

REVISIÓN

CÁNCER DE MAMA 2011

Edgardo T.L. Bernardello MAAC, Aníbal Núñez De Pierro

El cáncer de la mama es una enfermedad heterogénea. Dicha heterogenicidad y el avance molecular, diversifica también el tratamiento. Ya es patrimonio de un equipo especializado. Cirujano y cirugía son parte de ese equipo. Por ello este "review" es global.

Los autores

En cáncer de mama, la bibliografía muestra distintos resultados frente a un mismo enfoque de la investigación. Un ejemplo es la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global frente a micrometástasis del ganglio centinela: disminuida¹⁴, o sin afectarla²⁷, lo que dificulta la toma de decisiones ante situaciones límites. Basta sólo analizar los protocolos de investigación clínica en la página Web del "National Cancer Institute", o las numerosas publicaciones científicas a manera de metaanálisis, para comprender que el capítulo del cáncer de mama avanza y cambia constantemente.

La mujer de riesgo y la prevención. Desde la introducción del tamoxifeno en 1992 en las mujeres de riesgo, que permitió la prevención del cáncer de mama en un 49%²⁰, adquiere importancia reconocer aquellas poblaciones de mujeres sanas con mayores posibilidades de padecer cáncer de mama en algún momento de su vida. Valorar el riesgo permite ser expectante, o bien aplicar conductas de prevención.

Existen distintos métodos para valorar alto riesgo, pero ninguno de ellos supera el conocimiento de las mutaciones genéticas del BRCA1 y BRCA2. Como lo publicara Syngletary⁶⁵ de manera sencilla, una mujer premenopáusica con tal alteración conlleva 200 veces más posibilidades de padecer cáncer de mama que otra sin esa mutación. De ahí que las conductas para disminuir el riesgo cobren cada vez mayor difusión, pero las mismas no están exentas de morbilidad, hecho a tener en cuenta al momento de solicitarlas –la paciente– o de ofrecerlas –el médico–.

La quimioprevención con tamoxifeno en premenopáusicas y postmenopáusicas ha sido extensa-

mente estudiada, así como el valor del raloxifeno⁷⁸, y más recientemente el del exemestane³⁰ como alternativas a tamoxifeno, aunque exclusivamente en postmenopáusicas. Cabe señalar que con cualquiera de estos recursos, el beneficio se verificó solamente en mujeres de alto riesgo, y la disminución de la incidencia de cáncer aplicó sobre las variantes hormono-sensibles, las cuales son poco frecuentes en la población mutada, particularmente en la BRCA1, en la que sólo el 17-20% de los carcinomas expresan receptores hormonales superiores a 10%.

Otra forma de prevención es la cirugía, antes conocida como "cirugía profiláctica", y ahora como "cirugía de disminución de riesgo", la que puede efectuarse no sólo sobre la mama sino también sobre los ovarios.

En mama se dispone de varias técnicas en gradiente de menor a mayor: adenomastectomía subcutánea, mastectomía con conservación de piel, aréola y pezón; o sólo mastectomía con conservación de piel. De inclinarse por una mastectomía, siempre debe hacerse reconstrucción. Desde el importante trabajo de Hartmann³⁴ de 1999, con 14 años de seguimiento que alcanzó un 90% de prevención de cáncer de mama en mujeres de moderado y alto riesgo antes de conocerse las alteraciones genéticas del BRCA1 y BRCA2, hasta la publicación de Rebbeck⁶¹ en mujeres con dichas mutaciones que muestran un promedio de prevención cercano al 90%, la elección es tan difícil como lo es escoger entre quimioprevención o cirugía.

La utilización de la adenomastectomía subcutánea –conserva la envoltura de piel, aréola y pezón–, fue la que más fracasó en la citada publicación de Hartmann (cánceres 7/575 contra 0/64 con mastectomía). Por ello, la indicación que prevalece es la mastectomía con conservación de piel seguida de reconstrucción.

En un trabajo prospectivo de 17 centros en Estados Unidos y Europa en mujeres con mutaciones

genéticas BRCA1 Y BRCA2, fue más común el uso de la ooforectomía que el de la mastectomía²². Rebbeck y colaboradores⁶², en un metaanálisis de ooforosalingectomía en mujeres con mutaciones de BRCA1/2, o sólo de BRCA1 o de BRCA2, demostró en las tres circunstancias disminución de riesgo estadísticamente significativo. Con los métodos de diagnóstico por imágenes actuales, indicar una amputación mamaria sin cáncer o privar de los ovarios a una mujer premenopáusica para evitar un posible pero no seguro cáncer mamario, es de excepción en nuestro medio.

Otro aspecto de la cirugía de disminución de riesgo es la mastectomía profiláctica contralateral en la paciente con cáncer de mama o que ha sido tratada de dicha patología. Aquí se observa un aumento de frecuencia en los Estados Unidos, tanto en pacientes de riesgo moderado o alto, en los grupos con posibles mutaciones genéticas, o bien con mutaciones comprobadas.

En la base de datos SEER entre 1998 y 2003 sobre 152.755 pacientes tratadas de cáncer de mama, el 3.3% (4.969) tuvo una mastectomía contralateral profiláctica, lo que representa un aumento de frecuencia del 1.8% en 1998 a 4.5% en 2.003, siendo del 4.2% a 11% en las que tenían ya hecha por su cáncer una mastectomía para esos mismos años⁶⁹.

El cáncer no palpable. Los centros especializados vuelcan sus esfuerzos a la detección del cáncer de mama no palpable, que los programas de *screening* hallan entre un 5 y 8 por mil de los estudios, tanto por el grupo de microcalcificaciones (los más), como por opacidades, distorsiones y asimetrías. Su tratamiento permite reducir en un 30% la mortalidad en esos grupos. La moderna tecnología ha aumentado 500% el diagnóstico de los carcinomas ductales "in situ" en dichos programas de 1983 a 2003⁴¹.

Ante la lesión mamaria no palpable sospechosa de malignidad se impone la biopsia instrumental, sea con aguja gruesa, como por sistema de vacío. Los valores históricos de carcinomas mamarios no palpables a través de la biopsia radioquirúrgica obligaban a operar cuatro o cinco pacientes para tener un diagnóstico de cáncer. Hoy, con la biopsia instrumental previa, la paciente puede ir a la mesa de operaciones con el diagnóstico histológico definitivo. Ello ha hecho que la biopsia radioquirúrgica esté circunscripta ante la imposibilidad de la biopsia instrumental, los quistes complejos,

las posibles cicatrices radiadas, las biopsias no concluyentes, o la disparidad entre la imagen y el resultado histológico. Se ha pasado al "tratamiento radioquirúrgico" de la lesión no palpable cuando se tiene el diagnóstico previo. Ello permite planificar el tratamiento definitivo conociendo los factores pronósticos y predictivos, acordar la conducta quirúrgica, tener mayores posibilidades de obtener márgenes quirúrgicos libres en las tumorectomías, decidir o no la investigación del ganglio centinela y, más aún, saber *a priori* la decisión quirúrgica sobre la axila si el ganglio centinela es positivo.

Carcinoma mamario no palpable no es sinónimo de tratamiento conservador, más aún si se trata de carcinomas ductales *in situ*, en los que la poca definición de extensión a través de las imágenes, la frecuencia de bordes comprometidos de la pieza quirúrgica, los focos alejados de la lesión en las piezas de mastectomía y la posibilidad de reconstrucción inmediata, confluyen para un uso mayor de lo previsto para la mastectomía con reconstrucción.

En nuestro grupo⁶, las microcalcificaciones fue la imagen más común (56.9%) en la presentación de lesiones mamarias mamográficas no palpables, mientras que para otros⁷⁵ prevaleció el nódulo cuando se trató de carcinomas.

La cirugía. Para los cánceres de mama Estadio 0, I y II, sobre la mama, la elección actual de la cirugía bascula entre la segmentectomía mamaria o tumorectomía amplia, la mastectomía sola, o la mastectomía con reconstrucción. A pesar de que la mastectomía, de acuerdo al SEER, entre 2000 y 2006 para Estadios 0-III disminuyó del 41% al 37%³², un estudio del "Department of Oncology and Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden" sobre 10.607 pacientes de varias instituciones con carcinomas ductales *in situ* y Estadios I y II, concluye que la elección de la técnica quirúrgica depende más de la orientación de cada centro. Centros con fuerte influencia en cirugía plástica son proclives a mastectomía con reconstrucción, mientras que en los lugares donde la radioterapia está alejada del lugar en que viven los pacientes, a mastectomía sola³¹.

La premisa de márgenes libres en la pieza de tumorectomía no admite discusión. ¿Qué significa márgenes libres?, no está claro para la bibliografía. Un metaanálisis sobre la base de la frecuencia de recurrencia local según la extensión del margen libre⁴, fija un límite de por lo menos 2 mm entre

el borde más cercano del tumor y el de la pieza de resección. Para carcinoma ductal *in situ* es insuficiente⁸². Ello pareciera demasiado escaso para los cirujanos, y los patólogos saben bien lo difícil que es determinar con certeza el margen en toda la superficie de la pieza de resección, más aún cuando se trata de carcinomas ductales "in situ". Para otros autores⁵¹, no se puede fijar una medida estándar, pues hay que considerar las características morfológicas del tumor. Galimberti y colaboradores²³, sobre 382 pacientes operados con puro carcinoma lobulillar infiltrante, no observan diferencias estadísticamente significativas de recurrencias locales en márgenes de 10 mm o más contra menos de 10 mm. En la práctica, siempre se prefiere tener 5 mm o más de margen libre en las piezas de carcinomas infiltrantes, sean lobulillares o ductales.

Hay una tendencia a incluir tumores T1 y T2 que podían ser pasibles de tratamiento conservador en mastectomía con conservación de piel, y hasta de aréola y pezón dentro de la moderna cirugía oncoplástica. Contribuyen a ello la ansiedad de las pacientes y la tendencia del centro especializado.

Existieron dos parámetros que la enlentecieron: la sospecha de una mayor frecuencia de recurrencias locales, y los resultados de intervalo libre y supervivencia global frente a la mastectomía sin reconstrucción. En un estudio en el M D Anderson Cancer Center sobre 1.810 pacientes Estadio 0-III, 799 con mastectomía oncoplástica y 1.011 con mastectomía convencional –hubo pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y otras radioterapia adyuvante–, después de un seguimiento de 53 meses, las recidivas locales, regionales o sistémicas fueron de 6.6%. El intervalo libre de enfermedad entre ambos grupos no mostró diferencia estadísticamente significativa⁸⁴.

Salvo que exista una contraindicación formal de cirugía oncoplástica (cáncer inflamatorio, enfermedades intercurrentes), no debería quedar una sola paciente mastectomizada sin reconstrucción inmediata. El tipo de reconstrucción queda a criterio del equipo oncoplástico –cirujanos mastólogos y cirujanos plásticos– y tanto puede recurrirse a prótesis (expansores, prótesis definitiva) o bien a colgajos.

La radioterapia. En caso de tumorectomías, se impone el uso de radioterapia sobre el volumen mamario más una sobredosis en la zona de la cicatriz quirúrgica. Para carcinomas infiltrantes

con un seguimiento a 20 años, las recurrencias locales en pacientes que recibieron radioterapia fueron del 14.3%, y 39.2% para las que no recibieron radioterapia²¹.

En carcinomas ductales *in situ* Wapnir y colaboradores⁸¹, con un seguimiento a 20 años logran una reducción del 52% de recurrencias locales. A 10 años, otros autores obtuvieron 15.2%¹⁷. Se debe tener en cuenta que en general todas las pacientes reciben algún otro tipo de adyuvancia, en forma de hormonoterapia para lesiones no invasoras o de hormona y/o quimioterapia para las invasoras. La radioterapia intraoperatoria⁷⁶, necesita aún mayor seguimiento.

La radioterapia de axila y colgajos en pacientes mastectomizadas con ganglios positivos, ha demostrado una reducción de las recurrencias locales a 5 años tanto en grupos de mejor pronóstico –3 o menos ganglios–, como de pobre pronóstico –4 o más ganglios– (11% y 36% respectivamente). La reducción de dicho 11% de recidiva local se vio reflejada para ese grupo en el mismo porcentual a 15 años en la reducción de la mortalidad por cáncer. Por el contrario, la reducción del 36% de recidiva local en el grupo de pobre pronóstico no influyó a 15 años en la mortalidad⁴⁴.

El cáncer oculto. El cáncer oculto –T0N1/2M0–, cada vez menos frecuente frente a los métodos de diagnóstico por imágenes, no tiene un tratamiento definido. En un relevamiento de la base de datos del SEER⁷⁹ sobre 750 pacientes, la supervivencia global a 10 años fue de 64.9% para los pacientes que tuvieron mastectomía, o tratamiento conservador más vaciamiento axilar y radioterapia; 58.5% para aquéllos con vaciamiento axilar sólo, y 47.5% para los que tuvieron solamente observación. La diferente actitud quirúrgica específica sobre la mama no influyó en la supervivencia global: Nuestra posición actual del verdadero oculto es el vaciamiento axilar más la adyuvancia en forma de radioterapia de axila y mama, más quimioterapia.

La axila y el ganglio centinela. La axila aca para la atención de los centros especializados que tratan de reducir al máximo su cirugía. Del vaciamiento de rutina para carcinomas de mama infiltrantes, se pasó a efectuarlo sólo en axilas clínicamente positivas, o negativas pero con ganglio centinela positivo, a hoy, poder evitarlo en determinadas axilas con centinela positivo.

En axilas clínicamente negativas, la posibilidad de encontrar compromiso axilar es similar efec-

tuando vaciamentos axilares de rutina para cánceres de mama invasores, como hacerlo a través de la investigación del ganglio centinela: 27.6% vs 28.8% respectivamente³⁹. Cuando el ganglio centinela es positivo y existen factores predictivos favorables, la posibilidad de encontrar ganglios no centinelas comprometidos alcanza hasta el 13%⁷⁷.

Las primeras publicaciones que mostraron los resultados de recurrencias con la investigación del ganglio centinela en carcinomas de mama invasores para obviar el vaciamiento axilar en caso de negatividad de o de los ganglios centinelas⁴⁴⁻⁷⁴, confirman hasta ahora lo correcto del procedimiento. Pero surgen nuevos desafíos sobre determinados aspectos del tumor primario para indicar la investigación, el enfoque sobre las micrometástasis, células tumorales aisladas (ITC) (cirugía, radioterapia, control), y los nomogramas axilares.

De la indicación genérica para investigar el ganglio centinela en toda paciente con cáncer de mama infiltrante y axila clínicamente negativa, se amplía hoy a determinados cánceres ductales *in situ*. El mayor porcentaje de los diagnósticos de carcinomas ductales *in situ* lo es a través de lesiones mamarias no palpables⁷ y, dentro de éstas, aquéllas puestas de manifiesto por microcalcificaciones, lo que permite un análisis detallado del tumor si se lo extrajo por medio de una biopsia radioquirúrgica, o una visión parcial si lo fue a través de una biopsia con aguja gruesa. La norma es no efectuar ninguna maniobra cruenta en axila. Sin embargo, existen publicaciones que hallan compromiso axilar desde 1,4% hasta 13%^{36, 54, 56}. Por ello, muchos cirujanos se inclinan por investigar el ganglio centinela cuando los carcinomas ductales *in situ* presentan necrosis, son de alto grado histológico, tienen una extensión mayor de 4 cm (aunque este dato es falaz), o bien está indicada una mastectomía que, de no hacerse la investigación del centinela en forma simultánea y encontrarse después en la biopsia diferida de la pieza quirúrgica alguna zona de invasión, la paciente debe ir directamente a un vaciamiento axilar en una segunda etapa.

En los T1a (hasta 5 mm), no existe un acuerdo absoluto para realizar la investigación del ganglio centinela. Resulta paradójico, pues en los carcinomas ductales *in situ* de alto grado se recomienda la investigación. De la indicación tradicional de no hacer vaciamiento axilar en los carcinomas tubulares puros hasta 10 mm, hoy tal vez se prefiera

investigar en ellos el ganglio centinela. Siempre debe privar el análisis detallado del tumor, los factores pronósticos moleculares, los receptores hormonales, el Her-2 y el Ki67, y las condiciones de la paciente.

El diagnóstico de micrometástasis –0,2 a 2 mm (pTN1 mic de la AJCC)– en el ganglio centinela se hace en forma diferida, tanto con los métodos de tinción tradicionales (H&E) o bien con marcadores como las citokeratinas. En la actualidad no hay una conducta estándar, aun cuando el diagnóstico lo fue a través de la H&E.

Como los valores publicados de compromiso axilar en los ganglios no centinelas cuando hay micrometástasis no son homogéneos⁶³ –*vide supra*–, como tampoco lo es la evolución de las pacientes^{33, 45}, hay quienes son partidarios de completar el vaciamiento axilar, y otros de no hacer vaciamiento pero indicar tratamiento radiante de la axila. Una última conducta es mantener la paciente bajo control, pero hay que informarle sobre las posibilidades de recidiva axilar. Los futuros resultados del estudio MIRROR⁶⁷ pueden aclarar la controversia. Recientemente Wang Z⁸⁰, en un metaanálisis sobre 8560 pacientes, concluye en no efectuar vaciamiento axilar en casos selectos de micrometástasis.

Publicaciones recientes⁵⁰ aconsejan el empleo de terapia adyuvante en pacientes con células tumorales aisladas o micrometástasis en ganglio centinela, con mejores resultados de intervalo libre a 5 años.

Dado que en el 30% de los casos de ganglio centinela positivo (metástasis > 2 mm) el resto de los ganglios no centinelas son negativos, está en estudio la posibilidad de no completar el vaciamiento axilar si se dan determinadas condiciones que permitan presumir la negatividad del resto de los ganglios, o que la posibilidad de error sea tan baja que no va a influir en la supervivencia de la paciente^{38, 58}. Es lo que se ha dado en llamar nomogramas: análisis de las características histológicas del tumor y de las condiciones generales de la paciente que conlleven a un error menor al 10% de *ganglios axilares positivos*. Para ello, el análisis del tumor mamario debe ser diferido a fin de conocer toda su patología, y no tener que tomar la decisión dentro de un quirófano con la biopsia por congelación. Para validar el método se necesita más tiempo con el fin de considerar frecuencia de recurrencia y valores de supervivencia.

Todos estos resultados sobre conducta en la axila a través de los hallazgos del ganglio centinela se han visto conmovidos por la publicación de Giuliano y colaboradores²⁶ en el ACOSOG Z0011. De 891 pacientes con axila clínicamente negativa en las cuales la investigación del ganglio centinela puso en evidencia uno o dos ganglios positivos, 445 recibieron vaciamiento axilar y 446 no. Con un seguimiento de 6.3 años, la supervivencia global a 5 años fue de 91.8% en las con vaciamiento, y 92.5 en las que no se completó vaciamiento.

La morbilidad y la mortalidad. Todos los tratamientos locorregionales expuestos hasta aquí no han introducido ningún beneficio adicional en términos de supervivencia en los últimos 50 años. Se ha disminuido la morbilidad y mejorado la calidad de vida, pero no se modificó la mortalidad. En países con mejores programas y recursos, las curvas de muerte por cáncer de mama muestran una declinación sostenida desde hace un par de décadas, a pesar del constante incremento de la incidencia. Esta tendencia positiva se atribuye a dos factores: diagnósticos tempranos y eficacia de los tratamientos adyuvantes. Un meta-análisis del EBCTCG que ponderó la evolución a 15 años de pacientes tratadas sólo locorregionalmente, mostró que aun en las mejores condiciones –ganglios negativos y receptores hormonales positivos–, más del 40% había recaído, y un tercio había fallecido por la enfermedad; pero en condiciones desfavorables –ganglios positivos y receptores débilmente positivos o negativos–, la recurrencia alcanzó a más del 70% y dos de cada tres pacientes murieron por su cáncer¹⁷.

Los factores pronósticos y predictivos. El tratamiento quirúrgico primario expuesto –al menos hasta el presente–, no se condiciona mayormente por los factores de pronóstico, con la excepción del tamaño tumoral, los márgenes, y las características clínicas de los ganglios regionales. El uso cada vez más frecuente de la genómica⁴⁷ y la proteómica¹⁹ han demostrado subpoblaciones de cáncer de mama imprescindibles de reconocer para la planificación de la adyuvancia. Adquieren así real valor los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama, con la premisa de no considerar éstos en forma aislada, sino en el contexto global de los mismos. Ellos son, en función de los tratamientos adyuvantes:

El tamaño tumoral: conserva su vigencia. Los tumores de más de 1.0 cm de diámetro mayor

señalan un primer factor para indicar adyuvancia sistémica, ya no 2 cm.

El compromiso ganglionar: no sólo es diferente la negatividad a este nivel, sino que el número y forma de compromiso ganglionar tiene un alto impacto en el pronóstico y el esquema de adyuvancia.

Los factores histopronóstico: desde el grado histológico (GH), hasta la invasión vásculo-linfática peritumoral (IVL) –con gradientes cada uno de ellos– son factores histopronóstico de fuerte gravitación, aun con ganglios axilares negativos.

Los receptores de estradiol y progesterona: aquí se produjo una modificación en marzo de 2009. El Consenso de St.Gallen²⁸, incluyó como hormonosensibles a los tumores con cualquier expresión positiva de receptores hormonales ($\geq 1\%$), pero es evidente que la respuesta terapéutica será mayor cuanto más elevada sea dicha expresión. Se consideran altamente respondedoras las lesiones con receptores hormonales $\geq 50\%$.

La expresión del HER2-neu: la amplificación (genómica: FISH, CISH, SISH) o sobreexpresión (proteómica: IHQ) de este protooncogén es un factor de enorme importancia a la hora de establecer pronóstico y decidir la adyuvancia. Su sobreexpresión es un franco factor negativo⁵⁵, y sólo se lo interpreta como relativamente favorable ante la aún más adversa situación de triple negativo (HER2, más receptores de estrógenos y progesterona, todos negativos).

Marcadores de proliferación: el más difundido es el Ki67 o mib1. Una dificultad para su interpretación es la variabilidad en los valores de corte que diferencian los grupos de riesgo, pero ya a partir de 14% (para otros más de 10% porque sólo establecen dos categorías, alto y bajo), se lo considera elevado.

Las plataformas genómicas: aún poco usadas en nuestro medio, permiten identificar la variante genotípica de un cáncer de mama⁷²⁻⁹. Como ejemplo interpretativo, se asimilará a Luminal A, un tumor con rica expresión de RH, HER2-negativo, sin factores histopronósticos desfavorables, y Ki67 bajo.

Factores predictivos para las decisiones en adyuvancia. La orientación terapéutica que señalan los factores predictivos del cáncer de mama tiene amplia repercusión en la clínica. No debe indicarse endocrinoterapia a tumores receptores hormonales negativos. Valores por debajo del 50% representan un espectro muy amplio y poco

discernible, denominado ambiguamente como de "sensibilidad incierta" o bien "hormono-respondedores incompletos". Este grupo recibirá endocrinoterapia, pero deberá ponderarse la asociación de quimioterapia.

El HER2 amplificado es también un factor predictivo. La decisión de administrar fármacos específicos anti-HER como el trastuzumab (anti-HER2) o el lapatinib (anti-HER1 y 2, hoy limitado a cáncer metastático), tiene su base racional en que la prueba de determinación aplicada haya resultado positiva. En adyuvancia para cáncer de mama primario en casos de HER2 amplificado, dos protocolos similares en el esquema de quimioterapia ((NCCTG) N9831 y (NSABP) B-31) con 3.9 años de seguimiento, en el que a un brazo de las pacientes se le agregó trastuzumab, en dicho brazo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad ($p < 0.001$) (HR 0.48, $2p = 3 \times 10^{-10}$) y supervivencia global (HR 0.67, $2p = 0.015$)⁵⁷. Algunos tests genómicos (Oncotype Dx, Mammaprint)^{10, 83} permiten predecir el beneficio esperable de la quimioterapia adyuvante. Se aplican únicamente a tumores receptores hormonales positivos, con axila negativa y en algunos casos con hasta 3 ganglios comprometidos^{2, 15}, lo que permite reclasificar el 29% de los pacientes. No se han difundido en el país por su alto costo.

La quimioterapia rendirá sus mayores aportes en tumores con baja expresión o negativos receptores hormonales, factores histopronósticos desfavorables (GH3, GN3) y marcadores de proliferación altos. Este último comentario es especialmente útil en las indicaciones de neoadyuvancia. Sobre 464 pacientes en los que se realizó tratamiento neoadyuvante, aquéllos con receptores hormonales negativos tuvieron más respuestas patológicas completas que los que tenían receptores hormonales positivos, aunque éstos alcanzaron mayores tasas de supervivencia global⁶⁰.

Los recursos para la adyuvancia sistémica -los beneficios de la radioterapia ya fueron tratados-, son la quimioterapia, la endocrinoterapia, y las terapias de blanco específico. Esta categorización es arbitraria, ya que la endocrinoterapia es en sí una terapia de blanco específico, pero resulta útil y generalizada.

Los tratamientos sistémicos adyuvantes generan beneficios claros en el pronóstico de la paciente, prácticamente en cualquier circunstancia.

Puede argumentarse que no hay evidencia sólida que valide este aporte en casos de carcinoma de hasta 0.5 cm, axila negativa y libres de metástasis (pT1a N0 M0), pero aun esta situación particular es hoy cuestionada, dado que si se tratase de un tumor hormonosensible, casi seguramente recibirá endocrinoterapia, y si son lesiones receptores hormonales negativas, está abierta la polémica, ya que necesariamente son neoplasias HER2-positivas o triple negativas, ambas de muy alto riesgo. Sin embargo, en este grupo de riesgo, en tumores muy pequeños HER2 positivos con axila negativa, no están definidos los beneficios del tratamiento en función de la comorbilidad de los mismos⁴⁰. Cabe adelantar que en los casos que reciban quimioterapia y endocrinoterapia, éstas nunca serán simultáneas, y la quimioterapia antecederá a la endocrinoterapia.

La quimioterapia. Hoy hay indicación de quimioterapia en cáncer de mama con ganglios regionales comprometidos, en tumores infiltrantes mayores de 0.5-1.0 cm con ganglios negativos que se asocien o expresen factores de mal pronóstico, y carcinomas con receptores hormonales negativos (hormono no respondedores), o con receptores débilmente positivos (hormono respondedores de respuesta incierta). Esta forma terapéutica es considerada cronodependiente. Se recomienda que su inicio no se demore más allá de 30 a 50 días de la cirugía primaria, y que una vez iniciada se garantice la continuidad del esquema de ciclos previsto.

La quimioterapia moderna para esta afección comienza con la introducción del esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo). Los análisis estadísticos del grupo de Oxford mostraron claramente su eficacia, con beneficios absolutos en la tasa de recurrencia del 10 al 15%, y del 6 al 12% en la de mortalidad para las pacientes menores de 50 años, y mejorías altamente significativas aunque de menor magnitud, para las postmenopáusicas⁵³. Con posterioridad, varios estudios demostraron que la inclusión de un antibiótico antraciclínico A (doxorubicina, epirubicina) producía, comparado con CMF, una pequeña pero significativa disminución de la mortalidad específica a 10 años, del orden de 4 a 5%¹⁷. Sobre esa base, desde fines de los años 90, los esquemas de dos o tres drogas (AC, FAC, FEC, CAF) basados en antraciclinas, se convirtieron en el estándar de quimioterapia. Más allá de lo consignado, el

esquema CMF aún es de uso bastante extendido en Europa y en nuestro país; no así en USA.

Un tercer grupo de fármacos, los taxanos (T), están hoy ampliamente incorporados. Sus dos representantes de uso en adyuvancia, el paclitaxel y el docetaxel, son integrados en combinaciones diversas con ciclofosfamida y antraciclinas (TC, TAC, AC seguido de T). Los esquemas que contienen estas drogas se muestran altamente eficaces, y se aplican particularmente en pacientes de alto riesgo^{3, 35, 49}.

De manera parcial y más reciente se ha introducido el uso del carboplatino, en combinaciones con taxanos y ciclofosfamida⁷⁰.

La duración de la quimioterapia adyuvante es variable. Como ejemplo de la amplia gama de modelos baste citar que es posible indicar AC x 4, FAC o CMF x 6, o AC x 4 seguido de T x 4. El riesgo oncológico y las condiciones de la paciente definen la indicación.

La endocrinoterapia. Son ampliamente conocidos los efectos secundarios generales de los quimioterápicos: afectación de las células normales con mayor tasa de multiplicación, la casi generalizada toxicidad hematológica, el efecto deletéreo de diferente tipo y magnitud sobre las faneras y en algunos casos sobre la mucosa del tubo digestivo. Además, debe recordarse el potencial cardiotoxico de las antraciclinas, las neuropatías periféricas de los taxanos cuya expresión más acabada es el síndrome mano-pie, y en general la forma variable en que cada fármaco afecta la capacidad del ovario funcionante.

A diferencia de la quimioterapia, la endocrinoterapia es un tratamiento blanco específico. Por ello, la positividad de los receptores hormonales para estradiol y/o progesterona es condición *sine qua non* para abrir esta indicación. Como ya se enunciara *vide supra*, hasta hace unos tres años se consideraba hormono sensibles a las lesiones que expresaran positividad por inmunohistoquímica en un mínimo de 10% de sus células. En marzo de 2009, el Consenso de St.Gallen, modificó este criterio incluyendo como hormonosensibles a los tumores con cualquier expresión positiva de receptores hormonales ($\geq 1\%$), lo que amplía considerablemente el espectro.

La indicación de endocrinoterapia no está limitada por el tamaño tumoral; de hecho puede ponderarse su indicación incluso en caso de carcinoma no invasor. En carcinoma ductal *in situ* tratado con amplia resección y radioterapia, el agregado

de tamoxifeno reduce la frecuencia de todos los eventos (HR 0.71, 95% CI 0.58-0.88; $p = 0.002$), las recurrencias ipsilaterales de carcinomas ductales *in situ* (0.70, 0.51-0.86; $p = 0.03$) y los tumores contralaterales (0.44, 0.25-0.77; $p = 0.005$), pero no demostró efectos en las recurrencias invasoras homolaterales (0.95, 0.66-1.38; $p = 0.8$)¹³.

El uso cada vez más difundido de la endocrinoterapia se explica por su alta eficacia, la relativa carencia de efectos secundarios de importancia, y el significativo valor quimiopreventivo de estos fármacos, lo que añade un plus a su efecto terapéutico. La magnitud del beneficio esperable es consonante con el aumento de los niveles de receptores hormonales, pero hasta hoy no han podido establecerse subgrupos definidos. El único acuerdo es considerar altamente respondedores a las lesiones con receptores hormonales $\geq 50\%$.

La administración diaria de tamoxifeno en dosis de 20 mg por vía oral en carcinomas invasores verificó ganancias del 12% en recurrencia y 9% en mortalidad en seguimientos a 15 años¹⁷. Con variaciones en su magnitud, los beneficios fueron independientes de la edad o el estatus ganglionar.

Ya se expuso el valor de tamoxifeno como quimiopreventivo en mujeres de alto riesgo. Es la droga de elección en endocrinoterapia adyuvante en las pacientes premenopáusicas, y mantiene vigencia aún como una alternativa confiable en las postmenopáusicas. Se lo indica por 5 años, aunque se han ensayado períodos más prolongados, con buenos resultados hasta un máximo de 10 años⁵⁹, y se lo puede combinar en forma secuencial con otros medicamentos.

Actualmente se usan cada vez más en endocrinoterapia los inhibidores de aromatasa. La aromatasa o CYP19A1 es la enzima que fisiológicamente convierte en estrógenos algunos andrógenos producidos por las suprarrenales. Esta fuente "periférica" de estrógenos, es fundamental en la postmenopausia, cuando la función ovárica ya ha claudicado. Dado su mecanismo de acción, estos medicamentos sólo se aplican al tratamiento de pacientes postmenopáusicas. Los productos actualmente en uso son los denominados selectivos o de tercera generación. El término "selectivo" hace referencia a su interferencia nula con el metabolismo de los gluco y mineralocorticoides. Se dispone de tres drogas, todas de administración oral y diaria: anastrozol 1 mg, letrozol 2.5 mg y exemestane 25 mg.

Los dos megaestudios que compararon 5 años de tamoxifeno versus 5 años de anastrozol o de letrozol, incluyeron en conjunto más de 14 000 pacientes y seguimientos maduros, hasta 10 años en el caso de anastrozol. Administrados por cinco años como monoterapia, tanto anastrozol como letrozol mostraron ser superiores a tamoxifeno en cuanto a DFS, tiempo hasta recurrencia (TTR), hasta recurrencias a distancia (TTDR), y cáncer contralateral (CBC). Con anastrozol a 120 meses de seguimiento, los resultados fueron DFS HR 0.86 $p = 0.003$, TTR HR 0.79 $p = 0.0002$, TTDR HR 0.85 $p = 0.02$, y CBC HR 0.62 $p = 0.003$; y muy similares con letrozol a 76 meses. DFS HR 0.88 $p = 0.03$, TTDR 0.85 $p = 0.05$. No obstante, hasta la fecha han resultado equivalentes pero no superiores en cuanto a supervivencia HR 0.97 $p = 0.70$ y 0.87 $p = 0.08$ para cada fármaco citado^{11, 12}.

Otra estrategia terapéutica para la indicación de tamoxifeno e inhibidores de aromatasa es combinarlos de manera secuencial. La base racional para este diseño es asumir que, dados cada uno de ellos por menor tiempo, se reducen los efectos secundarios particulares de cada uno, y se procura disminuir la eventual resistencia adquirida. Todos los inhibidores de aromatasa de tercera generación se han ensayado de esta forma. Estos esquemas secuenciales o de *switch* han seguido dos modelos básicos: el más ampliamente estudiado comparó 5 años de tamoxifeno vs. 2 a 3 años de tamoxifeno seguidos por 3 a 2 años de anastrozol o de exemestane. Los protocolos con anastrozol han sido ABCSG 08, ARNO 95, e ITA trial; y con exemestane el IES 031. En conjunto evaluaron más de 11 000 pacientes. En todos ellos, la combinación secuencial resultó superior a tamoxifeno, tanto para supervivencia libre de enfermedad como para supervivencia global.

El segundo modelo de *switch* resultó de comparar 5 años de un inhibidores de aromatasa *versus* la secuencia tamoxifeno – inhibidores de aromatasa, y en un estudio, *versus* la secuencia inhibidores de aromatasa – tamoxifeno. En todos los casos, con una duración total de 5 años. En este marco, el inhibidor de aromatasa exemestane es evaluado en el protocolo TEAM (exemestane vs. secuencia tamoxifeno – exemestane)⁷¹, y el inhibidor de aromatasa letrozol en el estudio BIG 1-98²⁵ (letrozol vs. dos secuencias tamoxifeno – letrozol y letrozol – tamoxifeno)⁵². El estudio TEAM aún no ha publicado resultados de eficacia, y el

BIG mostró que la secuencia letrozol – tamoxifeno fue equivalente a letrozol por 5 años, mientras que el inhibidor de aromatasa como monodroga fue superior a la otra secuencia (tamoxifeno – letrozol), particularmente en casos de pacientes con ganglios positivos.

Una tercera variante estratégica es prolongar la endocrino adyuvancia más allá de los 5 años. El ensayo MA.17²⁹ comparó los resultados de tamoxifeno por 5 años seguidos de placebo hasta los 10 años en una rama y de letrozol en la otra. La combinación extendida de tamoxifeno seguido de letrozol resultó superior y parece electiva para pacientes de alto riesgo (beneficio absoluto: DFS N-pos +7.5% $p = 0.001$; OS $p = 0.04$). Un ensayo similar, aunque de diseño menos puro, evaluó esta adyuvancia extendida usando anastrozol luego del tamoxifeno (ABCSG 6a)³⁷; y un tercero se inició con el mismo fin utilizando exemestane (NSABP B-33)⁴⁸. Este último estudio fue discontinuado al conocerse los resultados favorables del MA.17.

Tanto tamoxifeno como los inhibidores de aromatasa tienen perfiles definidos en cuanto a efectos secundarios. Tamoxifeno, por su perfil estrogénico, actúa como agonista a nivel del endometrio, por lo cual incrementa las patologías de esa estructura. Entre ellas, la tasa de cáncer de endometrio pasa del 1 por mil al 2 a 3 por mil¹⁶. También aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos y de cataratas. Como contrapartida, es un excelente protector de la matriz ósea. Todos esos efectos se dan particularmente en las pacientes postmenopáusicas.

Los inhibidores de aromatasa, al interferir la producción periférica (no ovárica) de estrógenos, incrementan el riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Asimismo, con alguna frecuencia inducen dolores osteoarticulares. El efecto negativo sobre la densidad mineral ósea (DMO) se compensa, de ser necesario, agregando bifosfonatos (ácido zoledrónico, risedronato o ibandronato) durante todo el período de administración de los inhibidores de aromatasa^{8, 46, 73}. Otro recurso más reciente en el mismo sentido es la indicación de denosumab⁶⁶.

La neoadyuvancia. El término neoadyuvancia se utiliza para designar estrategias terapéuticas en las que un tratamiento habitualmente adyuvante, precede a la terapia primaria. En el caso del cáncer de mama, se aplica a la neoadyuvancia o la neoadyuvancia: quimioterapia o

endocrinoterapia que antecede a la cirugía. Sus objetivos son convertir en operables carcinomas que inicialmente no lo son, aumentar la tasa de cirugía conservadora y poder evaluar la respuesta *in vivo*, tanto desde el punto de vista clínico, como a nivel de los biomarcadores.

Complementariamente, existe evidencia razonable respecto a que la obtención de respuesta patológica completa (pCR) correlaciona con mejor pronóstico, incluso en términos de supervivencia.

La quimioterapia es la modalidad más común para neoadyuvancia. Las drogas utilizadas son las combinaciones con antraciclinas y más recientemente con el agregado de taxanos⁶⁸. En los casos HER2-positivos es recomendable el agregado de trastuzumab²⁴ e incluso se ha evaluado exitosamente la combinación trastuzumab más lapatinib⁵. Desde hace unos años, se discute sobre la conveniencia de realizar todos los ciclos de quimioterapia (en general seis, o incluso hasta obtener máxima respuesta), y dar luego cabida a la cirugía. De todas formas, son muchos los centros que siguen usando la neoquimioterapia en dos etapas: inducción – cirugía – consolidación. En cualquier caso, la paciente debe ser controlada cuidadosamente para detectar signos de progresión intratratamiento.

Ya se mencionó el valor que se atribuye al logro de remisión patológica completa, aunque debe advertirse que el término puede responder por lo menos a tres criterios: ninguna enfermedad microscópicamente detectable en mama ni axila, sólo en mama, e incluso aceptar como respuesta patológica completa si en la mama únicamente se halla carcinoma ductal *in situ*. Los resultados publicados varían marcadamente; en parte, estas diferencias se deben a los criterios de inclusión. Son numerosos los trabajos que incorporan casos T1 a T3, mientras que en otros predominan los casos locorregionalmente avanzados, y las respuestas esperables, por lógica, son distintas. Esta disparidad también afecta a la tasa de cirugía conservadora que puede alcanzarse.

La neoendocrinoterapia -estrategia subutilizada- ya ha sido estudiadas⁴³. Al plantearse este abordaje neoadyuvante es importante recordar que los tumores con elevada expresión de receptores hormonales responden menos a la neoquimioterapia, con una clara diferencia en objetivos tales como la respuesta patológica completa. Por ello, el valor de disponer otros recursos para estos

casos. Tal como se verificó en adyuvancia y en cáncer metastático, los inhibidores de aromatasa resultaron superiores a tamoxifen en neoendocrinoterapia. Así resultó en el protocolo P-024 que comparó tamoxifen vs. letrozol, y en los ensayos IMPACT y PROACT que evaluaron tamoxifen vs. anastrozol. Tomando como ejemplo el estudio P-024 la tasa de respuesta objetiva (ORR) resultó superior con letrozol que con tamoxifen en todos los métodos de evaluación (calliper o mamografía $p = 0.001$, ecografía $p = 0.042$). Los recientes trabajos de Semiglazov, demostraron en un estudio fase II que cuando las pacientes han sido correctamente seleccionadas, la eficacia de la neoendocrinoterapia es similar a la de la neoquimioterapia, con mucha mejor tolerancia por menores y menos significativos efectos secundarios: menor tasa de detrimento hematológico de cualquier grado, infección, diarrea, náusea, vómitos, estomatitis, alopecia y cardiotoxicidad⁶⁴. En general se señala como candidatas a neoendocrinoterapia a pacientes postmenopáusicas añosas o con comorbilidades significativas, y es condición ideal que la lesión exprese un alto contenido en receptores hormonales (*score* Allred 6 a 8), y la medicación se prolongue cuatro meses antes de proceder a la cirugía. El *score* PEPI (Preoperative Endocrine Predictive Index) fue validado retrospectivamente en pacientes del P-024 y del IMPACT, resultando de valor para predecir respuesta a la neoendocrinoterapia. De manera similar, un reciente estudio del National Cancer Center de Tokyo utilizó la plataforma genómica Oncotype Dx para validar su capacidad predictiva en los casos del ensayo IMPACT¹. La correlación fue significativa, validando el *score* de riesgo genómico para neoendocrinoterapia. A mayor *score*, mayor eficacia de la neoquimioterapia, y a menor *score*, mayor eficacia de la neoendocrinoterapia. En el presente, el ensayo CALGB ACOSOG Z-1031¹⁸, se propone comparar los inhibidores de aromatasa entre sí, y por último, un estudio evaluará la capacidad de un antiestrógeno puro, el fulvestrant, en esta forma de tratamiento. Ya el protocolo Neweast verificó la eficacia de esta droga, particularmente cuando se usa en altas dosis (500 mg vs. 250 mg) para inducir en neoendocrinoterapia la caída del Ki67 y del nivel de receptores estrogénicos. Entre los mecanismos de acción de fulvestrant se cuenta la degradación del receptor estrogénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akashi-Tanaka S et al: *Neoadjuvant study National Cancer Center of Tokio Breast 2009*; 18: 171-174.
2. Albain K, Barlow W, O'Malley F et al: *Concurrent CAFT vs. sequential CAF-T chemohormonal therapy vs. tamoxifen alone in postmenopausal, node-positive, ER / PgR positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III INT 0100 (SWOG 8814) trial* Br.Cancer Res.Treat 2005; 90:115, and Lancet Oncol. 2010; 10: 55-65
3. Albert JM, Buzdar AU, Guzman R, et al.: *Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus paclitaxel and FAC (TFAC) in patients with operable breast cancer: impact of taxane chemotherapy on locoregional control*. Breast Cancer Res Treat 2011; 128: 421-427. [MEDLINE].
4. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, et al.: *What is an Adequate Margin for Breast-Conserving Surgery? Surgeon Attitudes and Correlates*. Ann Surg Oncol 2009; 17: 558-563.
5. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al.: *First results of the Neo-ALTTO trial (BIG 01-06 / EGF 106903). A phase III randomized open-label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER-positive primary breast cancer, 33rd SABCS, Dec 2010*; S3-3
6. Bernardello E, Bustos J, Otero Vázquez D: *Los carcinomas ductales in situ de la mama. Consideraciones clínicas y tratamiento*. En: *Cáncer de mama*, Segunda edición. Hernández Muñoz G, Bernardello E, Pinotti J y Barros A. Mc Graw Hill Editores, Bogota 2007, Capítulo 6.1 p 332-348.
7. Bernardello E, Hauszpigiel G: *Enfoque de los nódulos de mama. Diagnóstico*. En PROACI, Ed. Médica Panamericana, 2009: 13-43.
8. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al.: *Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitors-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole*. The Oncologist 2008; 13: 503-514.
9. Buyse M, Loi S, van'T Veer L, et al. *Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer*. JNCI 2006, 98: 1183-1192.
10. Chen E, Tong KB, Malin JL: *Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer*. Am J Manag Care 2010; 16: 333-342. [MEDLINE].
11. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al.: *Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study*. J Clin Oncol 2011; 29: 1117-1124. [MEDLINE].
12. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al.: *Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial*. Lancet Oncol 2010; 11: 1135-1141.
13. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al.: *Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial*. Lancet Oncol 2011; 12: 21-29.
14. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, et al.: *Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer*. N Engl J Med 2009; 361 (7): 653-663.
15. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al: *Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study*. J Clin Oncol 2010; 28: 1829-1834.
16. Dunn BK, Ford LG: *Breast cancer prevention: results of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) breast cancer prevention trial (NSABP P-1: BCPT)*. Eur J Cancer. 2000; 36: 49-50.
17. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group: *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: and overview of the randomized trials*. Lancet 2005; 366: 2087-2106.
18. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al.: *Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031*. J Clin Oncol. 2011; 29: 2342-2349. [MEDLINE].
19. Fink-Retter A, Czerwenka K, Gschwantler-Kaulich D, et al.: *Proteomics in mammary cancer research*. Eur J Gynaecol Oncol. 2009; 30: 635-639.
20. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al.: *Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-1388.
21. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. N Engl J Med 2002; 347: 1233-1241.
22. Friebe TM, Domchek SM, Neuhausen SL, et al.: *Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Clin Breast Cancer 2007; 7: 875-882.
23. Galimberti V, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al.: *Influence of margin status on outcomes in lobular carcinoma: experience of the European Institute of Oncology*. Ann Surg 2011; 253: 580-584.
24. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas G, et al.: *Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumor and safety analysis*. JCO 2005; 25: 532, and 31st SABCS, Dec 2008
25. Giobbie-Hurder A, Price KN, Gelber RD; International Breast Cancer Study Group; BIG 1-98 Collaborative Group. *Design, conduct, and analyses of Breast*

- International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer.* Clin Trials. 2009; 6: 272-287.
26. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al.: *Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial.* JAMA 2011; 305: 569-575.
 27. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al.: *Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: a multicenter cohort study.* Ann Surg Oncol. 2011; 18: 1657-1664.
 28. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al.: *Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009.* Ann Oncol. 2009; 20: 1319-1329.
 29. Goss P, Ingle J, Martino S, et al.: *A randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17.* JNC 2005; 97: 1262-1271.
 30. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al.: *Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women.* N Engl J Med 2011; 364: 2381-2391.
 31. Greenberg CC, Lipsitz SR, Hughes ME, et al.: *Institutional Variation in the Surgical Treatment of Breast Cancer: A Study of the NCCN.* Ann Surg 2011 Jun 30 [MEDLINE].
 32. Habermann EB, Abbott A, Parsons HM, et al.: *Are mastectomy rates really increasing in the United States?* J Clin Oncol 2010; 28: 3437-3441.
 33. Hansen NM, Grube B, Ye X et al.: *Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer.* J Clin Oncol 2009; 27: 4679-4684.
 34. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al.: *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer.* N Engl J Med 1999; 340: 77-84.
 35. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al.: *Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial.* J Clin Oncol 2009; 27: 1168-1176.
 36. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al.: *Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years.* Ann Surg 2008; 247: 315-319.
 37. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al.: *Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a.* J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1845-1853.
 38. Karam AK, Hsu Meier, Patil S, et al.: *Predictions of completions axillary lymph node dissection in patients with positive sentinel lymph nodes.* Ann Surg Oncol 2009; 16: 1952-1958.
 39. Kell MR, Burke JP, Barry M, Morrow M: *Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat 2010; 120: 441-447.
 40. Kelly CM, Pritchard KI, Trudeau M, et al.: *Coping with uncertainty: T1a, bN0M0 HER2-positive breast cancer, do we have a treatment threshold?* Ann Oncol 2011 Mar 15. [MEDLINE].
 41. Kerlikowske K.: *Epidemiology of ductal carcinoma in situ.* J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010: 139-141.
 42. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al.: *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol 2010; 11: 927-933.
 43. Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T, et al.: *Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial.* J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134: 715-722.
 44. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, et al.: *High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c.* Radiother Oncol 2009; 90: 74-79. [MEDLINE].
 45. Langer I, Guller U, Viehl CT, et al.: *Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study.* Ann Surg Oncol 2009; 16: 3366-3374.
 46. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al.: *Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer.* Clin Cancer Res 2008; 14: 6336-6342.
 47. Li Q, Eklund AC, Birkbak NJ, et al.: *Consistent meta-genes from cancer expression profiles yield agent specific predictors of chemotherapy response.* BMC Bioinformatics 2011; 12: 310. [Epub ahead of print] [MEDLINE].
 48. Mamounas E, Jeong J-H, Wickerham D, et al.: *Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: ITT analysis of the NSABP B-33 trial.* JCO 2008; 26: 1965-1971.
 49. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al.: *Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28.* J Clin Oncol 2005; 23: 3686-3696.
 50. Montagna E, Viale G, Rotmensz N, et al.: *Minimal axillary lymph node involvement in breast cancer has different prognostic implications according to the staging procedure.* Breast Cancer Res Treat 2009; 118: 385-394.
 51. Morrow M.: *Trends in the surgical treatment of breast cancer.* Breast J 2010; 16: S17-19.
 52. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Golhirsch A, et al.: *Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxi-*

- fen in women with breast cancer.* NEJM 2009; 361: 766-776.
53. No authors listed.: *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials.* Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 352: 930-942.
 54. Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, et al.: *Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011.* J Clin Oncol 2008; 26: 3530-3535.
 55. Paik S, Shak S, Tang G et al.: *A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated node-negative breast cancer.* NEJM 2004; 351: 2817-2826.
 56. Pendas S, Jakub J, Giuliano R, et al.: *The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy.* Cancer Control 2004; 11: 231-235. [MEDLINE].
 57. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al.: *Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31.* J Clin Oncol 2011 Jul 18. [MEDLINE].
 58. Perhavec A, Perme MP, Hocevar M, et al.: *Ljubljana nomograms for predicting the likelihood of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node.* Breast Cancer Res Treat 2010; 119: 357-366.
 59. Peto R.: *ATLAS Adjuvant tamoxifen longer against shorter.* Dec 2007, 30th SABCS.
 60. Precht LM, Lowe KA, Atwood M, Beatty JD: *Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: tumor markers as predictors of pathologic response, recurrence, and survival.* Breast J 2010; 16: 362-368.
 61. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al.: *Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group.* J Clin Oncol. 2004; 22: 1055-1062.
 62. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM.: *Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers.* J Natl Cancer Inst 2009; 101: 80-87.
 63. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, et al.: *Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study.* J Am Coll Surg 2009; 208: 333-340.
 64. Semiglazov V, et al.: *Phase II randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer.* Cancer 2007; 110: 244-254.
 65. Singletary SE.: *Rating the risk factors for breast cancer.* Ann Surg. 2003; 237: 474-482.
 66. Stopek A, Body J, Fujiwara Y, et al.: *Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase III study.* Eur J Can Suppl. 2009; 7: 2 abst 2LBA.
 67. Tjan-Heijnen VC, de Boer M.: *Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study.* Discov Med 2009; 8: 137-139. [MEDLINE]
 68. Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M.: *Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review.* Cancer Treat Rev 2005; 31: 283-302.
 69. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, et al.: *Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment.* J Clin Oncol 2007; 25: 5203-5209.
 70. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al.: *Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens.* J Clin Oncol 2011; 29: 149-156. [MEDLINE]
 71. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al.: *Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial.* Lancet 2011; 377: 321-331. [MEDLINE].
 72. Van de Vijver MJ, Yudong D, van'T Veer L et al.: *A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer.* NEJM 2002, 347: 1999-2009.
 73. van Poznak C, Hannon R, Mackey J, et al.: *Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial.* JCO 2010; 25: 967-975.
 74. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, et al.: *Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases.* Eur J Cancer 2009; 45:1381-1388.
 75. Veronesi U, Luini A, Botteri E, et al.: *Nonpalpable breast carcinomas: long-term evaluation of 1,258 cases.* Oncologist 2010; 15: 1248-1252.
 76. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al.: *Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons.* Breast Cancer Res Treat. 2010; 124: 141-151.
 77. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, et al.: *Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy.* Ann Surg 2005; 241: 319-325.
 78. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.: *Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer.* Cancer Prev Res (Phila). 2010; 3: 696-706.
 79. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, et al.: *Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis.* Cancer 2010; 116: 4000-4.
 80. Wang Z, Wu LC, Chen JQ.: *Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat 2011 Jul 9. [MEDLINE].

81. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al.: *Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS*. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 478-488.
82. Ward ST, Jones BG, Jewkes AJ: *A two-millimetre free margin from invasive tumour minimises residual disease in breast-conserving surgery*. Int J Clin Pract 2010; 64: 1675-1680.
83. Weigelt B, Mackay A, A'hern R, et al.: *Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis*. Lancet Oncol 2010; 11: 339-349.
84. Yi M, Kronowitz SJ, Meric-Bernstam F, et al.: *Local, regional, and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mastectomy compared with conventional mastectomy*. Cancer 2011; 117: 916-924.