

MONOGRAFÍA

MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Eugenia Inés Álvarez Pleta

RESUMEN

De acuerdo con el sistema de clasificación TNM del AJCC se considera carcinoma de mama localmente avanzado (LABC) a todos los procesos malignos de la mama que se clasifican como T3 o T4 con cualquier N, o como N2 o N3 con cualquier T. Desde el año 2002 también se incluye como LABC a las metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales. Abarca los estadios IIb, IIIA, IIIB, IIIC y carcinoma inflamatorio.

El LABC representa el 30-50% de los casos de cáncer de mama y es una forma de presentación común, principalmente en países en vías de desarrollo.

En general el diagnóstico no es difícil, debido a que suele presentarse como tumores de gran tamaño, generalmente visibles y/o palpables.

El manejo del LABC ha evolucionado desde un tratamiento unimodal a un manejo multidisciplinario que incluye el tratamiento quirúrgico, radiante y la quimioterapia, con o sin hormonoterapia.

A pesar de la mejoría en las técnicas de *screening*, el LABC continúa representando un porcentaje elevado al momento del diagnóstico de cáncer de mama.

Si bien el manejo multidisciplinario del LABC ha mejorado los resultados, la tasa de curación a largo plazo continúa siendo menor del 50%.

Palabras clave

Cáncer de mama. Cáncer de mama localmente avanzado. Manejo multidisciplinario. Tratamiento conservador.

SUMMARY

According to the AJCC TNM classification system the LABC includes all the breast malignant tumors that can be classified as T3 or T4 with any N or as N2 or N3 with any T. Since 2002 it is also considered as LABC the metastases in the ipsilateral supraclavicular lymph nodes. Includes stages IIb, IIIA, IIIB, IIIC and inflammatory breast cancer.

The LABC represents 30-50% of the breast cancer and it's a common way of presentation specially in developing countries.

Generally the diagnosis is not difficult since it's usually a large mass that's

visible o palpable.

The management of LABC has evolved from a unimodal treatment to a multidisciplinary management that includes surgery, radiotherapy and chemotherapy with or without hormonotherapy.

Despite improvements in the screening methods the LABC still represents a high percentage of the breast cancers at diagnosis.

Even though the multidisciplinary approach of LABC has improved the results, the cure rate still remains below 50%.

Key words

Breast cancer. Locally advanced breast cancer. Multidisciplinary approach.

DEFINICIÓN

Todos los años a más de un millón de mujeres en el mundo se les diagnostica cáncer de mama y aproximadamente otras 60.000 mueren como consecuencia de su evolución. Es una de las enfermedades malignas más frecuentes en las mujeres del mundo, con mayor incidencia en la región Occidental.¹

El carcinoma de mama localmente avanzado (LABC), representa el 30-60% de los casos de cáncer de mama y es una forma de presentación común, sobre todo en países en vías de desarrollo.²

De acuerdo con el sistema de clasificación TNM del AJCC,³ se considera cáncer de mama localmente avanzado a todos los procesos malignos de la mama que se clasifican como T3 o T4 con cualquier N, o como N2 o N3 con cualquier T. También, según la revisión del año 2002 del TNM realizada por la misma Asociación, se reclassificó a las metástasis en los ganglios supraclaviculares homolaterales como LABC, antes considerado como metástasis a distancia. Esto debido a que estas pacientes pueden quedar libres de enfermedad con tratamiento local/regional más quimioterapia y su sobrevida libre de enfermedad y su sobrevida global son similares a un estadio IIIb y no al estadio IV (Tabla I).⁴⁻⁶

El manejo del LABC ha evolucionado desde un tratamiento unimodal, que consistía en cirugía radical y mutiladora o en dosis muy altas de radioterapia si eran inoperables, al manejo mul-

tidisciplinario al que se le agrega al tratamiento quirúrgico y radiante, la quimioterapia con o sin hormonoterapia.^{1,2}

La introducción de la quimioterapia neoadyuvante tuvo un gran impacto en el manejo, si bien no conlleva una ventaja en la supervivencia, ha permitido un tratamiento quirúrgico conservador en un grupo selecto de pacientes.²

Dentro del LABC se incluyen los estadios IIb, IIIa, IIIb, IIIc y carcinoma inflamatorio; abarcan un gran tumor primario (> 5 cm), con o sin compromiso de la piel y/o la pared torácica, conglomerado ganglionar axilar, enfermedad diseminada a la cadena mamaria interna homolateral o ganglios supraclaviculares, en ausencia de evidencia de metástasis a distancia.³

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el surgimiento de la mamografía como método de detección en cáncer de mama, disminuyó el porcentaje de pacientes con enfermedad localmente avanzada. Entre las mujeres que se controlan en forma regular con mamografía, se diagnostica enfermedad en estadio III en menos del 5%.⁷ Sin embargo, en la actualidad las tasas de diagnóstico en este estadio siguen siendo elevadas, debido a que muchas mujeres no se controlan regularmente. En la población no controlada el LABC representa entre el 30-50% de los cánceres de mama diagnosticados.^{8,9} En países de avanzada en diagnóstico y tratamiento como los Estados Unidos, sólo se

Estadio	Tumor primario (T)	Ganglios linfáticos regionales (N)	Metástasis a distancia (M)
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIb	T4	Cualquier N	M0
IIIc	Cualquier T	N3	

T0 Sin evidencia de tumor primario.
 T1 Tumor menor a 2 cm de diámetro.
 T2 Tumor de 2 a 5 cm de diámetro.
 T3 Tumor mayor a 5 cm de diámetro.
 T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel.
 T4a Extensión a la pared torácica.
 T4b Edema o ulceración de la piel o ganglios satélites en la piel limitados a la misma mama.
 T4c Juntos T4a y T4b.
 T4d Carcinoma inflamatorio.
 N0 Sin metástasis a ganglios regionales.
 N1 Metástasis a ganglios axilares homolaterales móviles.
 N2 Metástasis a ganglios axilares homolaterales fijos.
 N3 Metástasis a ganglios homolaterales de la cadena mamaria interna / metástasis a ganglios homolaterales supraclaviculares.
 M0 Sin metástasis a distancia.

Tabla I. Estadificación TNM.

controla el 50% al 60% de las mujeres aproximadamente.¹⁰

El carcinoma inflamatorio primario es relativamente raro, representando entre el 0,5% al 2,0% de los carcinomas invasores de la mama.¹¹ Sin embargo, a diferencia de otros LABC, su incidencia ha aumentado,^{11,12} y representa una mayor proporción de los casos que se presentan en estadio avanzado. La incidencia de carcinoma inflamatorio es mayor en mujeres negras.¹¹ El embarazo y la lactancia no predisponen al desarrollo de carcinoma inflamatorio.

La distribución por edades de pacientes con enfermedad en estadio III en el momento del diagnóstico es similar a la observada en cáncer de mama en otros estadios: cerca del 1% de las pacientes son menores de 30 años, el 9% tiene de 30 a 39 años, el 22% de 40 a 49 años, el 20% de 50 a 59 años, el 19% de 60 a 69 años, el 18% de 70 a 79 años y el 12% son mayores

de 79 años.¹³

Las estadísticas de la National Cancer Data Base muestran que las pacientes con enfermedad en estadio III tienen una tasa de supervivencia relativa del 68%, 54% y 36% a 3, 5 y 10 años, respectivamente.¹³

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Al igual que el resto de los cánceres de mama, la forma localmente avanzada se puede detectar en un examen físico o mamografía, dado que son tumores de gran tamaño, generalmente visibles y/o palpables. En algunos casos la mama puede estar infiltrada en forma difusa y no haber masa dominante.¹

La palpación cuidadosa de la piel de la mama, linfáticos locales/regionales (axilares, cervicales, supraclaviculares), constituye el paso inicial en la evaluación. La presencia de un tumor

de gran tamaño, fijación a la pared costal, conglomerado axilar fijo o nódulos sobre la piel de la mama, nos llevan a pensar en un LABC.¹

El diagnóstico de carcinoma inflamatorio es entonces principalmente clínico, basado en las características de la presentación, definido como: "...induración inflamatoria difusa de la piel de la mama con bordes erisipeloides, a menudo sin tumor palpable".⁴

Las pacientes con carcinoma inflamatorio típicamente se presentan con dolor progresivo, mama dura y aumentada de tamaño, con aumento de la temperatura local y engrosamiento de la piel tipo "piel de naranja". El color de la piel puede ir desde levemente rosada a colorado intenso. Al momento de la presentación la mayoría de las pacientes tienen compromiso axilar y un tercio tiene metástasis a distancia.^{14,15}

En hallazgos mamográficos se puede encontrar una masa tumoral, grandes áreas de calcificación o áreas de distorsión en el parénquima. En el carcinoma inflamatorio puede observarse un característico engrosamiento de la piel sobre la mama, con o sin masa dominante.¹⁶

La confirmación diagnóstica se puede establecer por aspiración con aguja fina o con mayor certeza con biopsia del tumor. Debiendo establecer la presencia de receptores de estrógeno y progesterona, HER-2/neu, p53, Ki 67 y el grado nuclear.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama invasor, se debe establecer la extensión local de la enfermedad:¹

- La mamografía bilateral determina la presencia de lesiones ocultas en la misma mama y en la contralateral.
- La ecografía es útil en mujeres con mamas densas, para medir el tamaño del tumor y para determinar si están afectados los ganglios axilares infra/supraclaviculares.
- En pacientes en las que no se puede obtener medidas bidimensionales claras mediante mamografía o ecografía, para definir la extensión de la enfermedad local, se utili-

za la RMN.

Luego se debe establecer el compromiso sistémico:

- Examen físico completo, que incluya evaluación neurológica para valorar posible enfermedad metastásica.
- Laboratorio, Rx de tórax y centellograma óseo. En los casos en que se detecten anomalías en la prueba de función hepática se deben realizar estudios por imagen abdominales para determinar la presencia de metástasis hepáticas. Sobre la base del examen físico, la presencia de síntomas, se indican otras pruebas como TC de tórax o cerebro y RM.

FACTORES DE PRONÓSTICO

Afección ganglionar

Es probable que el factor de pronóstico más importante sea la afección de ganglios linfáticos, observándose una diferencia significativa en la tasa de supervivencia a 5 años según se presente o no afección ganglionar (46% vs. 82%). A su vez dentro del grupo con afección ganglionar se observa también una diferencia significativa en la supervivencia a 5 años con relación al número de ganglios comprometidos (metástasis en 1 a 3 ganglios: 73% versus metástasis en 4 ganglios o más: 46%).¹³

Tamaño tumoral

El tamaño del tumor primario tiene valor de pronóstico en pacientes con cáncer de mama, incluso con tumores de más de 5 cm.¹⁷⁻¹⁹

Según los datos de la San Antonio Data Base, la tasa de supervivencia sin enfermedad a 5 años en pacientes con tumores de 5/6 cm de diámetro es del 72%, comparada con un 57% si los tumores son mayores que 6 cm.¹⁹

Además el tamaño del tumor primario predi-

ce la afección de ganglios axilares.

Es probable que el significado de otros factores de pronóstico como la presencia de receptores hormonales, el subtipo histológico, el grado nuclear y las medidas de proliferación de la enfermedad localmente avanzada, sea similar al del cáncer de mama en otros estadios.¹

TRATAMIENTO

La mayoría de la información disponible que guía el tratamiento del LABC deriva de estudios de fase II o de revisiones retrospectivas de experiencias en distintas instituciones, más que de ensayos *randomizados* y controlados, sin embargo hay algunas excepciones.^{20,21}

Si bien la mayoría de los siguientes principios se aplican por igual a pacientes con LABC no inflamatorio o inflamatorio, algunos difieren y serán tratados por separado.

TRATAMIENTO LOCAL

Cirugía

Históricamente, la cirugía fue el tratamiento de elección para las pacientes con cáncer de mama. A fin del siglo XIX, William Halsted describió una técnica quirúrgica que removía toda la mama, todos los ganglios axilares, los músculos de la pared torácica y en algunos casos, parte de la pared torácica. Esta cirugía, la mastectomía radical (MR), se convirtió en el tratamiento estándar en el manejo del cáncer de mama. Sin embargo, los resultados a largo plazo eran pobres con una tasa de supervivencia de entre el 13% y 20% a los 5 años.²²

En 1943, Haagensen y Stout,²³ publicaron los resultados del tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama. De 1.040 mujeres, el 61,5% se trató con mastectomía, de las cuales el 36% estaba libre de enfermedad a los 5 años. Los autores identificaron ocho factores que se

asociaron con recidiva: metástasis a distancia, carcinoma inflamatorio, afección de ganglios supraclaviculares, edema de brazo, ganglios satélites en la piel de la mama, ganglios intercostales o paraesternales, edema extenso de la piel de la mama y carcinoma desarrollado durante el embarazo o lactancia. Concluyeron que la presencia de cualquiera de estos signos hacía que el tumor fuera inoperable. También definieron cinco "signos de gravedad": ulceración de la piel, edema de extensión limitada, fijación del tumor a la pared torácica, ganglios axilares de 2,5 cm de diámetro y ganglios axilares fijos. Cualquier paciente con dos o más signos de gravedad era considerada inoperable.

Luego de esta publicación, pocas pacientes con carcinoma de mama avanzado fueron tratadas con mastectomía. Sin embargo, entre las que se consideraban operables, el tratamiento quirúrgico no aumentó la tasa de supervivencia.

Un trabajo realizado a mediados del siglo XX por Mc Whirter y col., mostró que una cirugía menos mutiladora producía los mismos resultados que la mastectomía radical. El cambio en la realización de MR a una cirugía menos mutiladora sobrevino cuando fue ampliamente reconocido que el fallo en el tratamiento se debía a diseminación sistémica previa a la cirugía.²⁴ Muchos estudios prospectivos y *randomizados* que compararon la MR con mastectomía radical modificada (MRM) confirmaron la evidencia.²⁵⁻²⁸

El fallo del principio de Halsted de la extirpación "en bloque" de la mama y su drenaje linfático, la identificación de cánceres pequeños debido al uso de mamografía, y el éxito de dosis moderadas de radioterapia en eliminar focos subclínicos de carcinoma, llevó al desarrollo de la MRM. La MRM consiste en la remoción de la mama con los ganglios axilares del primer nivel, convirtiéndose en el tratamiento estándar (NIH Consensus Conference).²⁹

Radioterapia

Luego de los criterios de inoperable de Haagenzen y Stout, se sugirió que la radioterapia podía ser utilizada sola en el tratamiento radical del cáncer de mama.²³

Zucali y col.,³⁰ informaron una serie retrospectiva de 454 enfermas con cáncer de mama no metastásico T3 o T4, tratadas con radioterapia primaria, 133 de las cuales se trataron además con mastectomía. La supervivencia promedio fue de 2,5 años y hubo recidivas en el 45% de las pacientes dentro de los 18 meses. Los autores concluyeron que la radioterapia sola era inadecuada en mujeres con enfermedad localmente avanzada.

En pacientes tratadas con radioterapia primaria, se necesita una dosis elevada de radiación para optimizar el control local. En varios estudios se observa una mayor tasa de control local en pacientes que recibieron una dosis total mayor de 6.000 cGy. Sin embargo, estas dosis se asociaron con un alto nivel de complicaciones como fibrosis de la pared torácica, plexopatía braquial, linfedema, ulceración de la piel y necrosis de las costillas.

Radioterapia posoperatoria

Con el tratamiento combinado (cirugía y radioterapia) se logran tasas de control local del 70% al 86% en casos de enfermedad localmente avanzada.²

Kaae y Johnson, demostraron la eficacia de la RT en el control de la enfermedad subclínica.²³ Las experiencias iniciales con cirugía seguida de RT posoperatoria mostraron una importante mejora en el control local; pero también mostraron una alta morbilidad cardíaca debida al gran volumen de corazón y pulmón que es irradiado para llegar a la cadena mamaria interna.^{31,32}

Los dos estudios más grandes que mostraron una ventaja inequívoca con RT en estadios II

y III fueron realizados por el Danish Breast Cancer Group (DBCG) tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. En el DBCG 82b, 1.708 mujeres premenopáusicas luego de la MRM se *randomizaron* para recibir 9 ciclos de QT (CMF) u 8 ciclos de QT más RT. La tasa de recurrencia local/regional a los 10 años fue del 32% vs. 9% ($p < 0,01$) y la tasa de supervivencia fue del 45% vs. 54% ($p < 0,01$), respectivamente. En el DBCG 82c 1.375 mujeres posmenopáusicas luego de la MRM fueron *randomizadas* para recibir tamoxifeno solo o tamoxifeno más radioterapia. La tasa de recurrencia a los 10 años fue del 35% vs. 8% y la tasa de supervivencia fue del 36% vs. 45% ($p < 0,05$), respectivamente.³³

Debido a la disponibilidad de evidencia nivel I, la radioterapia posoperatoria se convirtió en el manejo estándar del cáncer de mama en estadio III, con mejora en el control local/regional y en la supervivencia. La radioterapia sobre la pared torácica y en la fosa supraclavicular en dosis equivalente a 50 Gy también forma parte del tratamiento estándar, aun después de una adecuada cirugía.²

Si no se alcanzó una respuesta clínica completa y hay ganglios clínicamente positivos, la radioterapia debería extenderse a la región axilar.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Después de lograr un control local razonable con la combinación de cirugía y radioterapia, la sobrevida del LABC permanecía poco alentadora por las metástasis a distancia que aparecían en la mayoría de las pacientes dentro de los 24 meses.¹

Por lo tanto, dirigirse al componente sistémico de la enfermedad era un objetivo importante, con el fin de mejorar la sobrevida global en estas mujeres.

En las últimas tres a cuatro décadas, la quimioterapia adyuvante y la quimioterapia neoadyuvante se establecieron firmemente en el manejo del LABC.

El uso de la quimioterapia neoadyuvante (NACT) en LABC se basa en el hecho de que estas pacientes se presentan con frecuencia con micrometástasis y por lo tanto, tiene sentido iniciar el tratamiento sistémico lo más rápido posible. Sin embargo, existe cierto debate con respecto a la aplicación de esta estrategia, presentando tanto ventajas como desventajas teóricas:^{34,35}

Ventajas

- Permite el inicio rápido del tratamiento sistémico.
- Permite la llegada de la quimioterapia a través de un sistema vascular intacto.
- Permite la evaluación in vivo de la respuesta tumoral, lo que permite una rápida detección de resistencia a la quimioterapia, discontinuando la misma y evitando toxicidad innecesaria y cambiar a un régimen potencialmente más efectivo.⁴²
- Permite bajar la estadificación del tumor primario y de las metástasis ganglionares para inclusive facilitar un tratamiento local/regional menos radical, permitiendo en casos seleccionados cirugías conservadoras.

Desventajas

- Puede demorar el tratamiento local de aquellas pacientes que no respondan a la quimioterapia, con riesgo de desarrollo de resistencia.
- La quimioterapia debe actuar sobre una masa tumoral de mayor tamaño.
- Causar una inadecuada estadificación patológica.
- Posible aumento en el riesgo de complicaciones por la cirugía o radioterapia.

Los pacientes con enfermedad localmente avanzada requieren un enfoque de tratamiento combinado que involucre tratamiento local con

quimioterapia, cirugía y/o radioterapia, tratamiento sistémico con quimioterapia y a veces terapia hormonal.

Se realizaron varios estudios con el objetivo de determinar si el agregado de la quimioterapia a las terapias locales ofrece algún beneficio de supervivencia en la enfermedad localmente avanzada.³⁶⁻³⁸

Grohn y col.,³⁷ publicaron los resultados de un estudio con 120 pacientes con cáncer de mama operable en estadio III que recibieron en forma aleatoria RT posoperatoria sola, QT posoperatoria sola o RT y QT posoperatoria (Tabla II).

Los autores concluyeron que en el cáncer de mama localmente avanzado operable, el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia ofreció el mayor beneficio.

Existen otros estudios aleatorios en los que se evaluó el papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama estadio III, en los que sólo se demostró una tendencia a mayor supervivencia, pero no estadísticamente significativa.

Si bien es difícil demostrar el beneficio en la supervivencia en estos estudios, pues las cohortes son pequeñas, el valor de la quimioterapia sistémica en el cáncer de mama se ha establecido claramente en numerosos estudios, que no se limitaron sólo a pacientes con enfermedad localmente avanzada.

El metaanálisis realizado por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group confirmó que la poliquimioterapia produjo una disminución muy significativa en la mortalidad por cáncer de mama. Este efecto beneficioso fue independiente del tamaño del tumor y de la situación de los ganglios linfáticos.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE VERSUS NEOADYUVANTE

En la década del setenta se introdujo la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes con enfermedad

	Tasa de recidiva	Tasa de supervivencia
Radioterapia POP	57%	57%
Quimioterapia POP	68%	72%
Radioterapia y quimioterapia POP	13%	90%
p	<0,001	<0,01

Tabla II. Resultados de un estudio publicado por Grohn y col. con 120 pacientes con cáncer de mama operable en estadio III que recibieron en forma aleatoria RT posoperatoria sola, QT posoperatoria sola o RT y QT posoperatoria.

localmente avanzada.

Múltiples estudios *randomizados* han probado la seguridad de la NACT en el LABC.³⁹⁻⁴¹ La mayoría de estos estudios mostraron una respuesta de entre el 60% y el 80% sin detrimento de la supervivencia, comparada con la quimioterapia adyuvante.

En muchos ensayos aleatorios se incluyeron pacientes con enfermedad localmente avanzada y se comparó quimioterapia neoadyuvante con quimioterapia adyuvante.

El estudio más grande de quimioterapia neoadyuvante informado hasta el presente es el del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-18), en el que se incluyeron 1.523 mujeres con cáncer de mama operable en estadio T1-T3, N0-N1.⁴⁰ Las pacientes recibieron cuatro ciclos de doxorubicina más ciclofosfamida antes de la cirugía o cuatro ciclos de mismo régimen como terapia adyuvante. Se observó una respuesta clínica completa en el 35% de los casos, parcial en el 44% y enfermedad estable en el 17%, en el primer grupo. El tamaño inicial del tumor fue predicción de la respuesta a la quimioterapia, sólo el 17% de las mujeres con un tumor primario mayor que 5 cm tuvo una respuesta clínica completa ($p < 0,001$). En este estudio la comparación entre los grupos tratados con terapia adyuvante y neoadyuvante no reveló diferencias en las tasas de supervivencia sin enfermedad a los 5 años, supervivencia sin enfermedad a distancia o supervivencia global. Sin embargo, la frecuencia de tratamiento quirúrgico conservador fue más frecuente en el grupo de NACT (67% para NACT *versus* 60% para QT

adyuvante; $p = 0,002$).

Por lo tanto la NACT es considerada igual de efectiva que la quimioterapia adyuvante y permite mayor cantidad de cirugías conservadoras.

Datos similares informó el EORTC Breast Cancer Cooperative Group en otro gran estudio aleatorio de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable.⁴² De este estudio también se concluyó que la quimioterapia neoadyuvante puede disminuir en grado significativo la estadificación de tumores primarios en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

En estos estudios se demostró que los resultados de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante son equivalentes en cuanto a eficacia, permitiendo la NACT mayor cantidad de cirugías conservadoras sin asociarse a desventajas.

RESPUESTA CLÍNICA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La medida clínica de la masa tumoral es frecuentemente usada para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Existen criterios universalmente aceptados para evaluar la misma.

Los criterios de la World Health Organization/International Union Against Cancer (WHO/UICC) que han sido usados durante 20 años, definen una respuesta clínica completa (RCC) como la desaparición de toda enfermedad detectable clínicamente en la mama y en los ganglios linfáticos.⁴³ Una respuesta parcial (RCP)

requiere una reducción de más del 50% en la suma de las dos dimensiones perpendiculares más grandes de masas tumorales detectables. Enfermedad progresiva incluye un aumento de más del 25% en la suma de las dos dimensiones perpendiculares más largas, o la aparición de nuevas lesiones.

Más recientemente se adoptaron los criterios de la Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) en la evaluación de la respuesta a tratamientos sistémicos.^{44,45} La definición de RCC es igual a la de la WHO/UICC, la definición de RCP es disminución de más del 30% en la dimensión más larga de cada masa tumoral medible.

Debido a posibles variaciones en la evaluación por distintos examinadores, la respuesta a la quimioterapia debería ser evaluada siempre por la misma persona.⁴⁶

La mamografía y ecografía tienen utilidad limitada en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia,⁴⁷⁻⁴⁹ y algunas series sugieren el uso de RMN, TAC helicoidal y PET scan.⁵⁰⁻⁵² Sin embargo, ninguno de estos métodos de imagen es lo suficientemente exacto como para reemplazar a la biopsia para evaluar una respuesta patológica completa.

Sólo la mitad a dos tercios de las RCC serán confirmadas como respuestas patológicas completas, mientras que el 5% de las RCP serán respuestas patológicas completas, generalmente siendo esto atribuido a reacciones del tejido peritumoral. La respuesta patológica completa en mujeres con LABC operable o no, tratadas con quimioterapia neoadyuvante va desde 3,5% a 30,0%.^{5,40,53-60}

La quimioterapia neoadyuvante puede convertir ganglios clínicamente positivos en patológicamente negativos (pN0) en el 23% al 38% de las pacientes con LABC.^{61,62} La respuesta axilar a la quimioterapia podría ser una mejor predicción de sobrevida libre de enfermedad y de sobrevida global, que la respuesta del tumor primario.⁶² Las pacientes con ganglios linfáticos ne-

Patológicamente negativos	75
0-4 GL positivos	40-50
0-5 GL positivos	30
>10 GL positivos	20

Tabla III. Pronóstico del LABC basado en la respuesta patológica y el estado ganglionar. Número de ganglios linfáticos positivos luego de NACT, sobrevida a 5 años, porcentaje.⁶³

gativos luego de la quimioterapia, tienen mejor pronóstico que aquellas con ganglios positivos, y el riesgo de recurrencia y de muerte, aumenta en forma proporcional al número de ganglios positivos (Tabla III).

No se sabe si las pacientes con ganglios linfáticos negativos luego de la NACT o con pocos ganglios comprometidos, deberían recibir menos tratamiento local o sistémico del que hubieran recibido de otra manera.

ELECCIÓN DEL RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA

La mayoría de las guías de tratamiento recomiendan iniciar la quimioterapia con un régimen que contenga antraciclinas.^{64,65} Similar al tratamiento estándar de quimioterapia adyuvante, muchos ensayos de EE.UU. utilizan doxorrubicina y ciclofosfamida (AC), en general con fluorouracilo (FAC).^{54,66-67} En Europa y Canadá, se utiliza la epirrubicina como sustituto de la doxorrubicina (FEC), habiéndose obtenido resultados equivalentes.^{68,69}

Otros regímenes efectivos basados en antraciclinas incluyen doxorrubicina seguida de CMF.⁷⁰ Las dosis y esquemas recomendados son los mismos que se utilizan en la quimioterapia adyuvante.

Los taxanos añaden eficacia al tratamiento de quimioterapia y son generalmente usados en pacientes con ganglios linfáticos comprometidos.

Las dos formas más frecuentes de incorporar taxanos al tratamiento de quimioterapia son:

- Régimen *cross-over*: cuatro ciclos de un solo agente (paclitaxel o docetaxel) seguido o

precedido de cuatro ciclos de un régimen basado en antraciclinas.^{59,71,72}

- Como componente de un régimen basado en antraciclinas; por ejemplo, en reemplazo de otra droga: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC en vez de FAC).⁷³⁻⁷⁵

La eficacia de agregar taxanos al régimen de neoadyuvancia se demostró en los informes preliminares del ensayo TAX 301 (Aberdeen), en el que a 162 mujeres con LABC se les administró cuatro ciclos de AC con vincristina y prednisona (CAVP); a las que respondieron se les asignó o cuatro ciclos más de CAVP o cuatro ciclos de docetaxel.²¹

La respuesta patológica completa en las mujeres que recibieron docetaxel fue el doble (34% vs. 16%) que en las pacientes que recibieron ocho ciclos de CAVP. El 55% de las pacientes que no tuvieron respuesta a los ciclos iniciales de CAVP alcanzaron una RCC luego del docetaxel.

El más reciente seguimiento de este ensayo sugiere un beneficio significativo en la supervivencia global de aquellas pacientes que recibieron docetaxel en comparación con las que recibieron CAVP solo (97% vs. 78%, respectivamente).

Sin embargo, el beneficio en la supervivencia por el agregado de docetaxel a la NACT con AC no pudo ser demostrado en el ensayo NSABP B-27, en el cual si bien se comprobó una respuesta patológica completa en el doble de los casos de las pacientes que recibieron docetaxel preoperatorio, no hubo un beneficio en la supervivencia global en el agregado de taxanos tanto pre como posoperatorios. En el análisis de subgrupo hubo un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad en aquellas pacientes que recibieron docetaxel preoperatorio. Los autores postularon que el uso concurrente de tamoxifeno pudo haber limitado el impacto del agregado de docetaxel.⁷⁶

Como conclusión, el agregado de taxanos es ampliamente visto como beneficioso en el trata-

miento del LABC, pero persisten algunos interrogantes:

- No se sabe si el uso secuencial o simultáneo de antraciclinas y taxanos es más efectivo. En un estudio se sugirió que el uso secuencial tenía el doble de respuesta patológica completa.⁷⁷ Por lo tanto, cuando se añaden taxanos a la terapia de inducción, la administración secuencial de antraciclinas y taxanos se prefiere.
- El esquema óptimo para la administración de taxanos (semanal versus trisemanal); la eficacia del docetaxel se piensa que es menos dependiente del esquema.⁷⁸ Existe un reporte preliminar del ensayo SWOG 0012 que sugiere un beneficio en la administración semanal de las antraciclinas cuando se combinan con paclitaxel secuencial y semanal.⁷⁹
- Tampoco está claro si el estado ganglionar axilar debería ser usado como criterio para incluir taxanos en el tratamiento.

La respuesta a estos interrogantes requerirá ensayos *randomizados* y controlados.

NÚMEROS DE CICLOS DE NACT

La duración óptima de la quimioterapia de inducción no ha sido establecida definitivamente. Algunas pacientes alcanzan una reducción máxima del tamaño tumoral luego de uno o dos ciclos, mientras que otras requieren hasta 8 meses de tratamiento.

Hasta la aparición de los taxanos, en general se administraba un régimen basado en antraciclinas por un mínimo de 3 a 4 ciclos, con ciclos adicionales del mismo régimen hasta alcanzar un *plateau* de respuesta clínica máxima. En general, se continuaba la quimioterapia por 2 ciclos más luego de la respuesta clínica máxima y allí se recomendaba el tratamiento local.^{40,41}

La información emergente sugiere que tanto pacientes respondedoras como no respondedo-

ras, se beneficiarían con un régimen de 4 ciclos de antraciclinas con el agregado de taxanos.

La duración óptima de un régimen de quimioterapia concurrente de taxanos y antraciclinas es de hasta 6 ciclos, lo cual se evaluó en el ensayo GeparTrio, en el que se concluyó que la administración de más de 6 ciclos de TAC, agrega poco o ningún beneficio en cuanto a respuesta patológica completa y agrega toxicidad. El impacto del número de ciclos de TAC en la sobrevida es desconocido.⁷³

Recomendaciones

En el consenso del 2003 sobre quimioterapia neoadyuvante surgieron las siguientes recomendaciones:⁸⁰

- Cuatro ciclos de régimen basado en antraciclinas o un taxano seguido de reevaluación de la respuesta.
- Si hubo respuesta completa o casi completa, el tratamiento local definitivo es apropiado.
- Si hubo poca respuesta, se puede considerar 4 ciclos más de quimioterapia (taxanos si se usaron antraciclinas y viceversa).
- Se recomiendan 8 ciclos de quimioterapia en total, todos pueden ser administrados en forma preoperatoria o pueden dividirse antes y después de la cirugía.
- En ausencia de progresión, por lo menos 2 y preferentemente 4 ciclos de quimioterapia deberían ser administrados antes de considerar a una paciente no respondedora.

TERAPIA HORMONAL NEOADYUVANTE

Es una opción aceptable en pacientes seleccionadas con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, aunque la posibilidad de lograr una respuesta patológica completa parece ser menor que con quimioterapia neoadyuvante.⁸¹ La correlación entre respuesta a la terapia

hormonal neoadyuvante y sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global no ha sido establecida en estudios prospectivos.

Tamoxifeno

El tamoxifeno neoadyuvante disminuye el volumen tumoral en aproximadamente la mitad de las pacientes con LABC.^{81,82} La frecuencia de respuesta patológica completa luego de tamoxifeno parece ser baja, 1-8%.^{78,81}

Como las respuestas ocurren gradualmente, se requieren entre 3 a 6 meses de tratamiento (en ausencia de progresión) antes de concluir si una paciente es no respondedora.^{78,80}

Inhibidores de la aromatasas

Están siendo cada vez más utilizados. La eficacia en la terapia de inducción con IA se demostró en un estudio *randomizado* de fase II, en el que se observó una tasa de respuesta patológica completa de 3% *versus* 6% para terapia hormonal y quimioterapia, respectivamente, y progresión de la enfermedad del 9% en cada grupo; lo cual no fue estadísticamente significativo. Con un seguimiento de < 36 meses, las tasas de recurrencia local fueron similares en ambos grupos, pero la sobrevida no fue reportada.⁸³

Aunque la información es limitada, mujeres con tumores que sobreexpresan el HER-2 podrían beneficiarse preferentemente con IA comparado con el uso de tamoxifeno.^{84,85}

La terapia hormonal neoadyuvante es un enfoque adecuado en mujeres con LABC, pero debería ser preferentemente reservado para mujeres de edad avanzada que se nieguen a aceptar la toxicidad de la quimioterapia, aquellas con un pobre *performance status* o las que tengan un riesgo quirúrgico alto.⁷⁸

Algunas pacientes podrían beneficiarse con el uso combinado de quimioterapia y hormonoterapia neoadyuvante.

Si se utiliza hormonoterapia neoadyuvante, la respuesta debe ser evaluada luego de 3 meses de tratamiento, excepto que haya clara progresión. Si el tumor responde o está estable, el tratamiento debería continuarse hasta completar los 6 meses. Aunque no hay información disponible, aquellas pacientes que responden a la hormonoterapia neoadyuvante, deberían continuar el tratamiento luego de la cirugía. Si la paciente es no respondedora al tratamiento con tamoxifeno, debería recibir IA y viceversa.⁷⁸

TERAPIA HORMONAL ADYUVANTE

Bartelink y col. realizaron el estudio *randomizado* más grande en pacientes con LABC con terapia hormonal adyuvante. Ocho años después se hizo un reanálisis⁸⁶ y se comprobó que tanto la hormonoterapia como la quimioterapia redujeron el riesgo de fallo local/regional desde aproximadamente un 67% a un 40%. La hormonoterapia mejoró significativamente la supervivencia con un 25% de reducción en el *death hazard ratio*.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Una ventaja de la quimioterapia neoadyuvante es la capacidad de monitorizar la respuesta y modificar los regímenes de tratamiento en pacientes que no responden y así evitar una toxicidad innecesaria.

Las tasas de respuesta clínica completa varían entre 1% y 49%,^{87,88} en la mayoría de los ensayos éstas van del 10% al 30%. Las respuestas parciales son más frecuentes, entre 37% y 71%.^{89,90} La progresión de la enfermedad durante la quimioterapia es rara, y en la mayoría de los estudios se observa crecimiento del tumor en el 0% y 5% de las pacientes.

Los amplios rangos en las tasas de respuestas es probable que se deban a grupos muy pequeños, a variabilidad en los distintos regímenes

terapéuticos y a diferencias en las metodologías utilizadas para evaluar la respuesta.

La evaluación clínica de la respuesta a la quimioterapia puede ser imprecisa y está sujeta a variabilidad entre los distintos observadores. Por ello se ha estudiado el papel de los estudios por imágenes como la ecografía y la mamografía.

Existen opiniones encontradas al respecto, algunos autores defienden la mamografía, mientras que otros defienden a la ecografía. Lo más probable es que la combinación de examen clínico con los métodos de diagnóstico por imagen permita obtener la mayor información posible.

Incluso con las mejores técnicas diagnósticas disponibles, en algunas pacientes con respuesta clínica completa se encontrará evidencia patológica de enfermedad residual. En promedio, sólo dos tercios de las pacientes con respuesta clínica completa presentarán respuesta patológica completa. Por el contrario, en algunas enfermas sin evidencia de enfermedad histopatológica residual, el examen físico, las imágenes o ambos, revelaron evidencias de enfermedad residual.

La evaluación de la axila tampoco es fiable. En un estudio de Kuerer y col.,⁹¹ de 55 pacientes sin metástasis axilares según el examen físico y la ecografía, se encontraron metástasis en el estudio histopatológico en 29 casos (53%).

A pesar de las dificultades en la evaluación de la respuesta del tumor, aquellas pacientes con respuesta clínica o patológica a la quimioterapia tienen mejores resultados. Feldman y col.⁹² publicaron un informe que asociaba la respuesta del tumor a la quimioterapia de inducción con mayor supervivencia. Encontraron que de 90 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o de cáncer de mama inflamatorio tratadas con quimioterapia neoadyuvante, el 17%¹⁵ lograron una respuesta patológica completa. Estas mujeres tuvieron mayor supervivencia libre de enfermedad y mayor supervivencia global a 5 años que aquellas con menor grado de respuesta ($p < 0,01$).

En otros estudios se confirmó que la respuesta completa a la quimioterapia implica mejor pronóstico.⁹³⁻⁹⁵

En otros estudios se analizaron los factores que podrían predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Abu-Farsakh y col.⁹⁶ encontraron que los tumores más pequeños y menos diferenciados, tuvieron mejor respuesta a la quimioterapia de inducción. Resnick y col.⁹⁷ encontraron una mayor respuesta en tumores con receptores c-erbB-2 positivos.

Kuerer y col.⁹⁸ observaron que en las pacientes con respuesta patológica completa, los tumores eran en general más pequeños, sin receptores de estrógeno y anaplásicos.

TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA MAMA LUEGO DE NACT

Uno de los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado, es la posibilidad de disminuir la estadificación del tumor lo suficiente como para permitir un tratamiento conservador.

En una revisión del M. D. Anderson para determinar si la quimioterapia preoperatoria podría disminuir la estadificación del tumor lo suficiente como para permitir un tratamiento conservador de la mama, los autores Singletary, Mc Neese y Hortobagyi.⁹⁹ sugirieron que la cirugía conservadora de la mama podía ser una opción razonable en pacientes seleccionadas (resolución completa del edema cutáneo, diámetro del tumor residual menor que 5 cm y ausencia de enfermedad multicéntrica o de invasión linfática extensa).

Otros autores confirmaron que con una selección cuidadosa de las pacientes, el tratamiento conservador luego de la quimioterapia de inducción es tan eficaz como la mastectomía en el 34% al 81% de las mujeres con enfermedad localmente avanzada.

En dos grandes estudios aleatorios se confirmó que la quimioterapia neoadyuvante podría

producir una disminución de la estadificación suficiente como para permitir un tratamiento conservador en un mayor número de casos. En el estudio NSABP B-18, se observó que en las mujeres tratadas con 4 ciclos de AC (doxorubicina y ciclofosfamida) neoadyuvante, la tasa de tratamiento conservador fue mayor que en las tratadas con AC adyuvante (67% contra 60%; $p=0,002$).¹⁰⁰ Sin embargo, de 69 mujeres a las que se les recomendó inicialmente mastectomía pero que disminuyeron la estadificación del tumor y se les realizó tratamiento conservador luego del tratamiento con AC, el 14,5% presentó recidiva en la mama homolateral, en comparación con sólo el 6,9% de las mujeres que eran candidatas a tratamiento conservador desde el inicio ($p=0,04$).

Los resultados del estudio EORTC 10902 fueron similares; el 23% de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, que al principio eran candidatas a mastectomía, pudieron ser tratadas con cirugía conservadora.

Si se considera una cirugía conservadora, se debe prestar especial atención a la localización tumoral antes de empezar la quimioterapia neoadyuvante, para que se pueda identificar el sitio del tumor en caso de que haya una respuesta clínica completa. Esto se puede realizar mediante la colocación de un clip metálico en el centro del tumor.

ESTADIFICACIÓN AXILAR

La mayoría de las pacientes con LABC tienen ganglios clínicamente palpables y en algunos casos esto puede estar avanzado. Para la minoría que no tiene ganglios clínicamente palpables, se considera la evaluación de los ganglios antes de iniciar el tratamiento, sobre todo si esta información va a modificar la elección del régimen de inducción o el tratamiento local/regional.

Las guías de ASCO no recomiendan el uso de la biopsia del ganglio centinela en pacientes

con tumores de más de 5 cm, T4 o carcinoma inflamatorio.¹⁰¹ Sin embargo, la biopsia de ganglio centinela podría ser una opción razonable en tumores T3 con ganglios clínicamente negativos.

Tampoco existe consenso respecto de realizar la biopsia de ganglio centinela antes o después del tratamiento sistémico.^{101,102} Una recomendación es la realización de la misma previo al tratamiento sistémico, por el impacto que podría tener en la decisión de realizar radioterapia posoperatoria y porque luego del tratamiento sistémico disminuye la detección de ganglios comprometidos.¹⁰² Si el ganglio centinela es negativo, no se realizaría vaciamiento axilar al momento de la cirugía y podría hacerse radioterapia. Si es positivo, se realiza el vaciamiento axilar y se irradia la región axilar y supraclavicular si los ganglios continúan siendo positivos.

Otros consideran que la información pronóstica obtenida de la estadificación axilar luego del tratamiento de quimioterapia tiene igual o más valor que la obtenida antes del mismo, debido a que permite evaluar la respuesta. Sin embargo, no se sabe si aquellas pacientes sin o con poca patología residual en la axila deberían recibir menos tratamiento local o sistémico del que hubieran recibido. Las guías de ASCO sugieren que si la información obtenida del estudio de los ganglios axilares es valiosa para planificar el tratamiento local/regional en una determinada paciente, la biopsia del ganglio centinela se haga antes del tratamiento sistémico.¹⁰¹

ROL DEL TRASTUZUMAB

Aproximadamente el 18% al 20% de los cánceres de mama en humanos tienen sobreexpresado el gen HER-2 que codifica un receptor de un factor de crecimiento localizado en la superficie celular.

El trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal que se une a un epítipo de la proteína HER-2 y representa un nuevo enfoque

en el tratamiento del cáncer de mama, que utiliza mecanismos no explotados por la quimioterapia tradicional.

Se pueden administrar múltiples dosis en forma segura tanto solo como en combinación con otros agentes de quimioterapia. La mayoría de los datos disponibles son de pacientes tratadas por enfermedad metastásica, pero existe nueva información que demuestra beneficio en la sobrevida con el agregado de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante, en mujeres de alto riesgo como las que sobreexpresan el gen HER-2.¹⁰³

Reportes preliminares de quimioterapia de inducción más trastuzumab en mujeres con LABC que sobreexpresan el HER-2/neu son alentadores.¹⁰⁴ Aunque el seguimiento es corto, en vista del demostrado beneficio de agregar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante en la enfermedad en estadios tempranos, también se recomienda el uso de trastuzumab adyuvante en pacientes con LABC HER-2 positivo.

Sobrevida

Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tienen alto riesgo de recidiva y muerte por enfermedad metastásica.

Los índices de sobrevida promedio informados en mujeres con cáncer de mama estadio III varían entre 28 y 66 meses.^{18,87,90,93} A los 3 años, el 13% al 77% de las pacientes están vivas, y el 20% al 56% sobrevive a los 5 años.^{18,87,90,93}

En un informe de Buzdar y col.,¹⁰⁵ sobre la experiencia en el M. D. Anderson en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado, tratadas con quimioterapia neoadyuvante, tratamiento local con cirugía, radioterapia o ambos, se observó que en mujeres con cáncer de mama estadio IIIA, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue del 55% y la tasa de supervivencia global a los 10 años fue del 62%. Las pacientes con enfermedad en estadio IIIB tuvieron una tasa de supervivencia libre de en-

fermedad a los 10 años del 30% y de supervivencia global a los 10 años del 31%.

CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO

El cáncer de mama inflamatorio es un subtipo clínico diferenciado del cáncer de mama localmente avanzado, que se asocia históricamente con una mortalidad del 100%. Es una enfermedad de progresión rápida que se caracteriza por la presencia de eritema y edema de la piel (piel de naranja). Se cree que esta presentación se debe a la invasión de los linfáticos de la dermis y la obstrucción linfática por embolia del tumor.¹

Epidemiología

Representa cerca del 1% al 5% de los casos diagnosticados de cáncer de mama.^{106,107}

Se publicaron dos estudios basados en la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del NCI.^{106,107} En este ensayo se evaluaron los registros de 51.030 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y los autores encontraron que 269 pacientes (5%) presentaban invasión tumoral de los linfáticos de la dermis. En este grupo la edad de comienzo fue más temprana (edad promedio de diagnóstico 57 años, comparada con 62 años para los cánceres de mama en general) y la supervivencia fue menor. Más del 20% de éstas presentaban enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. También se encontró un mayor porcentaje de pacientes de origen afroamericano con cáncer de mama inflamatorio que en las de raza blanca.

Rara vez se presenta en el varón, con una incidencia que va del 0,3% al 2,0%.

Estadificación

El cáncer de mama se estadifica de acuerdo con el AJCC, auspiciado por la American Can-

cer Society y American College of Surgeons. Según este sistema el cáncer de mama inflamatorio se clasifica como T4d (Tabla I).³

El AJCC lo describe como una "afección clínico-patológica" que se caracteriza por una inflamación difusa de la piel de la mama con bordes erisipelares, a menudo sin tumor palpable.

Características clínicas

Los síntomas típicos de presentación son calor, eritema, edema y surcos cutáneos de aparición brusca. La mama puede aumentar su tamaño al doble y presentarse hipersensible. Los ganglios axilares con frecuencia están afectados desde el inicio de la enfermedad. No es frecuente la presencia de fiebre y leucocitosis. Si bien puede haber un tumor dominante, a menudo no se encuentra una masa palpable.

El diagnóstico diferencial de estos síntomas comprende mastitis, absceso, inflamación crónica por otras etiologías infecciosas, dermatitis por irradiación, linfoma, etc.

Algunos autores, como Taylor y Meltzer,¹⁰⁸ sugieren clasificar al cáncer de mama inflamatorio en dos variantes clínicas, primario o secundario, según si el tumor se presentó junto con los signos inflamatorios o si estos aparecieron tiempo después que el tumor primario.

El primario correspondería al tipo "clásico" y el secundario podría corresponder a un cáncer de mama localmente avanzado no tratado.

Diagnóstico

El diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio se confirma mediante biopsia, pero la denominación de carcinoma de mama inflamatorio se basa en las características clínicas. Se realiza mamografía de rutina, pero en muchos casos no se observa tumor. Sin embargo, pueden presentarse otras anomalías mamográficas como engrosamiento de la piel, engrosamiento trabe-

cular, adenopatía axilar, distorsión de la arquitectura o asimetría focal.¹

Anatomía patológica

El carcinoma de mama inflamatorio no se asocia con ningún subtipo histológico en particular, pero el tumor es más frecuentemente de tipo ductal.

El signo patológico característico es la invasión de los linfáticos de la dermis, si bien no está presente en el 100% de los casos. El bloqueo posterior del drenaje linfático produce los signos característicos.^{1,108}

Factores de pronóstico

Como en todos los cánceres de mama el factor de pronóstico más importante sigue siendo la afección de los ganglios linfáticos. En el cáncer de mama inflamatorio, la tasa de afección de ganglios linfáticos es mayor, lo que refleja la agresividad de la enfermedad.^{108,109}

Otro factor de pronóstico importante es el tamaño del tumor, los tumores más grandes tienen peor pronóstico.

En varios estudios se identificó que el grado de eritema es una variable de pronóstico, y que las pacientes con eritema difuso de la mama tienen menor supervivencia global. El eritema difuso puede reflejar una infiltración difusa de la mama por el tumor y puede ser análogo a un tumor de mayor tamaño.

La falta de tumor mamario aislado puede ser también un factor de mal pronóstico. En el estudio de Fields y col.,¹¹⁰ las pacientes sin tumor primario aislado tuvieron menos supervivencia global; sin embargo, otros investigadores informaron lo contrario.

En mujeres con este tipo de cáncer es mayor la probabilidad de tumores sin receptores hormonales. Los porcentajes de pacientes con tumores con receptores de estrógeno positivos varían entre el 23% y el 47%, el porcentaje con

receptores de progesterona positivos es de entre el 16% y el 33%.^{111,112}

Se estudiaron otros marcadores moleculares como el protooncogén c-erbB-2 y el gen p53 para determinar su valor de pronóstico.

En un estudio realizado por Prost y col.,¹¹³ no se encontraron diferencias en las tasas de supervivencia a 5 años, según sobreexpresaran el gen o no. Sin embargo, el escaso número de pacientes incluidas en el estudio limita el poder estadístico.

Las alteraciones en el gen p53 constituyen la anormalidad genética única más frecuente en el cáncer de mama. Riou y col.,¹¹⁴ encontraron que el riesgo de muerte en pacientes con mutaciones en el gen p53 fue 8,6 veces mayor que en las no presentaban mutaciones.

Tratamiento

CIRUGÍA

Históricamente, las pacientes con cáncer de mama inflamatorio tratadas sólo con cirugía tenían muy malos resultados y se lo clasificó como inoperables. Se debían buscar otras modalidades de tratamiento.¹

RADIOTERAPIA

Los resultados de la cirugía sola fueron muy desalentadores, por lo que se comenzó a estudiar el uso de radioterapia como alternativa de tratamiento. Sin embargo varios estudios mostraron que la radioterapia como tratamiento único puede ofrecer alguna ventaja paliativa, pero no modifica la historia natural de esta agresiva enfermedad.¹

RADIOTERAPIA Y CIRUGÍA

La tasa de supervivencia promedio informada varía entre menos de 12 y 42 meses, con pocas sobrevivientes a los 5 años. Varios estudios

mostraron que si bien la incidencia de fracaso local fue mucho menor en las tratadas con irradiación y cirugía (19% vs. 70% en las que recibieron irradiación sola), las tasas de supervivencia global a 5 años no son mejores que en las pacientes tratadas con una de estas modalidades en forma separada; en ambas situaciones son muy pocos los casos de supervivencia a los 5 años.¹

TRATAMIENTO COMBINADO

El surgimiento de los regímenes quimioterápicos en la década del setenta produjo un cambio notable en el pronóstico de esta enfermedad. El agregado de quimioterapia al tratamiento local (cirugía, rayos o ambas) produjo tasas de supervivencia del 50% a los 2 años y del 31% a los 5 años.¹¹⁵ En la mayoría de los estudios se utiliza una combinación de las tres modalidades (quimioterapia, cirugía y radioterapia) con distintos esquemas de quimioterapia. Con esta estrategia se logró un tiempo de supervivencia promedio de 25 a 70 meses y un índice de supervivencia global a 5 años del 10% al 75%.^{88,116,117}

En general, el enfoque terapéutico de carcinoma inflamatorio es similar al del LABC no inflamatorio. Sin embargo, hay algunas excepciones, la cirugía conservadora es considerada inapropiada en estas pacientes, como también lo es la biopsia de ganglio centinela.¹⁰¹

CONCLUSIONES

La terapia multidisciplinaria se ha convertido en el estándar de tratamiento de las mujeres con LABC. La cirugía ha evolucionado desde la era de la mastectomía radical a la mastectomía radical modificada (MRM) y actualmente al intento de realizar cirugías conservadoras. La MRM continúa siendo el estándar del manejo quirúrgico.

El uso de NACT permite realizar un tratamiento quirúrgico conservador en un porcentaje

de pacientes que inicialmente eran candidatas a mastectomía, como fue demostrado en los estudios NSABP B-18 y en el EORTC.

La quimioterapia cumple un importante rol en el tratamiento del LABC que puede ser tanto en forma de neoadyuvancia como de quimioterapia posoperatoria.

La NACT tiene la ventaja de disminuir el estadio tumoral y de hacer a un grupo selecto de pacientes candidatas a cirugía conservadora, con una tasa de supervivencia comparable al de la MRM.

La radioterapia en la mama y fosa supraclavicular en mujeres con cirugía conservadora y en la pared costal y fosa supraclavicular en mujeres con MRM en una dosis de 50 Gy, continúa siendo el estándar.

Por lo tanto, NACT seguida de tratamiento local/regional que incluya cirugía (MRM o BCR) y radioterapia seguida de quimioterapia adyuvante es una estrategia aceptada.

A pesar de la mejoría en los resultados, la tasa de cura de estos tumores a largo plazo continúa siendo menor del 50%. Nuevas estrategias surgirán a partir del mejor entendimiento de la patología y la aplicación de nuevas drogas que permitirán mejorar aún más los resultados.

REFERENCIAS

1. Bland-Copeland III. La Mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Editorial Panamericana, 3ª edición, 2007.
2. Rustogi A, Dinshaw K. Management of locally advanced breast cancer: Evolution and current practice. *J Cancer Res Ther* 2005; 1(1): 21-30.
3. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
4. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (Eds). Springer-Verlag, New York 2002; p.223.
5. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19:

- 628.
6. Huang EH, Strom EA, Valero V, et al. Locoregional treatment outcomes for breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular metastases at diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 490.
 7. Seidman H, et al: Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1987; 37: 258.
 8. Hortobagyi GN, Sinigletary SE, Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Diseases of the Breast, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), 2nd Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.
 9. Ezzat AA, Ibrahim EM, Raja MA, et al. Locally advanced breast cancer in Saudi Arabia: high frequency of stage III in a young population. *Med Oncol* 1999; 16: 95.
 10. Cancer risk report: prevention and control. American Cancer Society, Atlanta, 1999.
 11. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 966.
 12. Tai P, Yu E, Shiels R, et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 137.
 13. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181.
 14. Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD. Molecular biology of breast cancer metastasis: inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 423.
 15. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1014.
 16. Tardivon AA, Viala J, Corvellec Rudelli A, et al. Mammographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases. *Eur J Radiol* 1997; 24: 124.
 17. Touboul E, et al. Multidisciplinary treatment approach to locally advanced noninflammatory breast cancer using chemotherapy and radiotherapy with or without surgery. *Radiother Oncol* 1992; 25: 167.
 18. Valagussa P, et al. T IIIb - T IV breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983; 1: 191.
 19. Clark GM. Prognostic and predictive factors. Diseases of the breast, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
 20. Rubens RD, Bartelink H, Engelsman E, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group Trial (10792). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 667.
 21. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 169.
 22. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at John Hopkin's hospital from June 1889 to January 1894. *John Hopkin's Bulletin* 4, 1894.
 23. Haagensen C, Stout A. Carcinoma of the breast II: criteria of inoperability. *Ann Surg* 1943, 118: 1032.
 24. Robinson D, Van Heerden J, et al. The primary surgical treatment of carcinoma of the breast. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 433.
 25. Maddox W, Carpenter J, et al. Radical versus MRM for breast cancer. *Ann Surg* 1983; 63: 239.
 26. Baker R, Montague A, Childs JA. Comparison of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer. *Ann Surg* 1979; 189: 553.
 27. Turner L, Swindell R, Bell W. Radical mastectomy vs MRM for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63: 239.
 28. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy + RT. *N Engl J Med* 1985; 312: 674.
 29. Special report: Treatment of primary breast cancer. *N Engl J Med* 1979; 301: 304.
 30. Zucali R, et al: Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by mastectomy. *Cancer* 1976; 37: 1422.
 31. Stjernwald J. Decreased survival in patients with irradiation postoperatively in operable breast cancer. *Lancet* 1974; 16: 1285-6.
 32. Host H, et al. Postoperative radiotherapy in breast cancer, long term result from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 727-32.
 33. Overgaard M. Postoperative therapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
 34. Fisher, B, Gunduz, N, Saffer, EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43: 1488.
 35. Thomas, E, Holmes, FA, Smith, TL, et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective

- randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2294.
36. Klefstrom P, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1987; 60: 936.
 37. Grohn P, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 670.
 38. Schaake-Koning C, et al. Adjuvant chemo and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: a randomized clinical study. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1759.
 39. Van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224-37.
 40. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B18. *J Natl Cancer Inst*, Monogr 2001; 30: 96-102.
 41. Mauriac L, Mac Grogan G, et al. Effects of primary chemotherapy for operable breast cancer more than 3 cm; a unicentre randomized trial with 124 month-median follow up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999;10: 47-52.
 42. Van der Hage JA. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: result from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224.
 43. Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programmed on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *Cancer* 1977; 39: 1289.
 44. Husband, JE, Schwartz, LH, Spencer, J, et al. Evaluation of the response to treatment of solid tumours -a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer* 2004; 90: 2256.
 45. Gehan EA, Tefft MC. Will there be resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)? *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 179.
 46. Cocconi G, di Blasio B, Alberti G, et al. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4: 309.
 47. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, et al. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1565.
 48. Helvie MA, Joynt LK, Cody RL, et al. Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. *Radiology* 1996; 198: 327.
 49. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2006; 243: 257.
 50. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1676.
 51. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 868.
 52. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16: 93.
 53. Merajver SD, Weber BL, Cody R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2873.
 54. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 1179.
 55. Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE, et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 125.
 56. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672.
 57. Schwartz GF, Cantor RI, Biermann WA. Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1987; 122: 1430.
 58. Jatoi A, Hillman S, Stella P, et al. Should elderly non-small-cell lung cancer patients be offered elderly-specific trials? Results of a pooled analysis from the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9113.
 59. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GePAR Trio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 542.
 60. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. The

- prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 21.
61. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with t1 to t3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1304.
 62. Buzdar AU. *Surg Oncol Clin North Am* 1995; 4: 715.
 63. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for treatment of breast cancer. Available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed May 12, 2009).
 64. Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170: 983.
 65. Hortobagyi G, Ames FC, Buzdar AU. Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62: 2507.
 66. Lippman ME, Sorace RA, Bagley CS, et al. Treatment of locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radiation therapy with or without debulking surgery. *NCI Monogr* 1986; (1): 153.
 67. Karlsson YA, Malmstrom PO, Hatschek T, et al. Multimodality treatment of 128 patients with locally advanced breast carcinoma in the era of mammography screening using standard polychemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide: prognostic and therapeutic implications. *Cancer* 1998; 83: 936.
 68. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Final results of a randomized phase iii trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SAKK Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 843.
 69. 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* 1995; 273: 542.
 70. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1775.
 71. Gradishar WJ, Wedam SB, Jahanzeb M, et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1297.
 72. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responder breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 552.
 73. von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3506.
 74. O'Regan RM, Von Roenn JH, Carlson RW, et al. Final results of a phase II trial of preoperative TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) in stage III breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 163.
 75. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019.
 76. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676.
 77. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1940.
 78. Ellis GK, Barlow WE, Russell CA, et al. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) followed by weekly paclitaxel (T) versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF (G) followed by weekly paclitaxel as neoadjuvant therapy for inflammatory or locally advanced breast cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24: 12s.
 79. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100: 2512.
 80. Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer* 2000; 88: 2054.
 81. Mauriac L, Debled M, Durand M, et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002; 13: 293.
 82. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*

- 2007; 110: 244.
83. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808.
 84. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108.
 85. Bartelink H, et al. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 207.
 86. Swain SM, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 3889.
 87. Pawlicki M, et al. Result of combined treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Tumori* 1983; 69: 249.
 88. Chollet P, et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 862.
 89. Hortobagyi GN, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62: 2507.
 90. Kuerer HM, et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 673.
 91. Feldman LD, et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46: 2578.
 92. De Lena, et al. Combined chemotherapy radiotherapy approach in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1: 53.
 93. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483.
 94. Shwartz GF, et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; 73: 362.
 95. Abu-Farsakh H, et al. Pathologic predictors of tumor response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast carcinoma. *Breast J* 1995; 1: 96.
 96. Resnick JM, et al. p53 and c-erbB-2 expression and response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Breast Dis* 1995; 8: 149.
 97. Kuerer HM, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 460.
 98. Singletary SE, et al. Feasibility of breast conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2849.
 99. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672.
 100. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703.
 101. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B, et al. Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98: 403.
 102. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 46.
 103. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. *Cancer Res* 2009; 69:70s. Buzdar AU, et al. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer, M.D. Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin North Am* 1995; 4: 715.
 104. Levine PH et al. Inflammatory breast cancer: the experience of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *J Nat Cancer Inst* 1985; 74: 291.
 105. Jaiyesimi IA, et al. Inflammatory breast cancer, review. *J Clin Oncol* 1992, 10: 1014.
 106. Taylor G, et al. Inflammatory carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1938; 33: 33.
 107. Haagensen C. Diseases of the breast. WB Saunders, Philadelphia 1956.
 108. Fields JN, et al. Prognostic factors in the inflammatory breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1989; 63: 1225.
 109. Delarue JC, et al. Oestrogen and progesterone cytosolic receptors in clinically inflammatory tumours of the human breast. *Br J Cancer* 1981; 44: 911.
 110. Koh EH, et al. Inflammatory carcinoma of the breast: results of a combined-modality approach. M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*

- Chemother Pharmacol* 1990, 27: 94.
111. Prost S, et al. Association of c-erbB-2 gene amplification with poor prognosis in non-inflammatory breast carcinoma but not in carcinomas of the inflammatory type. *Int J Cancer* 1994; 58: 763.1
 112. Riuo G, et al. Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma. *J Natl Cancer Ins* 1993; 85: 1765.
 113. Blumenschein G, et al. Sequential combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Breast* 1976; 2: 16.
 114. Zylberberg B, et al. Initial chemoimmunotherapy in inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1982, 49: 1537.
 115. Arthur DW, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy for inflammatory breast carcinoma: complete response predicts outcome and allows for breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 289.