

Neoadyuvancia en cáncer de mama

Dr. Alberto Viola

Resumen

En los últimos 40 años la quimioterapia alcanzó ubicación preponderante en el manejo del cáncer de mama (CM), tanto en la enfermedad diseminada como en la etapa posquirúrgica o adyuvante. En ambas situaciones son puntos en controversia el momento adecuado de su comienzo, y si la indicación precoz condicionaría mayor beneficio terapéutico para el paciente. Es así que el rápido avance de la investigación clínica abre una nueva vía a recorrer ahora con la quimioterapia previa a la cirugía o neoadyuvante. En tal sentido conocer los ensayos clínicos en curso permitirá dimensionar a esta estrategia en el manejo del CM.

Palabras clave: Neoplasmas de mama
Quimioterapia

Summary

In the conceptual area of systemic treatment for breast cancer, the authors point out the neoadjuvant strategy. As biological background which sustains neoadjuvancy emphasis is put on the hypothesis of Goldie and Coldman, Fisher, and O'Reilly which refer respectively to resistant cellular clones, growth factors and liberation of angiostatic factors.

There are many advantages of neoadjuvant treatment. By acting on tissues which are anatomically intact it works as an in vivo chemosensitivity test carrying out a simultaneous action on the primary tumor and

micrometastatic foci. When analysing different treatment protocols the study lines set by the Milan Institute and the NSABP are followed. Those essays that aim to increase local control of advanced tumors are pointed out as opposed to those who try to obtain greater indexes of conservative surgery of potentially surgical tumors. With short follow up periods no conclusions can be drawn yet as regards the effect of neoadjuvancy on overall survival. Finally, therapeutic essays with the addition of drugs such as taxanes and vinorelbine are encouraged, bringing the possibility of establishing a new paradigm in the treatment of breast cancer with emphasis on systemic treatments.

Definición

La neoadyuvancia (NA), conocida también como tratamiento primario o de inducción, es el recurso sistémico (citostático y a veces hormonal) administrado previo a los tratamientos locorregionales (cirugía, radioterapia o ambos) con la finalidad de facilitar y mejorar sus resultados y eventualmente, por su acción a distancia, prolongar la supervivencia.

La idea que adquiere mayor interés en la NA es la de concebir a la cirugía, radioterapia y quimioterapia como instancias complementarias, sin ubicar a cualquiera de ellas como subsidarias de los dos restantes.

Fundamentos biológicos

Formulaciones teóricas, estudios experimentales y la propia observación clínica dan fundamentos a la neoadyuvancia (NA). En este sentido son tomados en cuenta:

1) La hipótesis de Goldie y Coldman que postula

1. Profesor Agregado del Servicio de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay. Trabajo presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 7 de julio de 1999.

Correspondencia: Dr. Alberto Viola. Ramón y Cajal 2523, CP 11600. Montevideo, Uruguay.

la administración precoz de fármacos citostáticos efectivos con el fin de disminuir clonas celulares resistentes en el seno de la masa tumoral. Objetivo que cumpliría plenamente la NA ⁽¹⁾.

- 2) Trabajos experimentales desarrollados por Fisher parecen demostrar que la remoción del tumor primario incrementa la circulación de factores de crecimiento séricos, lo que condicionaría acelerar la cinética y crecimiento de los focos metastásicos. Dicha perturbación puede ser controlada con la administración inicial de los citostáticos adecuados ^(2,3).
- 3) Más recientemente O'Reilly hace referencia a la liberación de factores angiostáticos tumorales que actúan enlenteciendo el desarrollo de los implantes metastásicos. La NA lograría controlar el efecto angiogénico antagónico desencadenado por la resección del tumor primario, retardando la velocidad de crecimiento tumoral y también la progresión de micrometástasis ⁽⁴⁾.

Ventajas y desventajas de la neoadyuvancia

Los conceptos muy dinámicos en cuanto a carcinogénesis y diseminación tumoral colisionan, casi naturalmente, con los paradigmas terapéuticos que actúan las más de las veces como barrera de contención frente a nuevas estrategias en la conducción del cáncer de mama. Dichas estrategias se adecúan con mayor flexibilidad a los conocimientos emergentes y sólidamente fundamentados.

Tal es el caso de la NA. Con ella se revierte la clásica secuencia de los tratamientos aceptada en CM desde los años 60: cirugía, radioterapia posoperatoria, y luego el complemento de quimio u hormonoterapia. El preceder los tratamientos locorregionales con una inducción sistémica constituye un cambio de tal magnitud que obliga a considerar en profundidad las ventajas y desventajas imputables a dicha estrategia.

Los principios básicos que guían a la NA deben abarcar el conocimiento: 1) del índice de recurrencia tumoral luego del tratamiento local exclusivo; 2) de la efectividad del régimen sistémico propuesto, al que se le exige alcanzar en la enfermedad avanzada más de 50% de remisiones; 3) razonable toxicidad, que no supere la de los esquemas de la adyuvancia.

Ventajas

En el marco general de esos lineamientos, las ventajas que se adjudican a la NA son:

- a) posibilidad de definir en forma inmediata la respuesta del tumor a los fármacos administrados, constituyendo un verdadero test de quimiosensibilidad *in vivo*;
- b) reducción del volumen del tumor primario, permitiendo a la cirugía control local satisfactorio con márgenes de resección mas económicos. Implica por tanto, preservar estructuras anatómicas con menores índices de mutilación;
- c) certificación patológica del efecto de la quimioterapia: midiendo el grado histológico de la respuesta obtenida con la NA es posible orientar los programas de adyuvancia. Si la respuesta es buena, se continuará con la misma quimioterapia en el posoperatorio. En tumores no respondedores hay que recurrir a nuevas asociaciones de fármacos;
- d) los regímenes de quimioterapia, en especial los intensivos, son mejor tolerados si se administran previo al tratamiento local definitivo;
- e) la indemnidad de las estructuras vasculares no distorsionadas por la cirugía ni por la radioterapia permite a la NA un mayor acceso de los fármacos al interior del tumor;
- f) el tratamiento precoz de las micrometástasis, teóricamente, lleva a disminuir el desarrollo de la resistencia adquirida a los fármacos.

Desventajas

Como todo tratamiento no está exento de inconvenientes o desventajas:

- a) en caso de resistencia a la NA se retrasa el efectivo control local de la afección por medio de los recursos convencionales (cirugía, radioterapia o ambos);
- b) la disminución de la vascularización condicionada por la quimioterapia NA enlentecería la cicatrización de las áreas quirúrgicas;
- c) la obtención de respuesta clínico-patológica satisfactoria, paradójicamente, impone la subestadificación del tumor. Modificando, en esos casos, la estrategia adyuvante adecuada al no tomarse en cuenta elementos de valor pronóstico "controlados" por la NA.
- d) No son pocos los pacientes que respondiendo a la NA con un aparente éxito inicial rechazan

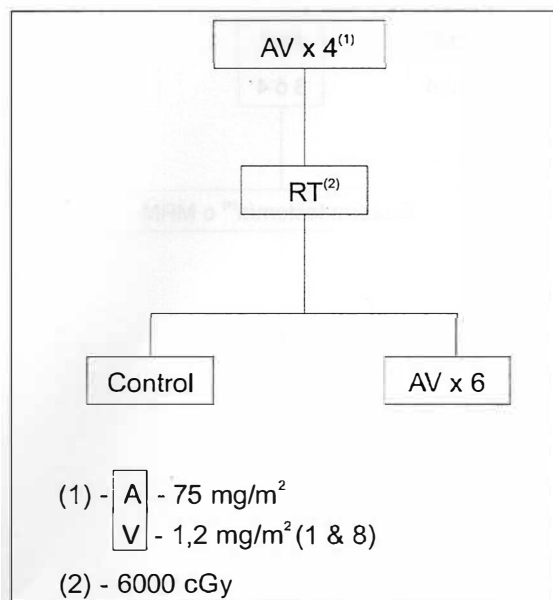


Figura 1. Neoadyuvancia (T3b-4). Ensayo Milán 1978. N = 110

Tomado de De Lena M, Zucalli R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1978.

A: adriamicina; V: vincristina; RT: radioterapia.

la instancia locorregional, no llegando a completar la totalidad del tratamiento.

Análisis de protocolos de neoadyuvancia

El CM es uno de los tumores más frecuentes y resulta un modelo clínico terapéutico en permanente revisión.

El Istituto Nazionale Dei Tumori de Milán no escapa a ese desafío. A lo largo de los años su línea de trabajo permite seguir la evolución de los conceptos básicos en el tratamiento del CM.

La publicación de Zucalli en 1976 abre el escenario a la NA. En dicho trabajo se analiza la historia natural y sobrevida de 454 CM inoperables (T3-T4, NXM0). Todos los pacientes fueron irradiados; de ellas un grupo seleccionado de 133 se operaron a las 6 u 8 semanas de culminada la radioterapia, efectuándose mastectomía radical modificada. Las recaídas (45%) fueron en general precoces, antes de los 18 meses de irradiados. En 68% de los casos, las recaídas se evidenciaron en áreas distantes de los campos de irradiación. La media de sobrevida fue de 2,1 años para aquellos tratados con radioterapia exclusiva y de 3,9 para los sometidos a tratamiento

combinado radio-quirúrgico. Con estos resultados los autores concluyen:

- 1) La radioterapia exclusiva controla a un número muy limitado de CM en estadio T3-T4.
- 2) Los esfuerzos terapéuticos no deben concentrarse únicamente en el control locorregional de la enfermedad.
- 3) Para prolongar el período libre de enfermedad y la media de sobrevida se impone actuar sobre los focos metastásicos. En tal sentido sugieren la combinación de citostáticos con efectividad demostrada en el cáncer diseminado. Es así que comienza a insinuarse el valor de la quimioterapia en las forma avanzadas de CM. Pero es claro que en 1976 no se hace referencia a la NA como una nueva estrategia terapéutica ⁽⁵⁾.

El mismo grupo avanza en sus investigaciones. Dos años más tarde aparecen resultados de otra serie de CM localmente avanzado (T3-T4) tratados ahora con quimio-radioterapia. De Lena fundamenta el comienzo de ese ensayo precisamente en el bajo porcentaje de controles locales con radioterapia y cirugía, y en el alto número de pacientes recaídos a distancia aún durante la propia etapa de irradiación.

El esquema combinado abarcó 110 pacientes con CM inoperable (figura 1). El tratamiento se inició con cuatro ciclos de quimioterapia: adriamicina (75 mg/m²) día 1º y vincristina (1,4 mg/m²) día 1 y 8º de cada ciclo, con intervalos de tres semanas. La quimioterapia fue considerada como de inducción, vale decir cumpliendo aquí la función de NA. La segunda etapa fue la irradiación de la mama y ganglios axilares, supraclaviculares y mamaros internos; las dosis llegaron a 5.000-6.000 cGy en 5-7 semanas.

La etapa adyuvante no fue siempre uniforme, optando entre quimioterapia, ooforectomía o estrogenoterapia en el grupo de pacientes afeadas.

La NA en este ensayo apuntó por un lado a facilitar la acción de la radioterapia y a la vez comparar dichos resultados con los previos de radioterapia exclusiva en cuanto al control local y a distancia de la enfermedad avanzada.

Con la quimioterapia primaria se obtuvo 13,5% de remisiones completas y 58,5% de remisiones parciales. A la vez en 82% de los pacientes la enfermedad fue controlada luego de la

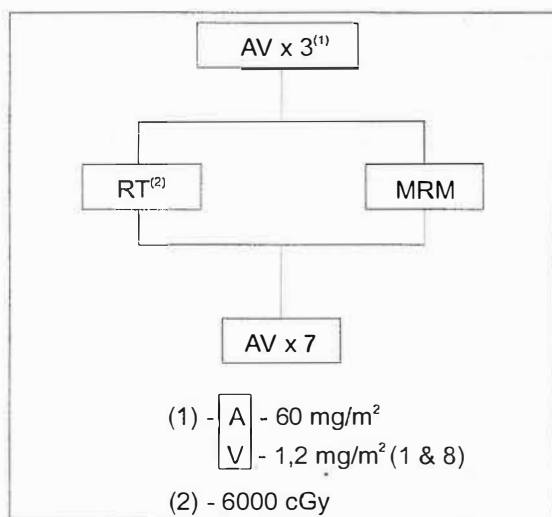


Figura 2. Neoadyuvancia (T3b-4). Ensayo Milán 1981. N = 132

Tomado de De Lena M, Varini M, Zucalli R, et al. Multi-modal treatment for locally advanced breast cancer. Cancer Clin Trials 1981.

A: adriamicina; V: vincristina; RT: radioterapia.

radioterapia, superando así con la combinación quimio-radioterapia 50% de los ensayos de radioterapia como recurso único. La sobrevida a tres años pasó a 52%, frente a 40% de los que recibieron radioterapia exclusiva con la combinación de quimio-radioterapia, frente a 40% de los que recibieron radioterapia exclusiva ($p=0,02$).

Si bien el ensayo valida a la NA, sugiere que aún sin alcanzarse la combinación terapéutica satisfactoria se debería optimizar la asociación de fármacos, la duración de la quimioterapia y la eventual indicación de hormonoterapia en aquellas pacientes con receptores hormonales positivos ⁽⁶⁾.

En los años siguientes se avanza hacia un nuevo objetivo: aumentar los índices de operabilidad del CM. Para ello se recurre a nuevas asociaciones de las herramientas ya disponibles.

En 1981 el propio De Lena pone en marcha un estudio randomizado tendiente a definir el mejor tratamiento lorregional en CM avanzado (T3B-T4): radioterapia o cirugía pero ambos con una etapa de NA (figura 2).

Al total de 132 pacientes se les administra como NA tres series de quimioterapia consistentes en adriamicina 60 mg/m² día 1^a, vincristina 1,2 mg/m² día 1 y 8 de cada ciclo. Un grupo de 67 mujeres se irradió a dosis de 6.000 cGy en seis semanas; y las 65 restantes fueron sometidas a

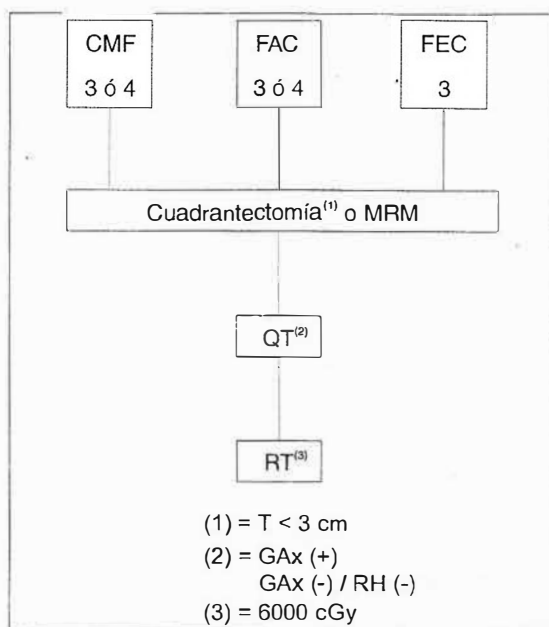


Figura 3. Neoadyuvancia (T2-3; N0-2). Ensayo Milán 1988. N = 165.

Tomado de Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors rates of breast of three centimeters or more. J Natl Cancer, 1990.

CMF: ciclofosfamida, metrotexate, fluoruracilo; FAC: fluoruracilo, adriamicina, ciclofosfamida; FEC: fluoruracilo, epirrubina, ciclofosfamida; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

mastectomía radical. Culmina el tratamiento con siete ciclos de la misma quimioterapia usada en la etapa de inducción.

La respuesta tumoral a los tres ciclos de NA fue rápida, lográndose 51,5% de remisiones: 3,5% completas y 48% parciales.

La radioterapia obtuvo 60% de remisiones completas y 35% remisiones parciales. Obviamente el control fue de 100% de las mastectomizadas. Al final del tratamiento las diferencias no fueron significativas entre los dos grupos ni en términos de recidivas (31 y 29,6%) ni de sobrevida a cuatro años con 51,7% y 49,1% respectivamente.

Las conclusiones de esta serie hacen referencia: 1) a la importancia de los tratamientos combinados; 2) a la buena tolerancia a la quimioterapia tipo AV en pacientes irradiados, no detectándose cardiotoxicidad con dicha asociación; 3) a que los porcentajes de recaídas locorregionales son abatidos con tratamientos sistémicos; 4) la historia natural del CM localmente avanzado, no siempre predecible, obligaría a definir variables

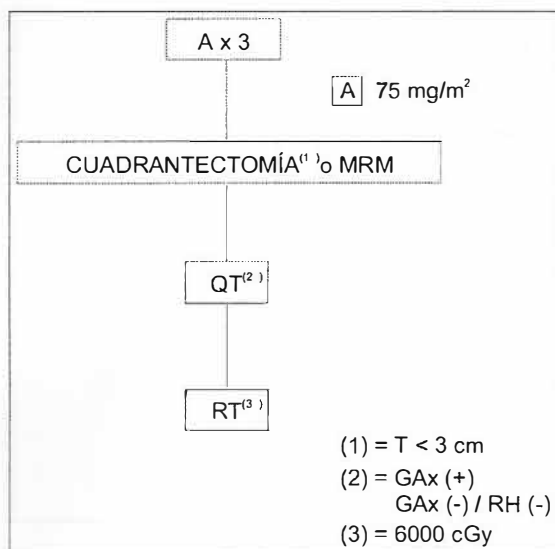


Figura 4. Neoadyuvancia (T2-3; N0-2). Ensayo Milán 1990. N = 210
 Tomado de Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Response to primary chemotherapy increases rates of breast preservation and correlates with prognosis. Proc ASCO 1994.
 A: adriamicina; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

pronósticas que permitan ajustar con mayor precisión las instancias terapéuticas ⁽⁷⁾.

En la década del 90 el Instituto de Milan orienta la NA hacia el tratamiento de CM operables (T2-3; N0-2) y en esta situación la finalidad básica es evitar la cirugía mutilante. En esa línea se publican dos trabajos. En el primero de ellos, aceptando el valor de la NA (ya demostrado en cánceres localmente avanzados), se incluyeron 165 mujeres candidatas a mastectomía, con tumores de 3 o más cm de diámetro.

En el diseño del estudio la NA consistió en tres o cuatro ciclos de los esquemas: CMF (ciclofosfamida 600 mg/m², metotrexate 40mg/m², 5-fluoruracilo 600 mg/m² días 1 y 8 de cada ciclo); FAC (5-fluoruracilo 500 mg/m² día 1 y 8; adriamicina 50 mg/m² día 1 y ciclofosfamida 500 mg/m² día 1); o FEC (sustituyendo adriamicina por epirrubicina 75 mg/m²). La adyuvancia se reservó para pacientes con ganglios axilares positivos o con ganglios axilares negativos con receptores hormonales negativos (figura 3).

La etapa quirúrgica se planifica luego de la NA, con evaluación clínica y mamográfica de los diámetros tumorales. Aquellos tumores que persisten con diámetros mayores de 3 cm pasan a

mastectomía radical, y a cuadrantectomía si los diámetros son de 3 cm o menos.

La irradiación se indicó en el grupo de pacientes con cirugía conservadora; administrando 6.000 cGy en 6 semanas sobre mama, región basiaxilar y cadena mamaria interna.

La NA, con cualquiera de los tres esquemas, logra reducción de más de 50% del volumen tumoral en 70 a 87% de los casos. El grado de respuesta fue inversamente proporcional al tamaño del tumor e independientemente de la asociación de fármacos administrados. Como resultado final, en 127 mujeres (81% del total) se evitó la mastectomía radical, en 7 de ellas con remisión histológica completa.

El período de seguimiento de la serie es relativamente corto como para evaluar el efecto de la NA en cuanto a recidivas o recaídas a distancia o ambas. Bonadonna concluyó:

- 1) que dosis plenas de quimioterapia inducen sin riesgos un alto porcentaje de reducciones tumorales como para permitir cirugía conservadora en pacientes que de otra forma serían candidatas a mastectomía.
- 2) Como resultado preliminar no es posible determinar si la NA influye en el pronóstico de los cánceres resecables.
- 3) Probablemente el grado de respuesta a la NA sea un real test *in vivo* para seleccionar la quimioterapia a usar en la etapa adyuvante ⁽⁸⁾.

Este trabajo se considera promisorio y lleva al equipo de Milán a un segundo ensayo de NA también en CM operable. La selección de pacientes y esquema general de tratamiento es similar al utilizado en 1988; su única variante es en la NA, utiliza adriamicina como monodroga a dosis de 75mg/m² cada tres semanas por un total de tres ciclos (figura 4).

En una población de 210 mujeres los resultados fueron similares a los obtenidos con poliquimioterapia neoadyuvante: respuesta completa o parcial mayor de 50% en 74% de las pacientes, permitiendo 83% de cirugías conservadoras. Los autores concluyen: 1) sobre la eficacia de la adriamicina exclusiva en la etapa de inducción; 2) sugieren investigar posible correlación entre la respuesta tumoral a la NA y pronóstico de los pacientes respondedores, ya que probablemente

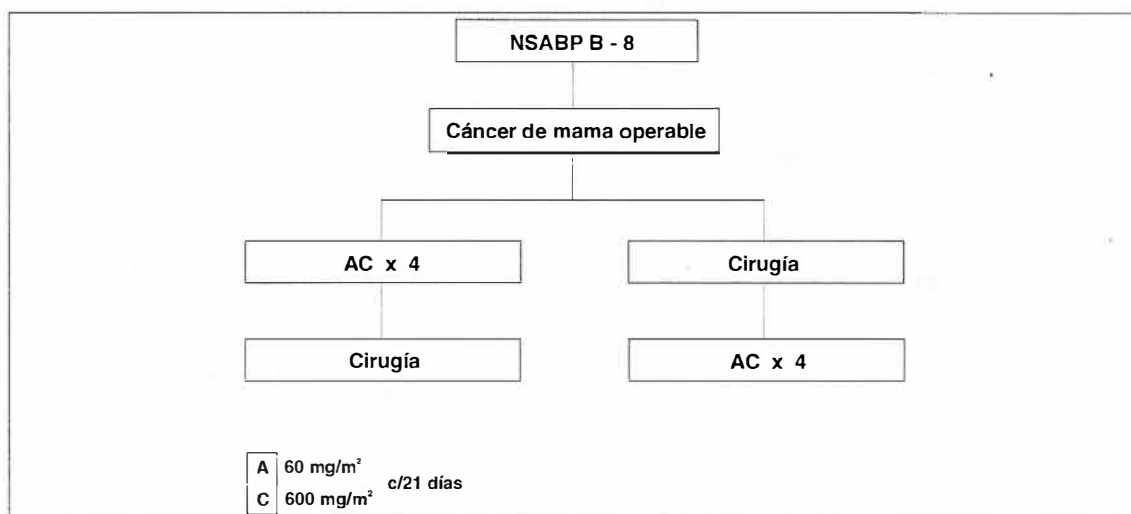


Figura 5. Neoadyuvancia. Tomado de Fisher B. ASCO 1994. N = 165.

CMF: ciclofosfamida, metotrexate, fluoruracilo; A: adriamicina; C: ciclofosfamida; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast Project.

serían el grupo con mayor posibilidades de control de las micrometástasis ⁽⁹⁾.

En paralelo con las publicaciones europeas, el NSABP también se embarca con la quimioterapia preoperatoria en CM (T1-2-3, N0-1, M0). Su estudio B18 apunta a la reducción del tumor primario y con ello un mayor porcentaje de cirugía conservadora. También propone analizar si la NA es más efectiva que la adyuvancia en prolongar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia. Finalmente, busca definir si la regresión del tumor primario y de los ganglios axilares se correlaciona con una mayor supervivencia. A tales efectos y como hecho importante, antes de la randomización los investigadores indican el tipo de cirugía que intentarán realizar: mastectomía o lumpectomía. Las 1.523 pacientes recibieron la asociación de adriamicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días en cuatro cursos; un grupo como NA, y el otro como tratamiento adyuvante. En ambos casos (NA o adyuvancia), la irradiación comenzó al mes de completados los cuatro ciclos de quimioterapia (figura 5).

En la rama de NA se alcanzó reducción tumoral en 80% de los pacientes, 36% con remisión clínica completa y de ellos 26% con remisión patológica también completa. A nivel axilar la respuesta se objetivó en 89% de los pacientes con ganglios clínicamente positivos.

Desde el punto de vista quirúrgico, se efectuaron 12% más lumpectomías de las previstas ini-

cialmente en las mujeres bajo NA, siendo el porcentaje aún más elevado en los tumores de más de 5 cm.

Hasta su publicación, con un período de seguimiento corto, a pesar de la eficacia de la NA en la reducción del volumen tumoral y del compromiso ganglionar axilar, no se marcaron diferencias a favor de la NA ni en período libre de enfermedad ni en supervivencia global. En cuanto a la indicación del tratamiento de inducción los autores son muy cautos. Postulan su validez en tumores que por su volumen no sean aptos para cirugía conservadora. En tumores inicialmente pasibles de lumpectomía, sólo consideran indicar la NA en el marco de protocolos de investigación clínica y no con criterio asistencial ⁽¹⁰⁾.

Otro de los aspectos a que apunta el estudio es investigar la respuesta del tumor a la NA como predictora de su potencial efecto sistémico sobre las micrometástasis. En tal sentido parece probable que sólo se eliminen dichos focos en aquellos pacientes con remisión patológica completa del tumor primario. En ese sentido las estrategias a desarrollar en un futuro inmediato tienden a la incorporación de nuevos fármacos o a la prolongación del tiempo de la NA o ambas cosas ⁽¹¹⁾.

Conclusión

Los mayores éxitos de la quimioterapia antineoplásica se anotan en linfomas, tumores testiculares y en algunos tumores pediátricos. En todos

ellos el alto índice de remisiones completas es el requisito, casi básico, para obtener largos períodos libres de enfermedad, y en muchos casos curaciones. La NA es el tumor epitelial más frecuente de la mujer: el de mama, ofrece la oportunidad de investigar dichas hipótesis.

Si bien todos los trabajos de investigación clínica en NA se sustentan en torno a similares conceptos, los objetivos e indicaciones de esta estrategia han ido cambiando en el correr de los años.

En sus inicios, en los cánceres avanzados, en los que ni siquiera se plantaba la cirugía o ésta era un seguro fracaso, la asociación de quimioterapia a la irradiación buscó disminuir el porcentaje de recidivas locales. Posteriormente, con perspectiva más ambiciosa se orientó a la NA hacia resultados que permitieran aumentar las indicaciones de cirugía en tumores que por su extensión locorregional, resultaban de inicio inoperables. Por último, las importantes reducciones del volumen tumoral luego de quimioterapia de inducción, llegaron a abatir el número de mutilaciones mamarias, haciendo a esas pacientes aptas para diferentes técnicas de cirugía conservadora.

Los resultados de distintos ensayos de NA con dosis plenas de citostáticos, bajo diferentes asociaciones y en algunos casos como monoquimioterapia, inducen con amplios márgenes de seguridad y escasa toxicidad a un muy buen control del CM, llegándose en algunos casos a la remisión histológica completa.

Los resultados obtenidos hasta el presente corresponden en general, a estudios con períodos de seguimiento aún cortos. No permiten por esa causa determinar con certeza si la NA actuando sobre focos de micrometástasis influye en el pronóstico de este grupo de pacientes, cumpliendo similar función que la adyuvancia en la prolongación de los intervalos libres de enfermedad y eventualmente en la sobrevida.

De todas formas, quedan aún otros aspectos a investigar en NA de CM, los que seguramente fundamentarán nuevos ensayos:

- a) Tipo de quimioterapia.
- b) Densidad e intensidad de la misma.
- c) Incorporación de nuevos fármacos como taxanos y vinorelbina.

- d) Valor pronóstico y aún predictivo de los receptores hormonales, grado de diferenciación tumoral, ploidía, índice de marcado, sobreexpresión de p53 y HER-2 neu.

Finalmente queda abierta la posibilidad de un cambio radical en los conceptos tradicionales en el tratamiento del CM, de tal forma que el nuevo paradigma ubique a los recursos locorregionales (cirugía, radioterapia o ambas) como herramientas adyuvantes a la quimioterapia de inducción.

¿Podrá llegarse en un futuro a prescindir de la cirugía en el manejo de estas situaciones?

Bibliografía

1. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous metation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-33.
2. 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: 1488-92.
3. Gunduz N, Fishcher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39: 1361-5.
4. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by Lewis lung cancer. *Cell* 1994; 79: 315-28.
5. Zucalli R, Uslenghi C, Kenda R et al. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 1976; 37: 1422-31.
6. De Lena M, Zucalli R, Viganotti G et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1: 53-9.
7. De Lena M, Varini M, Zucalli R et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. *Cancer Clin Trials* 1981; 4: 229-36.
8. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer* 1990; 82: 1539-45.
9. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C et al. Response to primary chemotherapy increases rates of breast preservation and correlates with prognosis. *Proc ASCO* 1994; 230: 107 (abstract).
10. Fisher B, Brown, A, Mamounas E 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: 2483-93.
11. Mamounas E. Overview of National Surgical Adjuvant Breast Project Neoadjuvant Chemotherapy Studies. *Semin Oncol* 1998; 25 (suppl 3): 31-5.