

REVISIÓN

Presente y futuro del tratamiento complementario (adyuvante y neoadyuvante) del cáncer de mama

Dres. Bernardo Aizen¹, Sergio Aguiar², Celso Silva³

Resumen

Se describen las propiedades terapéuticas, toxicidad e indicaciones de los tratamientos no quirúrgicos del cáncer de mama (quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia), sobre cuya base se realizan consideraciones sobre el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del mismo. Finalmente, se analizan los avances en la investigación genética y la quimioprevención, especulándose acerca de su impacto en el pronóstico global de la afección a mediano plazo.

Palabras clave: Neoplasmas de la mama—terapia
Radioterapia
Quimioterapia

Summary

The authors describe the therapeutical properties, toxicity and indications of non-surgical treatment of breast cancer (chemotherapy, hormonotherapy, radiotherapy), and based on these data make considerations on adjuvant and neoadjuvant treatment of this conditions. Finally, the analyze advances in genetical research and chemoprevention, speculating on its impact on the global prognosis of breast cancer in the medium rate.

Introducción

El tratamiento del carcinoma mamario ha ido evolucionando en el tiempo. Basándose en la concepción loco-regional de su desarrollo, Halsted introduce el concepto de la radicalidad quirúrgica de pretensión curativa; Fisher, por el contrario, lo considera una enfermedad sistémica desde su inicio, con la consiguiente implicancia terapéuti-

ca. Es indudable que ambas teorías, si bien radicalmente opuestas, responden a etapas evolutivas de una misma enfermedad, las que de acuerdo a su forma de presentación, estadio y potencial evolutivo, predominan o coexisten en cada caso en particular. De igual modo, combinada debe ser su terapéutica, con un adecuado manejo quirúrgico, en ocasiones asociado a radioterapia (RT) para lograr el control loco-regional y bajar las tasas de recidiva, así como un uso creciente de terapéuticas adyuvantes o neoadyuvantes, las que además de dar cuenta de la enfermedad sistémica oculta, coadyuvan en el control loco-regional de la enfermedad.

Como somos de la concepción de que el cirujano, integrante de grupos multidisciplinarios de tercer nivel —que incluyen oncólogos médicos y radioterapeutas, imagenólogos, anatomo-patólogos, terapeutas del dolor, cirujanos reparadores, psicólogos—, debe conocer todas las modalidades de tratamiento de la afección, intentaremos desarrollar la terapéutica combinada de la misma.

Tratamiento sistémico adyuvante

Los principios de la terapéutica adyuvante se nutren de la experiencia en el tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica; es así que se ha valorado la tasa de respuesta a las diferentes drogas quimioterápicas empleadas en forma individual, según se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Monoquimioterapia en el cáncer de mama metastásico

Fármaco	Respuesta objetiva
Ciclofosfamida	35%
5 - Fluoracilo	33%
Methotrexate	34%
Adriamicina	38%
Epirrubicina	38%
Vincristina	21%
Mitomicina C	25-30%
Mitoxantrone	33%

1. Profesor Adjunto Clínica Quirúrgica.

2. Asistente Oncología—radioterapia.

3. Profesor Titular Clínica Quirúrgica.

Trabajo de la Clínica Quirúrgica «2» Prof. Dr. Celso Silva. Hospital Maciel. Facultad de Medicina, Montevideo.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 11 de agosto de 1993

Correspondencia: Dr. B. Aizen. Benito Blanco 986/102, Montevideo, Uruguay.

Tabla 2. Poliquimioterapia C.M.F. (ciclofosfamida, methotrexate, 5-fluoracilo).

C.M.F. Clásico	Ciclofosfamida 100 mg/m ²	v/o días 1 al 14	
	Methotrexate 40 mg/m ²	i/v días 1-8	cada 28 días
	5 Fluoracilo 600 mg/m ²	i/v días 1 - 8	
C.M.F. Intravenoso	Ciclofosfamida 600 mg/m ²	i/v	
	Methotrexate 40 mg/m ²	i/v	cada 21 días
	5 Fluoracilo 600 mg/m ²	i/v	
C.M.F 1-8	Ciclofosfamida 600 mg/m ²	i/v	
	Methotrexate 40 mg/m ²	i/v días 1 y 8	cada 28 días
	5 Fluoracilo 600 mg/m ²	i/v	

Tabla 3. Poliquimioterapia FAC-FEC.

FAC: 5 Fluoracilo, adriamicina, ciclofosfamida.

FEC: 5 Fluoracilo, epirubicina, ciclofosfamida.

FAC	5 Fluoracilo 500 mg/m ²	i/v d/1-8	
	Adriamicina 50 mg/m ²	i/v d/1	c/21-28 días
	Ciclofosfamida 500mg/m ²	i/v d/1-8	
FEC	5 Fluoracilo 500 mg/m ²	i/v d/1-8	
	Epirubicina 60 mg/m ²	i/v d/1	c/21-28 días
	Ciclofosfamida 500 mg/m ²	i/v d/1-8	

Del mismo se desprende que la adriamicina, o sus derivados, es el fármaco con mayor tasa de respuesta objetiva (completa y parcial asociada: 38%) y es al momento la única que puede ser usada en forma aislada en el tratamiento de la afección⁽¹⁾.

En la poliquimioterapia, se privilegia el régimen que combina la efectividad terapéutica con la más baja tasa de reacciones adversas; es así que la combinación C.M.F. (ciclofosfamida, 5-fluoracilo y methotrexate) es considerada de primera línea en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. De sus múltiples formas de dosificación, las que se detallan en la tabla 2, la combinación C.M.F. 1/8 con administración de los fármacos por vía endovenosa los días primero y octavo de cada ciclo a repetir cada 28 días, es al momento la más empleada con una tasa de respuesta objetiva de 50–80% y una duración media de 12 meses.

Si bien la efectividad terapéutica es similar o aun superior a la de los regímenes precedentes, su mayor toxicidad, fundamentalmente cardiovascular, ha determinado que los protocolos que incluyen adriamicina o sus derivados (tabla 3) sean considerados de segunda línea. Sin embargo, se destaca que en ausencia de enfermedad

miocárdica predisponente, la misma raramente se presenta cuando la dosis total no supera los 550 mg/m² de adriamicina y 900 mg/m² de epirubicina, fármaco que presenta toxicidad cardiovascular menos marcada. Es de destacar que cuando los mismos se asocian a radioterapia (RT) complementaria y fundamentalmente en los tumores de la mama izquierda, la dosis máxima tolerable se reduce a 350–600 mg/m² respectivamente con lo que la tasa de complicaciones cardiovasculares es inferior a 1%^(2,3). Finalmente, destacaremos que no hay resistencia cruzada entre los protocolos C.M.F./F.A.C. los que en la progresión de la enfermedad ya tratada inicialmente con C.M.F mantienen una tasa de respuesta objetiva secundaria de 30–40%.

En cuanto a la terapia hormonal, los fármacos más empleados son los antiestrógenos; es así que el tamoxifeno es efectivo en 30–50% de todos los cánceres de mama y en 70–83% de aquellos con positividad de los receptores de estrógenos y progesterona.

Dado que su acción es fundamentalmente tumorigénica y no tumoricida, se requiere su administración por períodos prolongados y quizás indefinidamente. Sin embargo, en el tratamiento de la enfermedad diseminada sus efectos terapéuti-

Tabla 4. Receptores hormonales y respuesta a los antiestrógenos

Receptores estrógeno	Receptor progesterona	Respuesta
+	+	75%
	+	70%
+		33%
		10%

cos rara vez se prolongan por encima de los dos años, lo que no ocurre con la terapia adyuvante. El fármaco manifiesta en el ser humano una acción antiestrógena en el tejido mamario, pero ostenta efecto estrogénico positivo en el útero y en el parénquima hepático con la propensión al desarrollo de neoplasias de endometrio y hepáticas. Es así que las escuelas europeas limitan su período de utilización en la terapia adyuvante a 3–5 años y a dosis de 20 mg/v/o diarios, ya que no se ha demostrado aumento de respuesta con dosis superiores a las precedentes ⁽⁴⁾.

Su mecanismo de acción es por competición con el receptor de estrógenos de la célula mamaria y, en consecuencia, las que detectan su positividad son su blanco principal; sin embargo, hasta 10% de los tumores con receptores de estrógenos (E.R.) y de progesterona (P.R.) negativos responden a su utilización, según se detalla en el cuadro 4 ⁽⁵⁾.

Como efectos colaterales, los antiestrógenos reducen la tasa de colesterol y de lipoproteínas de baja y alta densidad en sangre, con lo que disminuye la propensión a la aterosclerosis; por otra parte, baja el nivel de antitrombina III, determinando en ocasiones trombocitopenia. Al inhibir la reabsorción ósea inducida por la hormona paratiroidea, actúan favorablemente sobre la osteoporosis de la menopausia; sin embargo, pueden determinar propensión a la tromboflebitis y tromboembolismo pulmonar (TEP).

Recientemente se ha reformulado el mecanismo de acción de los antiestrógenos ⁽⁶⁾; según esta teoría, los mismos son capaces de inhibir la cascada celular de reacciones bioquímicas que son consecuencia de la activación del receptor del factor de crecimiento epidermal (E.S.F) en la oncogénesis del carcinoma mamario. El receptor estrogénico actuaría como un amplificador que concentraría el antiestrógeno en el interior de la célula cancerosa, donde actuaría como factor de anticrecimiento. Se explica en consecuencia la efectividad de acción del antiestrógeno en la célula con receptores positivos pero, a su vez la

posibilidad de manejo adyuvante frente a lesiones microscópicas en tumores ER negativos. En consecuencia, el estado de los receptores hormonales, expresión del grado de diferenciación celular y de la tasa de producción del factor de crecimiento epidermal, serían indicadores de la velocidad de crecimiento tumoral y no de su sensibilidad endócrina, lo que los jerarquiza como marcadores pronósticos, aunque no como productores de respuesta a la terapia hormonal.

Finalmente, en las pacientes E.R. positivas con respuesta favorable inicial al tamoxifeno y progresión secundaria de la enfermedad, cabe emplear hormonoterapia de segunda línea y a saber progestérona o aminoglutetimida (bloqueante de la secreción suprarrenal) en dosis de 250–1000 mg diarios.

En ausencia de elementos predictores de la respuesta a la terapia hormonal y en presencia de enfermedad diseminada, la elección del tratamiento a realizar puede basarse en premisas clínicas; es así que la presentación de metástasis en pacientes mayores de 35 años, con enfermedad de lenta evolutividad y aparición luego de un intervalo libre superior a los 2 años, con compromiso fundamentalmente óseo o de partes blandas y respuesta inicial favorable a los antiestrógenos deben ser tratados mediante hormonoterapia.

Por el contrario, la sistematización en pacientes jóvenes, con intervalo libre inferior a los 2 años, con metástasis cerebrales hepáticas, pulmonares o cutáneas de tipo linfangítico, de rápida evolutividad y en ausencia de respuesta a la terapia hormonal previa es indicación de poliquimioterapia ⁽⁷⁾.

Terapéutica adyuvante

Las indicaciones de terapia adyuvante se basan en el hecho de que, considerados globalmente, 50% de los cánceres de mama tienen micrometástasis en el momento del diagnóstico que determinan su curso evolutivo letal por enfermedad diseminada ⁽⁷⁾. Los fracasos de la terapéutica quirúrgica son igualmente sistémicos en 65–70% de las pacientes (recidiva locorregional pura 30%, sistémica pura 50%, mixta 15–20%), por lo que la terapéutica debe ser combinada en gran proporción de los pacientes. En términos generales, la terapia adyuvante —sea quimioterapia u hormonal— reduce las probabilidades de fallecer a consecuencia de la enfermedad en 20–50% a los 10 años de instituida.

En 1985 el "Consensus Conference" del National Cancer Institute de los Estados Unidos deter-

Tabla 5. Resultados. Tratamiento adyuvante

Nº Pacientes	30.000	26.000	3.000
Tratamiento	Tamoxifeno	QT	Ooforectomía
Disminución recidiva	25%	28%	26%
Disminución mortalidad	17%	16%	25%
Disminución 2º cáncer	39%		

mina que la terapia adyuvante a indicar en presencia de compromiso ganglionar axilar será la hormonoterapia en pacientes posmenopáusicas con tumores receptores estrogénicos positivos, siendo las indicaciones de poliquimioterapia el tratamiento de pacientes premenopáusicas, independientemente de la dosificación de receptores hormonales y de posmenopáusicas con tumores ER. Por último, la indicación de adyuvancia en axila negativa es selectiva según se detallará posteriormente⁽⁸⁾. Globalmente, la terapia adyuvante reduce las chances de recidiva de la enfermedad neoplásica en 25–28% y las probabilidades de fallecer a causa de ésta en 16–17%, según se detalla en la tabla 5⁽⁴⁾.

La indicación de hormonoterapia, fundamentalmente en base a tamoxifeno, es neta en las pacientes posmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos y compromiso axilar moderado (1 a 3 ganglios). Su administración reduce la mortalidad global por cáncer en 17–36% y disminuye la tasa de recidiva local en 25–30%, independientemente del estado de los receptores hormonales, de la colonización axilar y de la edad de la paciente^(9,10); sin embargo, su indicación clásica e indiscutible es la precedentemente expuesta.

En base a su efecto adyuvante, el tamoxifeno prolonga la sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 59% a 69% y la sobrevida global a 10 años de 52% a 59%; en consecuencia, la disminución de la mortalidad específica es mayor a 10 años y el descenso de la tasa de recidiva lo es a cinco años. Igualmente, reduce la mortalidad no relacionada al cáncer de mama en 12%, a expensas de la reducción en 25% de los fallecimientos de causa cardiovascular.

Su efectividad es más notoria en las pacientes mayores de 50 años que en las más jóvenes, independientemente de la presencia o no de menopausia real, siendo máxima en mujeres de 50–59 años que mantienen su ciclo menstrual. Es de hacer notar que los protocolos de duración superior a los 2 años ostentan mejores resultados que los más cortos, así como que su efectividad es más notoria en presencia de compromiso axilar que en su ausencia. Como ya fue mencionado, la

positividad manifiesta de los receptores de estrógenos y sobre todo de progesterona (superior a 10 fmol/mg), predice una respuesta favorable. Finalmente, consignaremos que dosis superiores a 20 mg v/o diarios no potencian su acción⁽⁵⁾.

Como será desarrollado posteriormente, la administración adyuvante de tamoxifeno en pacientes mayores de 50 años prolonga la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, aun en ausencia de compromiso axilar y receptores estrogénicos negativos; por otra parte, la ooforectomía logra disminución de las tasas de recidiva y mortalidad por cáncer a 15 años en 10% y 13% respectivamente.

La indicación de quimioterapia (QT) como terapia adyuvante en tumores de mama es indiscutible en presencia de compromiso axilar, en mujeres premenopáusicas y en las posmenopáusicas con receptores estrogénicos negativos.

Sin embargo, considerados todos los factores pronósticos (tamaño tumoral, receptores hormonales, grado histológico, índice L.I., amplificación del oncogen Her-2-neu, sobreexpresión del factor de crecimiento epidermal), 25% de los tumores N1 son igualmente de buen pronóstico y no requerirán QT adyuvante; por el contrario, 25% de los tumores con axila libre de colonización son de riesgo y lo merecen por lo que la indicación debe ser individualizada a cada caso en particular⁽¹¹⁾.

En forma global, la QT adyuvante determina un incremento de la sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 50% a 59%; de igual modo, disminuye la mortalidad global por cáncer a 10 años en 16%-18% lo que es más notorio en tumores con axila comprometida.

El efecto adyuvante de la QT es más destacado en pacientes menores de 50 años que en las añosas, en las que sigue siendo estadísticamente significativo aunque en menor proporción. La reducción de las tasas de recidiva es notoria en presencia de axilas libres o colonizadas; en cuanto a la sobrevida, el beneficio es de igual proporción (18%), pero dado la menor tasa de mortalidad de los primeros, la ganancia absoluta es menor⁽⁴⁾.

En las pacientes premenopáusicas y sobre

Tabla 6. Adyuvancia. Resumen

Axila	Nº de ganglios	< 50 años	> 50 años
+	1 a 3	CMF 1/8 x 6	Tamoxifeno
	4 a 10	FAC Adriamicina + CMF	Muy añosas: ¿tamoxifeno?
	> 10 evasión capsular	Idem + RT	
	Bajo Riesgo	No	No
	Buen Riesgo	Tamoxifeno	Tamoxifeno
	Alto Riesgo	CMF 1/8 x 6	Tamoxifeno

todo en las perimenopáusicas, el efecto de la QT es doble, debido a su citotoxicidad y a la castración química que determina (4). Es así que en las mujeres en las que se instala una amenorrea como consecuencia de la QT, presentan prolongación de la sobrevida libre de enfermedad y de la sobrevida global; en estos casos la adición de tamoxifeno como fármaco final parece mejorar aún más los resultados (12).

Es de destacar que la intensidad del tratamiento y no su duración es determinante de la efectividad; en consecuencia, si la toxicidad es significativa se debe diferir el ciclo siguiente pero continuar administrando la dosis total (13). Los protocolos cortos (6 meses) dan resultados similares a los prolongados (12 meses o más), los que se han discontinuado (1,4,12).

Como ya fue mencionado y en base al balance de su efectividad terapéutica y baja toxicidad, el protocolo C.M.F 1/8 es de elección en las pacientes que presentan compromiso axilar con 1 a 3 ganglios colonizados. En éstas, se obtienen sobrevidas libre de enfermedad a 5 años de 74% y sobrevida global a 5 años de 89%, tanto en pre como en posmenopáusicas. Globalmente, más de 50% de las pacientes tratadas siguen vivas a los 14 años.

Sin embargo, cuando la colonización axilar es manifiesta con afectación de 4 a 10 ganglios, la adyuvancia con C.M.F es insuficiente y 50% de las pacientes recidivan a los 4 años y fallecen a los 7 años del diagnóstico. En estos casos deben usarse protocolos basados en adriamicina o sus derivados (F.A.C., F.E.C.), los que logran resultados superiores. En ocasiones la toxicidad cardiovascular de la adriamicina a dosis total puede ser considerable, sobre todo si se asocia a Radioterapia en tumores de mama izquierda. Bonadonna (14) destaca que la asociación de adriamicina 75 mg/m² i/v cada 21 días por 4 ciclos, seguida de C.M.F 1/8 cada 28 días por 4 ciclos, produce resultados superiores a las restantes combinaciones de estos fármacos y a otros protocolos, con

toxicidad mínima (dosis total de adriamicina: 300 mg/m² fraccionada en 4 ciclos, lo que aumenta su tolerancia significativamente) y es el protocolo de elección en su servicio en presencia de colonización axilar significativa, con sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 61% y global de 78% en igual período.

En tumores con compromiso axilar masivo (superior a 10 ganglios) se indica QT con dosis total de los fármacos individuales más efectivos (QT a altas dosis), asociada a resucitación hematólogica, lo que será desarrollado posteriormente.

Tratamiento adyuvante en axila no colonizada

Clásicamente, los neoplasmas tratados quirúrgicamente y en los cuales se demostraba histológicamente ausencia de compromiso ganglionar axilar, no eran considerados candidatos a tratamientos complementarios; sin embargo, hasta 25% de los mismos presentan otras factores de riesgo que cuestionan esta conducta.

Es así que los tumores de tamaño inferior a 1 cm, bien diferenciados, con bajo índice proliferativo (índice L.I < 2,8, células diploides) y positividad de los receptores estrogénicos, son exclusivos de los protocolos de adyuvancia, ya que las tasas de recidiva a 10 años son inferiores a 10%. Por el contrario, las lesiones de tamaño superior a 3 cm, receptores estrogénicos negativos, poco diferenciadas y con alta actividad proliferativa, presentan tasas de recidiva de 30% a 10 años. Las mismas son consideradas candidatas a tratamiento complementario intenso y corto; en la mayoría de las pacientes premenopáusicas el protocolo C.M.F 1/8 por 6 ciclos es de elección, en ocasiones asociado a prednisona (C.M.F -P) (1,12,15). En las pacientes así tratadas se reduce la tasa de recidiva loco-regional en un tercio y se prolonga la sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 61% a 83%, a expensas de toxicidad

baja. Es de destacar que en pacientes menores de 35 años, los índices de recidiva son superiores a los de las añosas, independientemente de la presencia de los factores de riesgo mencionados y en consecuencia son considerados candidatos a QT adyuvante aun en presencia de axila negativa ⁽¹⁶⁾. Finalmente, Bonadonna y col. ⁽¹⁷⁾ postulan que el uso de tamoxifeno a comenzar luego del último ciclo de QT mejora aún más los resultados, independientemente del estado de los receptores hormonales.

En pacientes mayores de 50 años se dispone de una terapéutica adyuvante atóxica y efectiva como es el tamoxifeno; en consecuencia, se postula su utilización con axila negativa y ausencia de factores de riesgo, con lo que se reducen las tasas de recidiva en 30%; sin embargo, y en base a consideraciones de costo-beneficio, la mayoría de los autores lo indican en tumores de tamaño superior a un centímetro ⁽¹⁸⁾.

Por último, el uso de quimioterapia y hormonoterapia simultánea en pacientes premenopáusicas no sólo potencia sus efectos, sino que los resultados son inferiores al uso aislado ⁽¹⁹⁾. Por el contrario, en posmenopáusicas la asociación parece mejorar la sobrevida libre de enfermedad y la global, en axilas no colonizadas y, sobre todo, en presencia de ganglios axilares ⁽³⁾.

El consenso de expertos de St. Gallen concluye en 1992, que en pacientes con axila no colonizada las recomendaciones terapéuticas serían las siguientes ^(20,21):

1. Grupo de bajo riesgo: (Cáncer "in situ", lesiones menores de 1 cm, histología favorable como ser carcinoma tubular, papilar o coloidal): abstención terapéutica.
2. Grupo de buen riesgo: (Lesiones de 1 a 2 cm de diámetro, ER+, bajo grado histológico) adyuvancia con tamoxifeno, independientemente de la edad.
3. Grupo de alto riesgo: (ER-, lesiones mayores de 2 cm, grado nuclear III) quimioterapia en premenopáusicas y tamoxifeno en mayores de 50 años.

En la tabla 6 se resumen en forma esquemática las indicaciones de tratamiento adyuvante en el cáncer de mama.

Tratamiento del cáncer localmente avanzado

El cáncer localmente avanzado (T3, T4, N2, estadio IIB, IIIA, IIIB) se caracteriza por su elevada propensión a la recidiva local con tratamiento quirúrgico exclusivo (50%), alta incidencia de micrometástasis al diagnóstico (60%) y mal pronós-

tico. En consecuencia, surge el concepto de QT neoadyuvante o de inducción, con la doble finalidad de mejorar el control local y tratar la enfermedad sistémica no evidenciable por los métodos paraclínicos habituales, seguido de cirugía con criterio radical y radio-quimioterapia posoperatoria.

Numerosas combinaciones han sido empleadas en los diferentes centros (adriamicina-vincristina (A.V.), F.A.C., FEC) ⁽²²⁾; la escuela italiana ⁽¹²⁾ preconiza la administración de adriamicina 75 mg/m² i/v cada 21 días por 3 ciclos; si la respuesta es buena, se procede a mastectomía radical modificada con resección sectorial del pectoral mayor si estuviera comprometido y vaciamiento axilar completo, para continuar en el posoperatorio con 6 ciclos de C.M.F. 1/8 (independientemente del grado de colonización axilar) y radioterapia (45–60 Gy con boost de 20 Gy en el lecho tumoral y 15–40 Gy en las regiones ganglionares) a comenzar cuatro semanas luego de finalizado el último ciclo de QT.

La QT neoadyuvante logra 62% de respuesta con 7% de respuesta completa ^(11,12). Si la misma es pobre se indican 1 o 2 ciclos adicionales de la combinación inicial para proseguir con el protocolo según lo expresado. La respuesta es más notoria en lesiones con extenso compromiso mamario, y pobre en las que la colonización axilar es masiva y ostentan peor pronóstico ⁽²¹⁾.

El tratamiento expuesto logra buenos resultados: se reportan sobrevidas de 80% a 5 años y tasas de recidiva loco-regional de 10–15%, las que se elevan a 50–60% si se prescinde de la RT posoperatoria, lo que jerarquiza su valor. 50% de las lesiones T4 sobrevive a los 10 años de comenzado el tratamiento, sobre todo si su tamaño inicial no excede los 5 cm y la respuesta terapéutica fue satisfactoria. Nuevos protocolos plantean el uso de QT a altas dosis con resucitación hematológica, lo que se describirá posteriormente.

Quimioterapia neoadyuvante y cirugía conservadora

Basada en la experiencia precedente, la escuela italiana comienza en 1986 a aplicar la QT neoadyuvante en tumores de tamaño superior a los 3 cm a los efectos de tornarlos accesibles a la cirugía conservadora.

Los protocolos iniciales: 3 ciclos de QT (C.M.F., F.A.C., F.E.C.), seguidos de cirugía (cuadrantectomía y vaciamiento axilar cuando la respuesta era satisfactoria) continuando con 3 ciclos adicionales de la combinación inicial y RT mamaria exclusiva con boost en el lecho de la cuadrante-

tectomía. La respuesta evidenciada es altamente satisfactoria (87%, con 4% de respuesta completa); la misma es inversamente proporcional al tamaño tumoral. Lo mismo sucede con las tres combinaciones empleadas y es superior en los tumores E.R., lográndose realizar cirugía conservadora en 86–90% de los pacientes tratados (11,12,14), si bien los resultados publicados por otras son aceptables aunque inferiores (25).

El grupo de Milán ensaya actualmente la reducción tumoral en base al empleo de 3 ciclos de adriamicina (75 mg/m² i/v cada 21 días), para proceder posteriormente a cirugía conservadora si la respuesta es satisfactoria, seguida de 6 ciclos de C.M.F. 1/8 y radioterapia mamaria (23). Los resultados preliminares son altamente satisfactorios: la tasa de respuesta parcial es de 90% y la completa de 11% y en sólo 4% hubo progresión de la enfermedad.

La cirugía conservadora es practicable en 90% de los tumores de 2,5 a 4 cm, 70% de los de 4 a 5 cm y 50% de los de tamaño superior a 5 cm; si bien hubo margen histológico positivo en 10% de los resecaados, las recidivas a 5 años fueron sólo 0,4%. Por último la sobrevida a 5 años es de 82% para el estadio IIA, 62% para el IIB y 46% para el IIIA. Los autores postulan que con el perfeccionamiento de los protocolos precedentes, la cirugía conservadora va a ser practicable en la mayor parte de los cánceres de mama no avanzados y aún en algunos de éstos.

Radioterapia

Las indicaciones de radioterapia adyuvante se han limitado considerablemente en esta patología. El vaciamiento axilar completo, realizado en manos experimentadas, determina tasas de recidiva axilar inferiores a 1%; Spitalier (26) reporta 2%, siendo pura en 1% y asociándose en 1% a fracaso sistémico. Por otra parte, la combinación de vaciamiento axilar con irradiación posterior determina morbilidad considerable (edema del brazo 9–30%, limitación de la motilidad del hombro 1% neuropatía braquial).

En consecuencia, se ha abandonado la irradiación sistémica de las axilas positivas, con excepción de la colonización axilar masiva (más de 10 ganglios metastásicos) o las que muestran evasión extracapsular en las que se mantiene la indicación antedicha. Por otra parte, la afectación de la cadena mamaria interna, presente en 20–30% de los casos, es de pronóstico adverso pero el mismo no es modificable por el tratamiento quirúrgico o radioterapia de la misma (27).

En la cirugía conservadora del parénquima

mamario se preconiza la irradiación de la mama remanente, aunque no de los territorios ganglionares, lo que si bien no incide en la sobrevida global disminuye las tasas de recidiva local de 7,6% a 2,3% (28) Fisher (29) publica cifras de 39–42% con tumorectomía exclusiva y 10% con la adición de RT postoperatoria.

La mayor parte de las escuelas preconizan la irradiación mamaria a dosis de 50 Gy (fraccionada en dosis diarias de 1,8 a 2,0 Gy lunes a viernes durante 5 semanas) con boost o sobreimpresión de 10 Gy en el lado quirúrgico (30). En caso de tumorectomía se preconiza aumentar la dosis de sobreimpresión a 15–20 Gy.

Las recidivas después de tumorectomía y radioterapia inadecuada (dosis total baja, incorrecto fraccionamiento, ausencia de boost) son de mayor incidencia pero aparición tardías el efecto de la RT mal conducida ya no es prevenir la recidiva sino diferirla en el tiempo a veces diez años o más después de la cirugía. Sin embargo, Fisher (29) niega la indicación de sobreimpresión en el lecho de la tumorectomía y considera suficiente la dosis total de 50 Gy.

En caso de margen histológico positivo o insuficiente, algunos preconizan aumentar la dosis total a 60 Gy con la cual se daría cuenta de los focos microscópicos residuales (31), si bien la mayor parte de los autores son partidarios de proceder a la ampliación de la resección sectorial aún a la mastectomía.

Por otra parte 20–25% de estos focos microscópicos residuales pueden ser radorresistentes (1).

El valor de la radioterapia adyuvante en la cirugía conservadora se demuestra en la constatación de que 42% de las así tratadas presentan focos tumorales residuales que sobrepasan el margen de resección habitual (2 cm), (siendo lesiones multicéntricas o multifocales en 14% y carcinomas intraductales vecinos en 28%), lo que proyectaría tasas de recidiva de 38–40% las que son reducidas a 2,5–7% por efecto de la RT postoperatoria. Sin embargo, en pacientes mayores de 55 años las tasas de recidiva con cuadrantectomía amplia exclusiva son de 3–4% lo que plantea la posibilidad de su prescindencia en pacientes ańosas (32).

La asociación simultánea de radioterapia y quimioterapia, efectiva en el control local y sistémico, conlleva peores resultados estéticos. La escuela de Milan comienza la adyuvancia, cuando está indicada por los fármacos citostáticos, para proceder a la RIT 4–6 semanas después de la última dosis de QT (1). Otras (33) realizan el escalonamiento inverso. Por otra parte, la asociación de RT externa y braquiterapia (boost intersticial de I₉₂ a dosis de 14–17 Gy) produce peores

Tabla 7. Quimioterapia a altas dosis

Día	
0	Ciclofosfamida 7 g/m ² i/v
21	Vincristina 1,4 mg/m ² i/v Methotrexate 8 mg/m ² i/v Cisplatino 120 mg/m ² i/v
56	L - P.A.M. 200 mg/m ² i/v
90	RT - 40 Gy y en 4-6 semanas

resultados estéticos por lo que se reserva para situaciones especiales.

Como ya fue mencionado, el cáncer localmente avanzado requiere un tratamiento sistémico neoadyuvante inicial; si la respuesta es favorable, la cirugía logra el control local pero a expensas de tasas de recidiva superiores a 50%, por lo que debe ser asociada a RT posoperatoria (60 Gy en la pared torácica, con boost de 20 Gy en el lecho tumoral e irradiación de las cadenas linfáticas supraclavicular, axilar homolateral y mamaria interna a dosis de 15–40 Gy) (22). En los casos en los que la neoadyuvancia no obtenga respuesta objetiva o se detecte progresión de la enfermedad, el paciente puede ser considerado inoperable desde el punto de vista oncológico y la RT, a dosis radicales, ser el único tratamiento local a emplear

Nuevas fronteras

El tratamiento precedentemente expuesto, de aplicación diaria, se encuentra de todos modos en continua revisión. Es así que se abren nuevas fronteras en la terapéutica del cáncer de mama, tanto en la hormonoterapia como en la quimioterapia. Del mismo modo, la quimioprevención aparece como un arma promisorio en pacientes con riesgo de padecer la enfermedad.

Finalmente, el creciente conocimiento del proceso de la oncogénesis del carcinoma mamario abre un campo terapéutico a explorar en cuanto a su aplicabilidad clínica.

Sin dudas, es en el terreno de la hormonoterapia en el que los progresos han sido más notorios. El uso de los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (análogos LH RH – GOSERELIN – ICI 118630 (R)) ya es de aplicabilidad clínica.

Los mismos producen ascensos iniciales de los niveles de FSH y LH, los que secundariamente caen (agonista inicial y bloqueador posterior), con lo que los niveles sanguíneos de estradiol y

progesterona descienden a niveles comparables a los de las pacientes ooforectomizadas y las posmenopáusicas.

En pacientes premenopáusicas su administración, a razón de 3,6 mg s/c cada 28 días por lapsos prolongados no inferiores a 12 meses, produce una ooforectomía química; su efectividad es más notoria en tumores receptores estrogénicos positivos, sobre todo cuando su titulación es superior a 20 fmol/mg de proteína mesurable (34,35). Su utilización no está indicada en pacientes posmenopáusicas; en tumores ER– su efectividad es limitada. Los efectos colaterales son mínimos: amenorrea (100%), tuforadas (50–60%), así como prurito, náuseas, hipotensión y edemas, menos frecuentemente.

En cánceres avanzados, su tasa de respuesta es de 31% (similar a la de la ooforectomía); Kaufmann (36) publica respuesta objetiva (completa + parcial) en 45% de los casos, de aparición a los 4 meses y duración media de 18 meses (2–24). Las metástasis loco–regionales ostentan el mayor índice de respuesta (62%), las siguen en frecuencia las óseas (46%), viscerales (45%) y múltiples (31%).

Aun en ausencia de respuesta objetiva, la mejoría sintomática es significativa; en el secundarismo óseo, la mitad de los pacientes tratados retorna a actividad normal y más de 80% logra alivio marcado del dolor, el que en 50% desaparece totalmente.

Al momento, su aplicación se reserva a los cánceres recidivados o metastásicos de la paciente premenopáusica, sobre todo si son E.R+ y ha fracasado el manejo quimioterápico inicial.

En el tratamiento de la paciente posmenopáusica se han desarrollado nuevos antiestrógenos buscando aumentar su actividad antitumoral y reducir sus efectos colaterales; el que al momento ostenta mejores resultados es el ICI 164384 (37). Este compuesto se une al receptor estrogénico con alta afinidad y en consecuencia tiene las características de un antiestrógeno puro.

Estudios *in vitro* han demostrado que el mismo es más efectivo que el tamoxifeno para inhibir la proliferación e invasión de las células del cáncer de mama; sin embargo, su aplicación se ve limitada por sus efectos antiestrógenos puros, con afectación secundaria negativa del metabolismo lipídico y óseo, por lo que se lo reserva como fármaco de segunda línea luego del fracaso o escape al tratamiento con tamoxifeno en posmenopáusicas.

En centros de referencia y en tumores de alta agresividad y mal pronóstico se introduce el manejo de la quimioterapia a altas dosis asociada a resucitación hematológica. El mismo admite dos variantes: la utilización de dosis masivas de los

componentes de los protocolos habituales (FAC, FEC) o el empleo de dosis máxima y única de los fármacos más activos en el tratamiento del cáncer de mama (con excepción de adriamicina y 5FU), en general asociada a RT según se detalla en la tabla 7.

Este protocolo corto y efectivo es de severa toxicidad, fundamentalmente hematológica. La misma puede ser mitigada por el uso de estimulantes de la granulopoyesis (G.M.-C.S.F) o por medio del trasplante de médula osea. Sin embargo su elevada morbilidad y resultados inciertos limitan su efectividad.

Recientemente, la extracción de células madres hematopoyéticas (*stem-cells*) previo al inicio del ciclo y su reinfusión posterior, ha dado resultados alentadores y es, al momento, el procedimiento de preferencia para la resucitación hematológica, a comenzar luego de la dosis inicial de ciclofosfamida.

Actualmente sus indicaciones están restringidas a los carcinomas inflamatorios, los cánceres avanzados estadio III y IV y el estadio II cuya disección axilar demostró más de 10 ganglios colonizados (38). Con su aplicación se logran respuestas objetivas de 50–80%, un tercio de las cuales es completo, de duración media de un año (3). Bonadonna (comunicación personal) reporta que en el estadio II con más de 10 ganglios colonizados, la sobrevida a 2 años se duplica con respecto a las de los esquemas adyuvantes clásicos (88% a 45%); sin embargo, la toxicidad es significativa, con hospitalización de 1 mes promedio y mortalidad que puede llegar a 30%. La quimioterapia a altas dosis, sobre todo con el empleo de protocolos habituales a dosis crecientes, es el método más promisorio en el manejo QT del cáncer de mama; con el creciente dominio de la depresión medular, la toxicidad no hematológica es la limitante en el momento actual (mucositis gastrointestinal).

En protocolos de investigación, nuevos esquemas terapéuticos buscan mejorar aún más la respuesta. Basados en la experiencia colónica, la adición de ácido folínico al 5FU ha logrado 36% de respuesta en el cáncer de mama metastásico que progresa bajo esquemas habituales. Nuevos fármacos incorporan promisorias alternativas terapéuticas; destacaremos mitoxantrone con 35% de respuesta y el paclitaxel (Taxol®). Este último, un miembro de la clase taxane de agentes microtubulares, es altamente activo en cáncer de mama avanzado, con 56% de respuesta (40,41); dado que no presenta resistencia cruzada con adriamicina, podría ser un agregado valioso a los regímenes adyuvantes actuales.

Conocida la existencia de grupos de riesgo, surge el concepto de quimioprevención del carci-

noma mamario (3). Dado que el sobrepeso y la ingesta excesiva de grasa han sido implicados en su génesis, es planteable la corrección de factores ambientales en la infancia, por medio de políticas sanitarias hacia la comunidad.

El uso de los retinoides, derivados sintéticos de la vitamina A y sus isómeros, agentes antiproliferativos que promueven el desarrollo ordenado del epitelio mamario, se ha demostrado que reduce la incidencia de tumores de mama en animales de experimentación. Su administración en los grupos de riesgo se ve limitada por su toxicidad, fundamentalmente hepática; nuevos agentes (4 H.P.R – N4 hidroxifenil retinamida) desprovistos de dicha morbilidad, a razón de 200 mg, vía oral diarios por lapsos prolongados no inferiores a doce meses, se encuentra indicada en la prevención del desarrollo del cáncer de mama, sea en los grupos de riesgo mencionados o a posteriori del tratamiento de un tumor mamario.

La comprobación de que los antiestrógenos reducen la incidencia de cáncer metacrónico contralateral en posmenopáusicas en 39%, ha inducido a ensayar su efectividad en la prevención de tumores primarios en pacientes predispuestas. Los resultados iniciales son promisorios, si bien se ha detectado una mayor incidencia de cáncer de endometrio. Por último, el uso de análogos de LH-RH, asociados a bajas dosis de estrógenos y progesterona para reducir los efectos negativos en el metabolismo óseo y su propensión a la aterosclerosis en premenopáusicas, se postula que puede disminuir la incidencia de tumores mamaros en 50%, luego de 10 años de administración continuada (3).

Finalmente, el paulatino conocimiento del proceso de la oncogénesis mamaria abre un promisorio aunque aún experimental campo terapéutico. Es así que se destaca la importancia de los factores de crecimiento en la evolución del epitelio mamario normal al neoplásico y la perpetuación celular de este fenotipo maligno: los mismos, que incluyen el factor de crecimiento epidérmico (E.G.F), factor de crecimiento insulino-similar, factor de transformación alfa y beta serían responsables, por estimulación de células epiteliales o conectivas, del crecimiento tumoral progresivo (42,43).

En consecuencia, se postula contrabalancear su acción, sea por el uso de altas dosis de factores de crecimiento normales, competitivos de los precedentes, o su bloqueo o inactivación por medio de agentes bloqueantes o inhibidores transportados por anticuerpos monoclonales.

Por otra parte, la neovascularización o angiogénesis tumoral es un factor determinante en la sobrevida de la célula neoplásica; la misma que puede ser valorada por la determinación del C.D.

31 en célula tumoral (predicador de sistematización precoz) puede ser bloqueada por inhibidores naturales de la vascularización celular, lo que podría detener el desarrollo tumoral por defecto energético metabólico.

El proceso de la oncogénesis mamaria depende de la acumulación de alteraciones genéticas y de la pérdida de mecanismos reparadores de la integridad celular. En el determinación del cáncer esporádico se ha implicado la amplificación a sobreimpresión de los oncogenes *erb B*, *erb B2* y *erb B3* (lo que ocurre hasta en 60% de los casos), *C myc*, *H-ras*, así como sobreexpresión de la proteína supresora *p53* y otras alteraciones genéticas. Finalmente, han sido identificadas alteraciones genéticas relacionadas con los cánceres familiares de mama, como ser sobreexpresión del gen supresor *p53* en el síndrome de Li-Fraumeni que asocia cáncer de mama y osteosarcomas, así como mutaciones del cromosoma 17q21 y del gen *BRCA1* en el cáncer familiar, en este último caso asociado a tumores de ovario (3,38).

La terapia genética, por reparación del defecto individual detectado en el estudio cromosómico, abre un apasionante camino cuyo tránsito puede alterar totalmente el espectro patogénico del cáncer de mama. Por otra parte, la identificación de anormalidades genéticas será de importancia en la detección precoz del mismo en los grupos de riesgo de padecer la enfermedad, sea en forma esporádica o familiar al igual que en los programas de "screening", e influirá en las recomendaciones terapéuticas en las pacientes predispuestas. Por último se puede plantear que el progreso en la terapia genética puede llevar, a mediano plazo, a la erradicación del cáncer de mama como un grave problema sanitario a nivel nacional y mundial.

Conclusiones

1. La terapia adyuvante (quimioterapia, hormonoterapia) del cáncer de mama reduce las tasas de recidiva local y prolonga la supervivencia.
2. Las indicaciones de radioterapia posoperatoria se han restringido, observándose su aplicación a la irradiación mamaria en la cirugía conservadora y el manejo de las lesiones avanzadas.
3. La quimioterapia neoadyuvante, de indicación en el tratamiento de lesiones localmente avanzadas, es empleada actualmente en reducir de tamaño lesiones voluminosas, haciendo factible en éstas la cirugía conservadora con promisorios resultados oncológicos.

4. Los avances en la investigación genética, en la quimioprevención y en el descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas permiten predecir, a mediano plazo, una alteración sustancial en el pronóstico global del cáncer de mama.

Bibliografía

1. Veronesi V. Tumori della mammella. Protocolo di diagnosi, trattamento-riabilitazione. Forza operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario. Terapia Médica, 1993: 175 (Cap. 8).
2. Wong K, Craig Henderson I. Management of metastatic breast cancer. World J Surg 1994; 18: 98.
3. Harris J, Lippman M, Veronesi V. Breast cancer (third of three parts) Adjuvant therapy of breast cancer. N Engl J Med 1992; 327: 473.
4. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immunotherapy. Lancet 1992; 1: 339.
5. Raudin P, Green S, Melink Dorr T. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: Results of a prospective Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1992; 10: 1284.
6. Sainsbury JRC, Faindon JR, Sherbet GM. Epidermal growth factor receptors and estrogen receptors in human breast cancer. Lancet 1985; 1: 364.
7. Davidson NE, Abeloff MD. Adjuvant therapy of breast cancer. World J Surg 1994; 18: 112.
8. Consensus Conference. Adjuvant therapy for breast cancer. JAMA 1985; 254: 3461.
9. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Br J Cancer 1988; 57: 608.
10. Fisher B, Constantino J, Redmond C. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen receptor positive tumors. N Engl J Med 1989; 320: 479.
11. Bonadonna G. Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. J Clin Oncol 1989; 7: 1380.
12. Bonadonna G, Valagussa P, Veronesi V. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con quimioterapia y/o tratamiento endocrino y quimioterapia primaria. Experiencia del Instituto Nacional de Tumores, Milán, Italia. In: Veronesi V. Serie "Avances en Oncología". Cáncer de mama. Milano: European School of Oncology, 1991: 205 (Vol. II).
13. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P. Cyclophosphamide, methotrexate and Fluoracil with and without Doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. J Clin Oncol 1991; 9: 1124.
14. Buzzoni B, Bonadonna G, Valagussa P. Adjuvant chemotherapy with Doxorubicin plus Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluoracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. J Clin Oncol 1991; 9: 2134.
15. Norton L. Tratamiento adyuvante para el cáncer de mama con axila negativa. Nuevas tendencias en oncología 1992; 4: 74.
16. Henderson IC, Haves DF, Parker LM. Adjuvant systemic therapy for patients with node-negative tumors. Cancer 1990; 65: 2132.
17. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C. Adjuvant and Neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/or endocrine therapy. Seminars in Oncology 1991; 18: 515.
18. Fisher B, Constantino J, Redmond C. A randomized clinical trial evaluating Tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumors. N Engl J Med 1989; 320: 479.
19. Fisher B, Redmond C, Wiskerham L. Doxorubicin containing regimens for the treatment of stage II breast cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. J Clin Oncol 1989; 7: 572.
20. Kaufmann M. Terapia sistémica adyuvante en el carcinoma de mama con ganglios axilares negativos. Nuevas Tendencias en Oncología 1994; 4: 94.

21. **Davidson N, Abeloff M.** Adjuvant therapy of breast cancer. *World J Surg* 1994; 18: 112.
22. **Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G.** Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 137.
23. **Bonadonna A, Zambetti M, Moliterni A.** Información reciente del Instituto de los Tumores de Milán acerca del tratamiento adyuvante y neoadyuvante en el cáncer de mama de alto riesgo. *Nuevas Tendencias en Oncología* 1994; 4: 104.
24. **Bonadonna G, Veronesi V, Brambilla C.** Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1990; 82: 1539.
25. **Mauriac L, Durand M, Avril A.** Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. *Ann Oncol* 1991; 2: 347.
26. **Spitalier JM, Amabric R, Hans D.** Cirugía conservadora con radioterapia para carcinomas de mama estadios I–II. In: Veronesi V. Serie "Avances en Oncología". Cáncer de Mama. Milán: European School of Oncology, 1991; 2: 91.
27. **Veronesi V, Farante G, Veronesi P.** Tratamiento conservador del cáncer de mama: experiencia del Instituto Nacional de Tumores de Milán. Italia. In: Veronesi V. Serie "Avances en Oncología". Cáncer de mama. Milán: European School of Oncology, 1991; 2: 67.
28. **The Upsala – Orebro Breast Cancer Study Group.** Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 277.
29. **Fisher B, Radmond C, Puisse R.** Eight year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822.
30. **Veronesi V, Banfi A, Salvadori B.** Breast Conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668.
31. **Solin L, Fowble B, Schultz D.** The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 21: 279.
32. **Veronesi V, Luini A, Del Vecchio M.** Radioterapia después de cirugía conservadora en mujeres con cáncer de mama localizado. *Nuevas Tendencias en Oncología* 1994; 4: 81.
33. **Recht A, Harris JR.** Cirugía conservadora y radioterapia para el cáncer de mama. In: Veronesi V. Serie "Avances en Oncología". Cáncer de mama. Milano: School of Oncology, 1991; 2: 155.
34. **Williams MR, Walker KJ, Turken A.** The use of an LH–RH agonist (ICI 118630, Zoladex) in advanced premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 629.
35. **Anderson EDC.** Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1939: Zoladem. *Br J Cancer* 1989; 60: 223.
36. **Kaufmann M.** Goserelin, a depot gonadotrophin – releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1113.
37. **Shun – Yuan J, Crang Jordan V.** Antiestrógenos y tratamiento del cáncer de mama. In: Veronesi V. Serie "Avances en Oncología". Cáncer de mama. Milano: European School of Oncology 1991; 2: 188.
38. **Eberlein TJ.** Current management of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1994; 220: 121.
39. **Margolin KA, Doroshow JH, Akman S.** Effective initial therapy of advanced breast cancer with fluoracil and highdose, continuous infusion calcium leucovorin. *J Clin Oncol* 1972; 10: 1278.
40. **Wong K, Craig Henderson I.** Management of metastatic breast cancer. *World J Surg* 1994; 18: 98.
41. **Hudis CA, Norton L.** Terapia sistémica adyuvante en el cáncer de mama. *Nuevas Tendencias en Oncología* 1994; 4: 113.
42. **El-Ashry D, Lippman ME.** Molecular biology of breast carcinoma. *World J Surg* 1994; 18: 12.
43. **Skolnik M, Cannon–Albright L.** Genetic predisposition to breast cancer. *Cancer* 1992; 70: 1747.