premenopáusicas la ablación ovárica combinada con tamoxifén y en mujeres posmenopáusicas se está valorando la combinación de tamoxifén y un inhibidor de la aromatasa. Ambos enfoques se consideran aún en etapa de investigación.

#### *Lineamientos para la administración de tratamiento adyuvante*

Varios grupos han diseñado lineamientos de tratamiento adyuvante. En la *tabla 5* se describen los de la Conferencia de Cáncer de Mama en St. Gallen en 1998, que fue una reunión de internacional de expertos en el tema.<sup>57</sup> También existe un algoritmo derivado de análisis basados en evidencias realizado por la Red del Centro Nacional contra el Cáncer de los EUA (NCCN).<sup>58</sup> Este último grupo está formado por expertos en cáncer de mama provenientes de un grupo de centros dedicados al cáncer y designados por el

Instituto Nacional del Cáncer de los EUA. Es importante mencionar que estos son lineamientos, no mandatos, y que representan un marco de referencia para poder aconsejar a cada paciente sobre el pronóstico y tratamiento. Por último, es evidente que la terapia adyuvante no es perfecta. En la actualidad continúan realizándose numerosos estudios clínicos, y la participación en los mismos representa una opción excelente de tratamiento para muchas pacientes.

**Tabla 5 Recomendaciones de la Conferencia St. Gallen de 1998 para el tratamiento adyuvante en el cáncer temprano de mama**

| <b>Tipo</b>                                                       | <b>Tratamiento</b>  |                         |                                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------------|
|                                                                   | <b>Bajo riesgo*</b> | <b>Riesgo moderado*</b> | <b>Riesgo alto<sup>++</sup></b> |
| <i>Sin afección ganglionar</i> Premenopausia<br>RE o RP positivos |                     |                         |                                 |
| RE o RP negativos                                                 | Ninguno o tam       | Tam ± quimio            | Tam ± quimio                    |
| Posmenopausia                                                     |                     |                         |                                 |
| RE o RP positivos                                                 | -                   | -                       | Quimio                          |
| RE o RP negativos                                                 | Ninguno o tam       | -                       | Tam ± quimio                    |
|                                                                   | -                   | -                       | Quimio                          |
| <i>Con afección ganglionar</i> Premenopausia<br>RE o RP positivos | Quimio ± tam        |                         |                                 |
| RE o RP negativos                                                 | Ablación ovárica    |                         |                                 |
| Posmenopausia                                                     | Quimio              |                         |                                 |
| RE o RP positivos                                                 | Tam ± quimio        |                         |                                 |
| RE o RP negativos                                                 | Quimio              |                         |                                 |

\* T£ 1 cm, RE y/o RP positivos, grado 1, edad <sup>3</sup> 35 años.

+T>1-2 cm, RE y/o RP positivos y grado 1-2.

++T > 2 cm, RE y/o RP negativos, grado 2-3 edad< 35 años

Quimio-quimioterapia, RE-receptor de estrógenos, RP- receptor de progestágenos, tam-tamoxifén

### *Toxicidad de la quimioterapia adyuvante*

El mayor uso de la quimioterapia adyuvante y la mayor supervivencia ha originado más preocupación respecto a la toxicidad. Los efectos colaterales agudos del tratamiento son náusea y vómito, supresión de la médula ósea y pérdida de peso, todos reversibles. La inducción de menopausia es una preocupación

común para las mujeres jóvenes. Esta se relaciona con el tipo de quimioterapia y la edad de la paciente. Los esquemas de CMF y semejantes tienen más riesgo de inducir menopausia permanente que el tratamiento con AC. Con cualquier esquema, la incidencia de menopausia es mayor en las mujeres de 40 y más años de edad, la mayoría de las cuales sufrirán menopausia inducida por los medicamentos.<sup>59</sup> Existe un sesgo contra el uso de tratamiento de sustitución hormonal en estas mujeres posmenopáusicas, aunque la justificación y evidencias que apoyan esta actitud se han puesto en duda.<sup>60</sup> La cardiomiopatía inducida por doxorrubicina es otra consecuencia a largo plazo, se encuentra evidencia clínica de insuficiencia cardíaca congestiva en alrededor del 1 por ciento de las mujeres que reciben quimioterapia adyuvante que contiene doxorrubicina en dosis estándar. Por último, el uso de los esquemas habituales de quimioterapia adyuvante se asocian con una incidencia muy pequeña de leucemia aguda y no existe evidencia de incremento en otros tumores secundarios.<sup>61</sup>

#### SEGUIMIENTO DE LAS SOBREVIVIENTES CON CANCER DE MAMA

La mayoría de las mujeres presentan cáncer de mama en estadio I o II y reciben el tratamiento local y sistémico apropiado. Un aspecto crítico es el tiempo de seguimiento que debe realizarse en estas pacientes. Dos estudios aleatorios han analizado este aspecto.<sup>62,63</sup> Ambos compararon un esquema de visitas al médico y pruebas de laboratorio programadas (i.e., tele de tórax, gammagrama óseo y estudios de sangre) con un programa de visitas al médico y estudios de laboratorio sólo en función de los síntomas. Juntos, mostraron que el escrutinio de laboratorio de rutina no aumentó la supervivencia o la calidad de vida comparado con un programa de examen clínico cuidadoso y pruebas realizadas solo en caso de signos o síntomas. Alrededor del 70 por ciento de las metástasis fueron detectadas por las mismas pacientes, incluso en las que acudían a evaluación médica y de laboratorio cada 3 meses. Con base en estos y otros estudios, la Sociedad Americana de Oncología Clínica ha publicado lineamientos basados en evidencias para vigilar a las sobrevivientes asintomáticas con cáncer de mama en estadio temprano.<sup>64</sup> Los lineamientos se resumen en la *tabla 6*.

**Tabla 6 Lineamientos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica para la vigilancia de las sobrevivientes asintomáticas a cáncer de mama temprano<sup>64</sup>**

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Se recomienda    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación del paciente sobre signos y síntomas de recurrencia</li> <li>• Historia y examen físico cada 3-6 meses de los primeros 3 años, cada 6-12 meses los siguientes 2 y después cada año</li> <li>• Autoexamen de la mama mensual</li> <li>• Mamografía anual</li> <li>• Escrutinio adecuado para otros cánceres según la edad</li> </ul> |
| No se recomienda | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biometría hemática completa</li> <li>• Perfil químico automatizado</li> <li>• Marcadores tumorales (v.gr.,ACE, CA2729,CA15-3)</li> <li>• Gamagrama óseo</li> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• TC de tórax, abdomen, pelvis y cerebro</li> </ul>                                                                                          |

### Cáncer de mama en estadio III

El cáncer de mama en estadio III corresponde al 10 por ciento de todos los cánceres de mama y se caracteriza por un tumor primario que mide más de 5 cm, invasión neoplásica de la piel o pared torácica, o tumor o ganglios linfáticos fijos. Los cánceres de mama inflamatorios pertenecen a esta categoría. El cáncer de mama inflamatorio se caracteriza por edema de la mama, eritema, calor y apariencia en piel de naranja (caracterizada por apariencia puntiforme debida a infiltración del tumor por los linfáticos intradérmicos), y puede o no existir una masa. Estas lesiones se asocian con alto riesgo de recurrencia de enfermedad local y metástasis a distancia. Debido a que hasta la tercera parte de las mujeres con cáncer de mama en estadio clínico III tienen metástasis en el momento del diagnóstico, muchos oncólogos realizan una evaluación de éstas al hacer el diagnóstico, incluso en pacientes asintomáticas. El diagnóstico suele establecerse por aspiración con aguja fina o trócar. El tratamiento combinado es el mejor para el cáncer de mama en esta etapa. Varios meses de quimioterapia u hormonoterapia preoperatorias causan regresión parcial del tumor en la mayoría de las pacientes, permitiendo realizar una mastectomía o cirugía conservadora de la mama. Debe evitarse la cirugía definitiva en el momento del diagnóstico por el riesgo alto de recurrencia subsecuente a la pared torácica. Después se emplea radioterapia para aumentar el control local. Algunos estudios sugieren que es conveniente la administración posterior de más quimioterapia, hormonoterapia o ambas. El tratamiento multimodal causa una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de alrededor del 50 por ciento. Los algoritmos de vigilancia son semejantes a los recomendados para mujeres con cáncer en estadio I o II.

### Cáncer de mama metastásico o en estadio IV

Aunque pocas veces es curable, el cáncer de mama avanzado es una enfermedad muy tratable. La paliación o prevención de los síntomas es el principal objetivo de la enfermedad. La supervivencia promedio después del diagnóstico de enfermedad metastásica es de 18 a 24 meses, aunque el rango es grande. Los estudios longitudinales han demostrado algunas pacientes que sobreviven mucho tiempo, la mayoría con enfermedad indolente.<sup>65</sup>

DIAGNOSTICO

Como se mencionó, la mayoría de las mujeres con enfermedad avanzada presentan síntomas o datos físicos anormales. Los sitios frecuentes de recaída son el hueso, los tejidos blandos locales, el pulmón y el hígado. Si se sospechan metástasis se justifica realizar estudios de imagen (v.gr., gammagrafía ósea, TC de tórax y abdomen) y hematológicos y bioquímicos de rutina para evaluar la localización y severidad de la afección. Debido a la gravedad del diagnóstico, es mejor contar con confirmación patológica. Esto permite verificar si existe recurrencia de la enfermedad y excluir otros diagnósticos, como un segundo cáncer primario, que justificaría un tratamiento diferente. El incremento en los marcadores tumorales, como el CA2729 o el antígeno carcinoembriónico (ACE) no son patognomónicos de enfermedad recurrente, aunque pueden ser adyuvantes útiles para evaluar los efectos del tratamiento.

TRATAMIENTO

A diferencia del cáncer de mama en fase inicial, el papel de la cirugía en la enfermedad metastásica es limitado. Puede ser apropiado en algunos casos, como para extirpar un nódulo pulmonar solitario o para una estabilización ortopédica para prevenir o tratar una fractura de hueso largo. La radioterapia es la base en el manejo de la enfermedad avanzada. Puede usarse en cualquier momento de la evolución para tratar la enfermedad localizada, como las metástasis cerebrales o las metástasis óseas dolorosas. Sin embargo, al final el tratamiento endócrino y la quimioterapia son el modo principal de manejo para la enfermedad diseminada. Los principios para seleccionar el tratamiento incluyen la paliación máxima de los síntomas, la prevención de complicaciones relacionadas con la enfermedad y la reducción al máximo de la toxicidad por el tratamiento. Para lograr estos objetivos se prefiere el tratamiento endócrino siempre que sea posible. En la *figura 2* se presenta un algoritmo para la selección del tratamiento sistémico en el cáncer de mama en estadio IV.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>Figura 2</b>                                 |
| Tratamiento del cáncer de<br>mama en estadio IV |

*Tratamiento endócrino*

Los factores que apoyan el uso de tratamiento hormonal son la expresión de receptores hormonales, el

intervalo largo sin enfermedad, la ausencia de afección visceral y la ausencia de síntomas. Más de la mitad de las mujeres que satisfacen estos criterios responden a un curso inicial de tratamiento endócrino. Esta respuesta dura 9 a 12 meses en promedio y su duración predice la posibilidad de respuesta a un segundo esquema cuando el primero falla. Es menos probable que el segundo esquema sea eficaz y la duración de la respuesta es más corta; de nuevo, el periodo de respuesta indica la respuesta a un tercer esquema endócrino. De esta manera, algunas mujeres pueden recibir varios esquemas de tratamiento endócrino con buen control de la enfermedad por varios años.

En la actualidad se dispone de muchos tipos de tratamiento hormonal.<sup>66</sup> El tratamiento quirúrgico (con excepción de la ooforectomía) y el tratamiento de primera generación, como el tratamiento con estrógenos en dosis altas y con aminoglutetimide, han sido sustituidos por agentes con mecanismos específicos de acción, como los antiestrógenos, los inhibidores de la aromatasas, los agonistas de LHRH y los progestágenos. Debido a que todos los tratamientos endócrinos tienen eficacia antitumoral semejante, la selección suele hacerse con base en el estado de menopausia y la toxicidad, usando primero el esquema menos tóxico. Se presenta en la *figura 3* un algoritmo para la selección del tratamiento endócrino.

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>Figura 3</b>                                          |
| Tratamiento hormonal del<br>cáncer de mama en estadio IV |

Se requieren varios meses de tratamiento antes de que pueda juzgarse la eficacia de un esquema hormonal recién iniciado. Además, en algunas pacientes puede ocurrir una recaída tumoral relacionada a las hormonas (un síndrome consistente en empeoramiento de los síntomas y aumento en los marcadores tumorales durante las primeras semanas de tratamiento). Esta respuesta paradójica suele ser de corta duración y no debe confundirse con progresión de la enfermedad.

### *Quimioterapia*

Eventualmente la mayoría de las mujeres desarrollan enfermedad refractaria a los hormonales y son candidatas para recibir quimioterapia. De nuevo la regla es la quimioterapia seriada. Tradicionalmente se ha usado AC, CAF o CMF como esquemas iniciales, con una tasa de respuesta de 40 a 80 por ciento, dependiendo de las características de la paciente. Un meta análisis de estudios aleatorios sugiere que los esquemas que contienen antraciclinas pueden ser un poco más eficaces, pero la toxicidad también es mayor.<sup>67</sup> Se administran dos a cuatro ciclos de tratamiento y se busca evidencia de estabilización o mejoría de la enfermedad. La duración del tratamiento no se ha establecido. Varios estudios compararon la estrategia del tratamiento continuo hasta el momento de la progresión de la enfermedad con la estrategia de emplear varios ciclos de tratamiento seguidos de suspensión del tratamiento, con reintroducción del mismo en el momento de progresión de la enfermedad.<sup>68,69</sup> Además, estos estudios

han demostrado que la supervivencia es la misma con los dos enfoques, pero la calidad de vida, juzgada por las mismas pacientes, puede ser mejor con el tratamiento continuo. Por lo tanto, las decisiones sobre continuar o suspender un tratamiento en particular dependerán de la percepción de efectos adversos y beneficios tanto del médico como de la paciente.

En la actualidad existen varias alternativas de primera línea. La combinación de taxanes y antraciclinas causa tasas de respuesta y duración de las mismas que son tan buenas como las observadas con los esquemas AC y CAF.<sup>70</sup> Debe tenerse precaución sobre su uso continuo porque la combinación doxorrubicina-paclitaxel se ha asociado con tasas altas de insuficiencia cardíaca congestiva. Además, un estudio aleatorio ha demostrado que el uso del paclitaxel solo y el uso de CMF tienen tasas de respuesta, duración y tasas de supervivencia semejantes en pacientes con cáncer de mama en estadio IV recién diagnosticado.<sup>71</sup> Debe mencionarse que las calificaciones de calidad de vida según las pacientes mejoraron durante el tratamiento con paclitaxel pero disminuyeron durante el esquema de CMF.

El aspecto de la quimioterapia de salvamento ha cambiado en forma dramática durante los últimos años con la disponibilidad de agentes nuevos como el paclitaxel, el docetaxel, la vinorelbina y la capecitabina. Todos estos agentes son activos en forma individual. En especial los taxanes han demostrado mejorar la evolución de las mujeres con cáncer de mama resistente a antraciclinas cuando se compara con esquemas más antiguos, como el tratamiento con mitomicina y vinblastina.<sup>72</sup> Por lo tanto, el paclitaxel y el docetaxel representan alternativas de tratamiento excelentes en estos casos. Los estudios que evalúan la dosis y esquemas de administración óptimos, así como su eficacia relativa, aún están en progreso. La vinorelbina o su antimetabolito oral, la capecitabina, suele usarse como tratamiento de tercera línea. Como con el tratamiento hormonal, las tasas de respuesta y la duración disminuyen con cada cambio sucesivo en el tratamiento. Una pregunta difícil de contestar se relaciona con el momento de suspender del todo la quimioterapia. Aunque no existen reglas fijas, muchas pacientes y médicos optan por un programa de apoyo cuando dos esquemas sucesivos de quimioterapia son incapaces de despertar una respuesta en el tumor o detener su progresión. En la *tabla 7* se proporciona una lista de los nuevos agentes disponibles para el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

**Tabla 7 Nuevos agentes para el cáncer de mama metastásico disponibles en el comercio en los Estados Unidos<sup>3</sup>**

| <i>Medicamento</i>                                  |                         | <i>Categoría</i>                     | <i>Tasa de respuesta (%)</i> |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Hormonal                                            | Toremifine (Fareston)   | Antiestrógeno                        | 19 - 54                      |
|                                                     | Anastrozole (Arimidex)  | Inhibidor de la aromatasa            | 12 - 39                      |
|                                                     | Letroxole (Femara)      | Inhibidor de la aromatasa            | 12 - 39                      |
| Citotróxicos                                        | Docetaxel (Taxotere)    | Taxane                               | 13 - 68                      |
|                                                     | Paclitaxel (Taxol)      | Taxane                               | 13 - 68                      |
|                                                     | Vinorelbine (Navelbine) | Alcaloide de la vinca                | 18 - 52                      |
|                                                     | Capecitabine (Xeloda)   | Inhibidor de la timidilato sintetasa | 20 - 36                      |
| Gemicitabine (Gemzar)                               |                         | Análogo de purina                    | 25 - 46                      |
| Anticuerpos monoclonales<br>Trastuzumab (Herceptin) |                         | Anti-HER-2                           | 15                           |

Como con el cáncer de mama en fase inicial, la utilidad de la quimioterapia en dosis altas combinada con trasplante autólogo de médula ósea o apoyo con células tronco ha sido un área de gran controversia. Se han realizado estudios de fase II de estos enfoques en mujeres con cáncer de mama metastásico recién detectado que respondieron a la quimioterapia en dosis estándar. Estos estudios demuestran tasas altas de respuesta completa y una supervivencia libre de progresión de 15 a 20 por ciento después de 3 a 5 años.<sup>73</sup> Debido a que no se sabe si estos aparentemente mejores resultados son consecuencia de los efectos del tratamiento, de la selección de pacientes o de ambos, se han diseñado estudios aleatorios. En un pequeño estudio en Sudáfrica de 90 mujeres con cáncer de mama en estadio IV recién diagnosticado se demostró que la quimioterapia en dosis altas mejoró tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global comparado con un esquema quimioterapia combinada en dosis estándar.<sup>74</sup> Sin embargo, un estudio amplio de Estados Unidos no demostró ninguna ventaja en la supervivencia para las mujeres que recibieron quimioterapia con CAF seguida de tratamiento alquilante en dosis altas y apoyo con células tronco comparado con quimioterapia CAF seguido de administración a largo plazo de CMF.<sup>75</sup> Por lo tanto, el papel de este tratamiento en la enfermedad metastásica es en la actualidad un área de activa discusión.

## *Tratamiento biológico*

El mayor conocimiento de la biología del cáncer de mama ha causado la identificación de nuevos enfoques de tratamiento. El primero autorizado por la Food and Drug Administration es el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin), que actúa contra la proteína transmembrana HER-2. HER-2 (también conocida como c-Erb-B2 o neu) se expresa en forma exagerada en el 20 a 30 por ciento de los cánceres de mama y esta mayor expresión puede asociarse con mal pronóstico y resistencia a ciertos tratamientos. La administración semanal del trastuzumab causó regresión parcial o completa del tumor en el 15 por ciento de las mujeres que ya habían recibido gran cantidad de tratamiento previo y cuyos tumores expresaban mayor cantidad de HER-2.<sup>76</sup> También se ha probado la administración concomitante de trastuzumab con ciertas citotoxinas. En un estudio reciente aleatorio, el tratamiento concomitante con trastuzumab y paclitaxel aumentó la tasa de respuesta, la duración de la misma y la supervivencia, comparado con paclitaxel solo, en mujeres con cáncer de mama metastásico recién diagnosticado.<sup>77</sup> El trastuzumab aumentó también los efectos antitumorales de la quimioterapia AC, pero la combinación se asoció con una incidencia del 20 por ciento de insuficiencia cardíaca congestiva. Este dato inesperado destaca la necesidad de una evaluación cuidadosa de los nuevos tratamientos biológicos al introducirlos al ámbito clínico.

Otros blancos moleculares en investigación incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como la familia de las metaloproteinasas de la matriz, que son enzimas que parecen tener un papel importante en la formación de metástasis. Están en estudio moléculas que podrían bloquear la angiogénesis tumoral. Por último, también están en desarrollo nuevos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y antiestrógenos puros.

## *Manejo de sostén*

Debido a que la paliación de los síntomas y la prevención de las complicaciones de la enfermedad son los principales objetivos del tratamiento en el cáncer de mama en estadio IV, es crucial poner especial atención en el manejo de sostén. El hueso es el sitio de metástasis más común en el cáncer de mama y la afección ósea causa gran morbilidad. Varios estudios han demostrado que la administración regular de un bifosfonato (pamidronato o clodronato), además del tratamiento hormonal o la quimioterapia, puede disminuir el dolor y la incidencia de varios tipos de complicaciones óseas.<sup>78</sup> Estos datos se explican por la capacidad de estos medicamentos de inhibir la actividad de los osteoclastos, más que por un efecto antineoplásico específico. Por lo tanto, la FDA ha autorizado el uso de pamidronato como tratamiento adyuvante para mujeres con metástasis óseas líticas por cáncer de mama. Aún hay muchos aspectos que siguen sin respuesta, incluyendo el intervalo y duración óptimos del tratamiento. Algunos estudios han sugerido la posibilidad de que el clodronato pueda ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de metástasis en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano.<sup>79</sup> La cardiotoxicidad de la doxorubicina puede disminuirse usando el agente cardioprotector dexrazoxane<sup>80</sup> o preparaciones liposomales. El uso juicioso de factores estimuladores de colonias o eritropoyetina puede ayudar a disminuir los síntomas por hipoplasia de médula ósea relacionada con la quimioterapia. Aún debe

determinarse si estas estrategias son mejores a disminuir la dosis de quimioterapia o a transfundir eritrocitos. Debe lograrse un buen control del dolor en la mayoría de las pacientes empleando preparaciones de narcóticos de liberación prolongada oral o transdérmica. Algunos antieméticos excelentes como los inhibidores de los receptores de serotonina ondansetron, granisetron y dolasetron, disminuyen la náusea inducida por la quimioterapia. La aplicación adecuada de estas medidas es crucial para disminuir la morbilidad por la enfermedad y su tratamiento.

## **Bibliografía**

1. Florest AP: Screening and breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst 82:1525, 1990
2. Kelsey JL: A review of the epidemiology of human breast cancer. Epidemiol Rev 1:47, 1979
3. Swift M, Morrell D, Massey RB, et al: Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. N Engl J Med 325:1831, 1991 [PMID 1961222]
4. Marcus JN, Watson P, Page DL, et al: Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. Cancer 77:697, 1996 [PMID 8616762]
5. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al: A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening. JAMA 273:535, 1995 [PMID 7837387]
6. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al: The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. Nat Genet 11:198, 1995 [PMID 7550349]
7. FitzGerald MG, MacDonald DJ, Krainer M, et al: Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer. N Engl J Med 334:143, 1996 [PMID 8531968]
8. Jensen RA, Thompson ME, Jetton TL, et al: BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin. Nat Genet 12:303, 1996 [PMID 8589722]

9. Kerangueven F, Essioux L, Dib A, et al: Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 10:1023, 1995 [PMID 7898921]
10. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, et al: BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 334:137, 1996 [PMID 8531967]
11. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, et al: Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA* 273:577, 1995 [PMID 7837392]
12. Collins FS: BRCA1: lots of mutations, lots of dilemmas (editorial; comment). *N Engl J Med* 334:186, 1996
13. Hubbard R, Lewontin RC: Pitfalls of genetic testing. *N Engl J Med* 334:1192, 1996 [PMID 8602190]
14. Malkin D, Li PF, Fraumeni JF, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250:1233, 1990 [PMID 1978757]
15. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL: International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 58:2362, 1986
16. Schatzkin A, Greenwald P, Byar DP, et al: The dietary fat: breast cancer hypothesis is alive. *JAMA* 261:3284, 1989 [PMID 2654436]
17. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al: Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: an 8-year follow-up. *JAMA* 268:2037, 1992 [PMID 1328696]
18. Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Carter CL, et al: Body fat distribution and breast cancer in the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst* 82:286, 1990 [PMID 2299677]
19. Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, et al: Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 326:1323, 1992
20. Schatzkin A, Jones Y, Hoover RN, et al: Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiology follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *N Engl J Med* 316:1169, 1987 [PMID 3574367]

21. Willett W, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 316:1174, 1987 [PMID 3574368]
22. Schatzkin A, Carter CL, Green SB, et al: Is alcohol consumption related to breast cancer? Results from the Framingham Heart Study. *J Natl Cancer Inst* 81:31, 1989 [PMID 2908919]
23. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, et al: Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 87:923, 1995 [PMID 7666482]
24. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM: The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321:1281, 1989 [PMID 2797100]
25. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, et al: Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 321:1285, 1989 [PMID 2797101]
26. Dupont WD, Page DL: Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 151:67, 1991 [PMID 1824675]
27. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK: Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 151:75, 1991 [PMID 1985611]
28. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 325:756, 1991
29. Berkel H, Birdsell DC, Jenkins H: Breast augmentation: a risk factor for breast cancer? *N Engl J Med* 326:1649, 1992
30. Byers T, Graham S, Rzepka T, et al: Lactation and breast cancer: evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 121:664, 1985 [PMID 4014158]
31. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al : Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 83:1299, 1991
32. Love RR: Antiestrogen chemoprevention of breast cancer: critical issues and research. *Prev Med* 20:64, 1991
33. Love RR, Wiebe DA, Newcomb PA, et al: Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 115:860, 1991 [PMID 1952472]
34. Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, et al: Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 82:1327, 1990

35. Baker LH: Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* 32:194, 1982
36. Senie RT, Lesser M, Kinne DW, et al: Method of tumor detection influences disease-free survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 73:1666, 1994 [PMID 8156494]
37. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al: Efficacy of breast cancer screening by age: new results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 75:2507, 1995 [PMID 7736395]
38. Chu KC, Smart CR, Torone RE: Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 80:1125, 1988
39. Morrison AS, Brisson J, Khalid N: Breast cancer incidence and mortality in the breast cancer detection demonstration project. *J Natl Cancer Inst* 80:1540, 1988 [PMID 3193469]
40. Sickles EA, Kopans DB: Mammographic screening for women aged 40 to 49 years: the primary care practitioner's dilemma. *Ann Intern Med* 122:534, 1995 [PMID 7872590]
41. Hill D, White V, Jolley D, et al: Self examination of the breast: is it beneficial? Meta-analysis of studies investigating breast self examination and extent of disease in patients with breast cancer. *Br Med J* 297:271, 1988
42. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al: Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. *Radiology* 194:379, 1995 [PMID 7824713]
43. Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A, et al: Fine-needle aspiration biopsies of breast masses: a critical analysis of 1956 cases in 8 years (1976-1984). *Cancer* 61:2273, 1988
44. Vetrani A, Fulciniti F, Di Benedetto G, et al: Fine-needle aspiration biopsies of breast masses: an additional experience with 1153 cases (1985 to 1988) and a meta-analysis. *Cancer* 69:736, 1992 [PMID 1530911]
45. Schlimok G, Funke I, Holzmann B, et al: Micrometastatic cancer cells in bone marrow: in vitro detection with anti-cytokeratin and in vivo labeling with anti-17-1A monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:8672, 1987 [PMID 2446326]
46. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al: Studies of the HER-2/*neu* proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244:707, 1989 [PMID 2470152]
47. Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A, et al: Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 322:1045, 1990 [PMID 2320064]

48. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181, 1989 [PMID 2910416]
49. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 41:1170, 1978 [PMID 638961]
50. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al: Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 202:702, 1985 [PMID 3000303]
51. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, et al: Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments: II. The clinical and biologic significance of medical-central breast cancers. *Cancer* 48:1863, 1981
52. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al: Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant J Clin Oncol 6:1076, 1988
53. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, et al: How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 82:1006, 1990 [PMID 2189998]
54. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, et al: Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR): an improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 64:1914, 1989 [PMID 2551477]
55. Witzig TE, Ingle JN, Cha SS, et al: DNA ploidy and the percentage of cells in S-phase as prognostic factors for women with lymph node negative breast cancer. *Cancer* 74:1752, 1994 [PMID 8082078]
56. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. *Science* 235:177, 1987 [PMID 3798106]
57. Tetu B, Brisson J: Prognostic significance of HER-2/*neu* oncoprotein expression in node-positive breast cancer. *Cancer* 73:2359, 1994 [PMID 7909490]
58. Thor AD, Moroe DH, Edgerton SM, et al: Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 84:845, 1992 [PMID 1317462]
59. Cunningham JM, Ingle JN, Jung SH, et al: p53 gene expression in node-positive breast cancer: relationship to DNA ploidy and prognosis. *J Natl Cancer Inst* 86:1871, 1994
60. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al: Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324:1, 1991 [PMID 1701519]

61. Gasparini G, Harris AL: Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 13:765, 1995
62. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al: Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 12:454, 1994 [PMID 7509851]
63. Bevilacqua G, Sobel ME, Liotta LA, et al: Association of low *nm23* RNA levels in human primary infiltrating ductal breast carcinomas with lymph node involvement and other histopathological indicators of high metastatic potential. *Cancer Res* 49:5185, 1989
64. Hennessy C, Henry JA, May FE, et al: Expression of the antimetastatic gene *nm23* in human breast cancer: an association with good prognosis. *J Natl Cancer Inst* 83:281, 1991
65. McClelland RA, Berger U, Miller LS, et al: Immunocytochemical assay for estrogen receptor in patients with breast cancer: relationship to a biochemical assay and to outcome of therapy. *J Clin Oncol* 4:1171, 1986 [PMID 2426418]
66. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, et al: Breast cancer (pts 1 to 3) (review). *N Engl J Med* 327:319, 390, 473, 1992 [PMID 1620171]
67. Fisher B: The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. *Cancer Res* 52:2371, 1992
68. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al: Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/or endocrine therapy. *Semin Oncol* 18:515, 1991
69. Treatment of early-stage breast cancer. NIH Consensus Statement 8:1, 1990
70. Recht A, Harris JR: Selection of patients with early-stage breast cancer for conservative surgery and radiation. *Oncology* 4:23, 1990
71. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al: Conservative treatment of early breast cancer: long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 211:250, 1990 [PMID 2106841]
72. Montague ED, Amer FC, Schell SR, et al: Conservation surgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of clinically favorable breast cancer. *Cancer* 54:2668, 1984 [PMID 6388810]

73. Harris JR, Hellman S, Kinne DW: Limited surgery and radiotherapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 313:1365, 1985 [PMID 4058531]
74. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456, 1995
75. Group EBCTC: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333:1444, 1995
76. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332:907, 1995
77. Fisher B, Anderson S: Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 18:63, 1994
78. Clarke DH, Martinez AA: Identification of patients who are at high risk for locoregional breast cancer recurrence after conservative surgery and radiotherapy: a review article for surgeons, pathologists, and radiation and medical oncologists. *J Clin Oncol* 10:474, 1992
79. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 86:717, 1994
80. Bonadonna 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* 82:1539, 1990
81. Harris JR, Gelman R: What have we learned about risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery and irradiation? (editorial). *J Clin Oncol* 12:647, 1994 [PMID 8151312]
82. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al: A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 77:1094, 1996 [PMID 8635129]
83. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al: Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 338:327, 1991 [PMID 1677695]
84. Lichter AS: Lumpectomy and radiation: improving the outcome (editorial). *J Clin Oncol* 10:349, 1992
85. Veronesi U, Sacozi R, Del Vecchio M, et al: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 305:6, 1981 [PMID

86. Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD, et al: Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 4:655, 1986 [PMID 3701387]
87. Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, et al: Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease-free survival. *Ann Intern Med* 115:337, 1991
88. McGuire WL, Hilsenbeck S, Clark GM: Optimal mastectomy timing. *J Natl Cancer Inst* 84:346, 1992
89. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, et al: Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 13:2869, 1995
90. 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* 6:1107, 1988
91. Tapley ND, Spanos WJ, Fletcher GH, et al: Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no adjuvant chemotherapy. *Cancer* 49:1316, 1982 [PMID 7037160]
92. Singletary SE, Ames FC, Buzdar AU: Management of inflammatory breast cancer. *World J Surg* 18:87, 1994 [PMID 8197782]
93. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, et al: Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 37:1422, 1976 [PMID 816452]
94. Goffinet DR, Stockdale FE: Inflammatory breast cancer. *Current Therapy in Oncology*. Niederhuber JE, Ed. BC Decker, St. Louis, 1992, p 361
95. De Lena M, Varini M, Zucali R, et al: Multimodal treatment for locally advanced breast cancer: results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 4:229, 1981 [PMID 7026073]
96. Rouesse J, Friedman S, Sarrazin D, et al: Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: a study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 4:1765, 1986 [PMID 3783202]
97. Borgen PI: Management of locally advanced breast cancer. *World J Surg* 18:81, 1994
98. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al: Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 275:913, 1996 [PMID 8598618]

99. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, et al: Current concepts: ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. *N Engl J Med* 318: 898, 1988 [PMID 2832757]
100. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al: Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 42:737, 1978 [PMID 209887]
101. Frykberg ER, Bland KI: Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 74:350, 1994 [PMID 8004607]
102. Hiliner BF, Desch CF, Carlson RW, et al: Trade-offs between survival and breast preservation for three initial treatments of ductal carcinoma-in-situ of the breast. *J Clin Oncol* 14:70, 1996
103. Page DL, Lagios MD: Pathology and clinical evolution of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Cancer Lett* 86:1, 1994 [PMID 7954344]
104. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345:1154, 1995 [PMID 7723550]
105. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative *Cancer* 75:1310, 1995
106. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328:1581, 1993
107. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al: Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 31A:1425, 1995 [PMID 7577065]
108. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED: Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 59:1819, 1987
109. Bostwick J III: Breast reconstruction following mastectomy. *CA Cancer J Clin* 39:40, 1989
110. Fisher JC: The silicone controversy: when will science prevail? *N Engl J Med* 326:1696, 1992
111. Gabriel SE, O'Fallon WM, Kurland LT, et al: Risk of connective-tissue diseases and other disorders after breast implantation. *N Engl J Med* 330:1697, 1994 [PMID 8190133]
112. Bryant H, Brasher P: Breast implants and breast cancer: reanalysis of a linkage study. *N Engl J Med* 332:1535, 1995 [PMID 7739707]

113. Olivotto IA, Bajdik CD, Math M, et al: Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Engl J Med* 330:805, 1994 [PMID 8114832]
114. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332:901, 1995 [PMID 7877646]
115. Bonadonna G, Valagussa P: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 304:10, 1981 [PMID 7432433]
116. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, et al: Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1:2, 1983 [PMID 6366125]
117. Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, et al: Doxorubicin-containing regimens for the treatment of stage II breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Clin Oncol* 7:572, 1989 [PMID 2651576]
118. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8:1483, 1990 [PMID 2202791]
119. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 14:35, 1996
120. Carlson RW: Reducing the cardiotoxicity of the anthracyclines. *Oncology* 6:95, 1992
121. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: ten-year results. *JAMA* 273:542, 1995 [PMID 7837388]
122. 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* 330:1260, 1994 [PMID 7908410]
123. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75, 000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (pt 1). *Lancet* 339:1, 1992
124. Rivkin SE, Green S, Metch B, et al: Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 7:1229, 1989 [PMID 2671283]

125. Taylor SG IV, Knuiman MW, Sleeper LA, et al: Six-year results of the Eastern Cooperative Oncology Group trial of observation versus CMF versus CMFPT in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 7:879, 1989
126. Ayash LJ, Wheeler C, Fairclough D, et al: Prognostic factors for prolonged progression-free survival with high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2043, 1995 [PMID 7636547]
127. Peters WP, Ross M, Vredenburg JJ, et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1132, 1993 [PMID 8501500]
128. "Nolvadex" Adjuvant Trial Organisation: Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Br J Cancer* 57:608, 1988
129. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (pt 2). *Lancet* 339:71, 1992
130. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86:527, 1994
131. Ovarian ablation in early breast cancer: phoenix arisen (editorial). *Lancet* 339:95, 1992
132. Castiglione-Gertsch M, Johnsen C, Goldhirsch A, et al: The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group Trials I-IV: 15 years follow-up. *Ann Oncol* 5:717, 1994 [PMID 7826904]
133. Rivkin SE, Green S, O'Sullivan J, et al: Adjuvant CMFVP versus adjuvant CMFVP plus ovariectomy for premenopausal, node-positive, and estrogen receptor-positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14:46, 1996 [PMID 8558219]
134. Group TIBCS: Late effects of adjuvant oophorectomy and chemotherapy upon premenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 1:30, 1990
135. Fisher B, Redmond C, Brown A, et al: Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial. *J Clin Oncol* 4:459, 1986 [PMID 2856857]
136. Tormey DC, Gray R, Gilchrist K, et al: Adjuvant chemohormonal therapy with cyclophosphamide, methotrexate, 5 fluorouracil, and prednisone (CMFP) or CMFP plus tamoxifen compared with CMF for premenopausal breast

cancer patients. *Cancer* 65:200, 1990 [PMID 2403834]

137. Gelber RD, Cole BF, Goldhirsch A, et al: Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival. *Lancet* 347:1066, 1996 [PMID 8602056]
138. Ingle JN, Everson LK, Wieand HS, et al: Randomized trial of observation versus adjuvant therapy with cyclophosphamide, fluorouracil, prednisone with or without tamoxifen following mastectomy in postmenopausal women with node-positive breast cancer.
139. *Clin Oncol* 6:1388, 1990
140. Fisher B, Brown A, Wolmark N, et al: Prolonging tamoxifen therapy for primary breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trial. *Ann Intern Med* 106:649, 1987 [PMID 3551710]
141. Falkson HC, Gray R, Wolberg WH, et al: Adjuvant trial of 12 cycles of CMFPT followed by observation or continuous tamoxifen versus four cycles of CMFPT in postmenopausal women with breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 8:599, 1990 [PMID 2179477]
142. Mansour EG, Eudey L, Tormey DC, et al: Chemotherapy versus observation in high-risk node-negative breast cancer patients. *Monogr Natl Cancer Inst* 11:97, 1992 [PMID 1627437]
143. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al: Pathological prognostic factors in stage I ( $T_1N_0M_0$ ) and stage II ( $T_1N_1M_0$ ) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 7:1239, 1989
144. O'Reilly SM, Camplejohn RS, Barnes DM, et al: Node-negative breast cancer: prognostic subgroups defined by tumor size and flow cytometry. *J Clin Oncol* 8:2040, 1990 [PMID 2230896]
145. Zambetti M, Bonadonna G, Valagussa P, et al: Adjuvant CMF for node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Monogr Natl Cancer Inst* 11:77, 1992
146. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 320:479, 1989 [PMID 2644532]
147. Fisher B, Redmond C: Systemic therapy in node-negative patients: updated findings from NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Monogr Natl Cancer Inst* 11:105, 1992
148. Goldhirsch A, Castiglione M, Gelber RD: A single perioperative adjuvant chemotherapy course for node-negative breast cancer: five-year results of trial V. International Breast Cancer Study Group (formerly Ludwig Group).

149. Goldhirsch A, Gelber RD: Understanding adjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 330:1308, 1994 [PMID 7908411]
150. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330:1253, 1994 [PMID 8080512]
151. Adjuvant tomosifen in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office. *Lancet* 2:171, 1987
152. Glick JH, Gelber RD, Goldhirsch A, et al: Adjuvant therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84:1479, 1992 [PMID 1433332]
153. Tallman MS, Gray R, Bennett JM, et al: Leukemogenic potential of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 13:1557, 1995 [PMID 7602344]
154. Valagussa P, Moliterni A, Terenziani M, et al: Second malignancies following CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Ann Oncol* 5:803, 1994 [PMID 7848882]
155. Curtis RE, Boice JD Jr, Moloney WC, et al: Leukemia following chemotherapy for breast cancer. *Cancer Res* 50:2741, 1990 [PMID 2328500]
156. Crivellari D, Price KN, Hagen M, et al: Routine tests during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 6:769, 1995
157. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 271:1587, 1994
158. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 271:1593, 1994
159. Adami H-O, Walker B, Holmberg L, et al: The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 315:559, 1986
160. Chen KK-Y, Montague ED, Oswald MJ: Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 56:1269, 1985
161. Taylor SG, Gelman RS, Falkson G, et al: Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med* 104:455, 1986

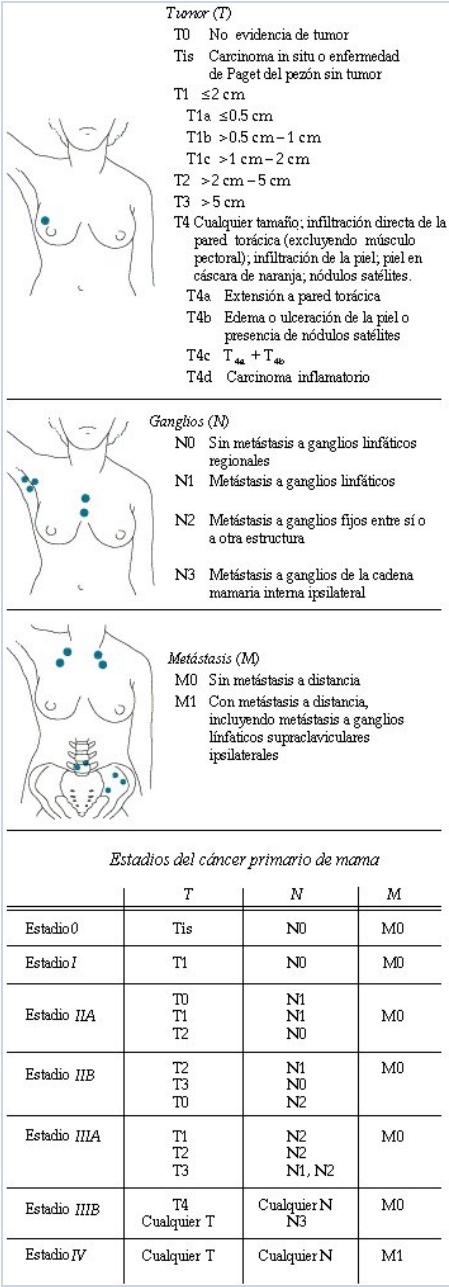
162. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, et al: Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 304:16, 1981 [PMID 7001242]
163. Ingle JN, Krook JE, Green SJ, et al: Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 4:178, 1986
164. Sunderland MC, Osborne CK: Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 9:1283, 1991 [PMID 2045868]
165. Bentley CR, Davies G, Aclimandos WA: Tamoxifen retinopathy: a rare but serious complication. *BMJ* 304:495, 1992 [PMID 1312376]
166. Manni A, Arafah BM: Tamoxifen induced remission of breast cancer by escalating the dose to 40 mg daily after progression on 20 mg daily: a case report and review of the literature. *Cancer* 48:873, 1981 [PMID 7272931]
167. Turken S, Siris E, Seldin D, et al: Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 81:1086, 1989 [PMID 2738937]
168. Love RR: Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 82:18, 1990
169. Conte CC, Nemoto T, Rosner D, et al: Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. *Cancer* 64:150, 1989 [PMID 2731111]
170. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al: Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2556, 1995 [PMID 7595707]
171. Gockerman JP, Spremulli EN, Raney M, et al: Randomized comparison of tamoxifen versus diethylstilbestrol in estrogen receptor-positive or unknown metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 70:1199, 1986 [PMID 3530447]
172. Ingle JN, Green SJ, Ahmann DL, et al: Randomized trial of tamoxifen alone or combined with aminoglutethimide and hydrocortisone in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 4:958, 1986 [PMID 3519885]
173. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, et al: Randomized clinical trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 6:825, 1988 [PMID 3284975]
174. Santen RJ, Worgul TJ, Samojlik E, et al: A randomized trial comparing surgical adrenalectomy with aminoglutethimide plus hydrocortisone in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 305:545, 1981

[PMID 7019703]

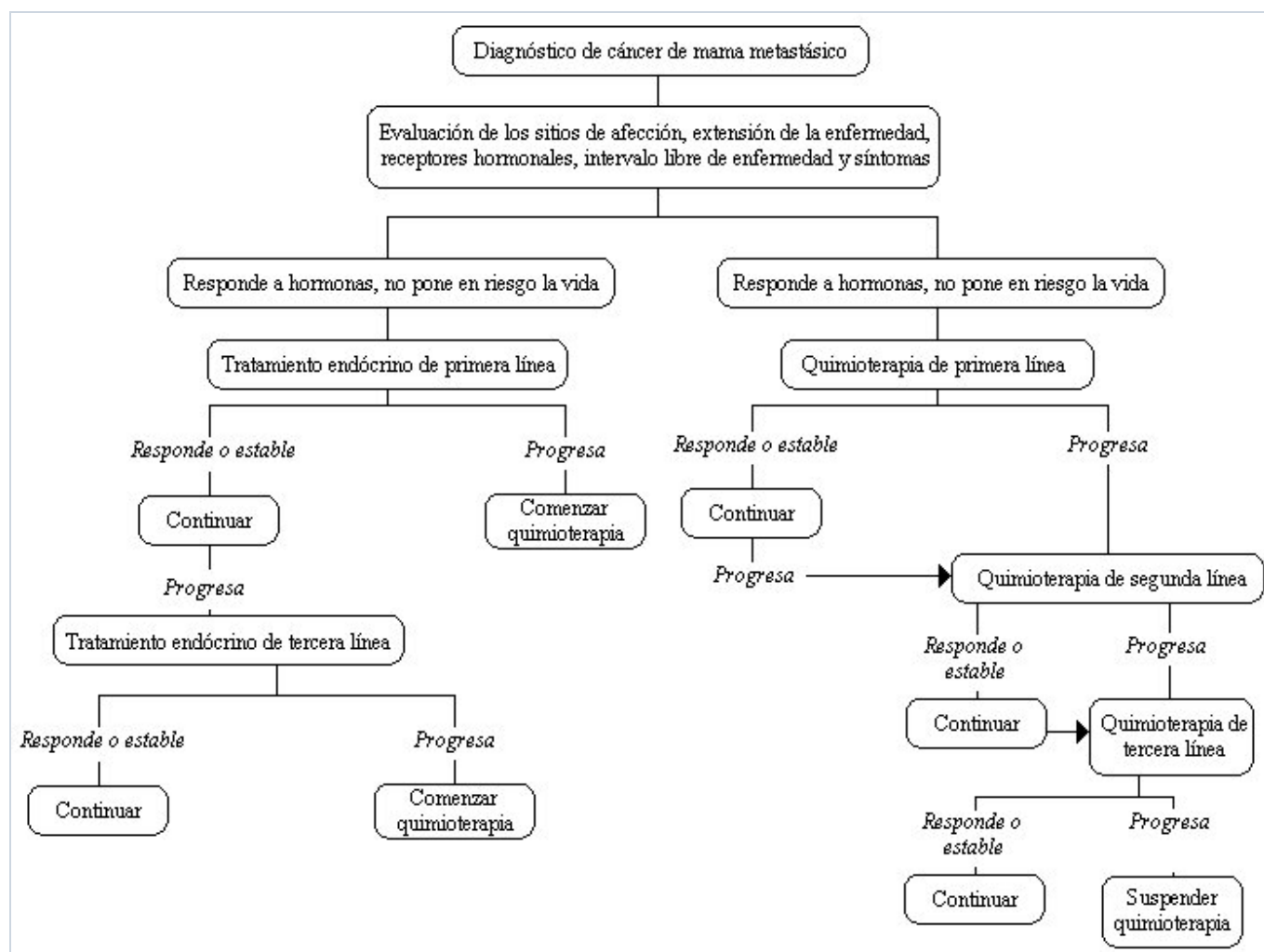
175. Ibrahim NK, Buzdar AU: Aromatase inhibitors: current status. *Am J Clin Oncol* 18:407, 1995
176. Waxman J: Gonadotrophin hormone releasing analogues open new doors in cancer treatment. *Br Med J* 295:1084, 1987
177. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U, et al: Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 7:1113, 1989 [PMID 2526863]
178. Doberauer C, Niederle N, Schmidt CG: Advanced male breast cancer treatment with the LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the antiandrogen flutamide. *Cancer* 62:474, 1988 [PMID 3134119]
179. Harvey HA, Lipton A, Max DT, et al: Medical castration produced by the GnRH analogue leuprolide to treat metastatic cancer. *J Clin Oncol* 3:1068, 1985 [PMID 3926958]
180. Wong K, Henderson IC: Management of metastatic breast cancer. *World J Surg* 18:98, 1994
181. Corle DK, Sears ME, Olson KB: Relationship of quantitative estrogen-receptor level and clinical response to cytotoxic chemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer* 54:1554, 1984
182. Rosner D, Lane WW, Nemoto T: Differential response to chemotherapy in metastatic breast cancer in relation to estrogen receptor level: results of a prospective randomized study. *Cancer* 64:6, 1989 [PMID 2731120]
183. Falkson G, Gelman RS, Tormey DC, et al: The Eastern Cooperative Oncology Group experience with cyclophosphamide, Adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 56:219, 1985 [PMID 3839157]
184. Cummings FJ, Gelman R, Horton J: Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 3:932, 1985 [PMID 3894587]
185. Aisner J, Weinberg M, Perloff R, et al: Chemotherapy versus chemoimmunotherapy (CAF v CAFVP v CMF ± MER) for metastatic carcinoma of the breast: a CALBG study. *J Clin Oncol* 5:1523, 1987
186. Hayes DF, Henderson IC: CAF in metastatic breast cancer: standard therapy or another effective regimen? (editorial). *J Clin Oncol* 5:1497, 1987 [PMID 3309195]
187. Shan K, Lincoff AM, Young JB: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 125:47, 1996
188. Speyer JL, Green MD, Dubin N, et al: Prospective evaluation of cardiotoxicity during a six-hour doxorubicin infusion regimen in women with adenocarcinoma of the breast. *Am J Med* 78:555, 1985 [PMID 3838618]

189. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al: ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 10:117, 1992 [PMID 1727913]
190. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, et al: Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 7:560, 1989 [PMID 2468745]
191. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD: High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 13:2483, 1995
192. Falkson G, Gelman RS, Tormey DC, et al: Treatment of metastatic breast cancer in premenopausal women using DAF with or without oophorectomy: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 5:881, 1987 [PMID 3585444]
193. Coates A, Gebiski V, Stat M, et al: Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer: a comparison of intermittent and continuous strategies. *N Engl J Med* 317:1490, 1987 [PMID 3683485]
194. Muss HB, Case LD, Richard F, et al: Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 325:1342, 1991 [PMID 1922236]
195. Hainsworth JD, Andrews MB, Johnson DH, et al: Mitoxantrone, fluorouracil and high-dose leucovorin: an effective, well tolerated regimen for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 9:1731, 1991 [PMID 1919624]
196. Jones SE, Mennel RG, Brooks B, et al: Phase II study of mitoxantrone, leucovorin, and infusional fluorouracil for treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 9:1736, 1991
197. Arbuck SG, Dorr A, Friedman MA: Paclitaxel (Taxol) in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 8:121, 1994
198. Smith GA: Current status of vinorelbine for breast cancer. *Oncology* 9:767, 1995
199. Borden ED, Holland JF, Dao TL, et al: Leukocyte-derived interferon (alpha) in human breast carcinoma: the American Cancer Society phase II trial. *Ann Intern Med* 97:1, 1982
200. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al: Phase II study of weekly monoclonal antibody in patients with HER2/*neu*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:737, 1996
201. Dragovic J, Seydel HG, Sandhu T, et al: Local superficial hyperthermia in combination with low-dose radiation therapy for palliation of locally recurrent breast carcinoma. *J Clin Oncol* 7:30, 1989

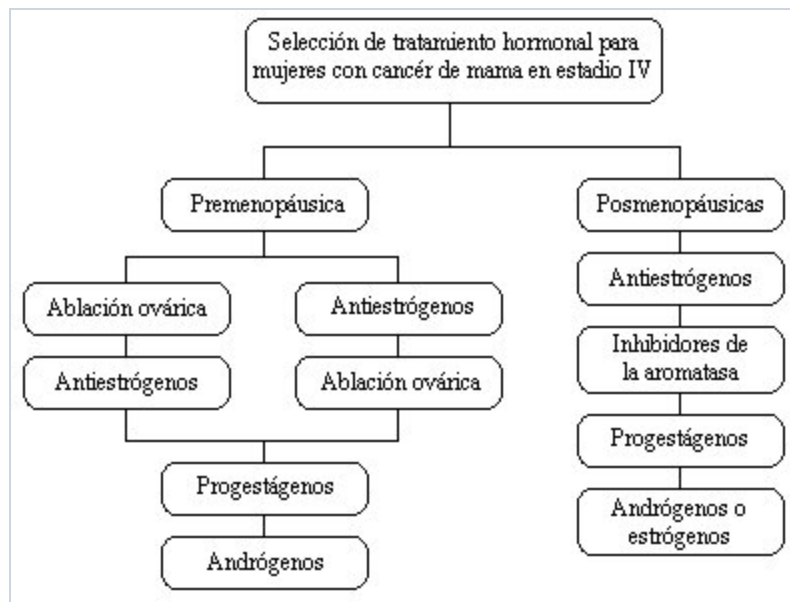
Figuras



**Figura 1** Sistema TNM para el cáncer de mama Se utiliza un sistema TNM de cuatro estadios en la evaluación clínica del cáncer primario de mama. La estadificación es importante para determinar el tratamiento y el pronóstico del cáncer primario de mama. 22



**Figura 2** Tratamiento del cáncer de mama en estadio IV Este algoritmo ilustra el protocolo para el tratamiento sistémico del cáncer de mama en estadio IV.



**Figura 3** Tratamiento hormonal del cáncer de mama en estadio IV Se muestra un algoritmo que puede dirigir el tratamiento hormonal de mujeres con cáncer de mama en estadio IV.