

# Cáncer de mama

## Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales

Rocío Sánchez C<sup>1</sup>, Emil Schneider B<sup>2</sup>, Gustavo Martínez R<sup>3</sup>, Carlos Fonfach Z<sup>4</sup>.

### RESUMEN

*El cáncer de mama sigue siendo actualmente un problema de salud pública que amenaza a las mujeres chilenas, sobre todo después de los 40 años de edad. Constituye el cáncer más frecuente de la mujer occidental, siendo la principal causa de muerte en Europa, Estados Unidos de Norteamérica, Australia y la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en Chile, superado sólo por el cáncer de vesícula biliar.*

*Una vez hecho el diagnóstico, basándonos en antecedentes clínicos, examen físico e imagenología complementaria, debemos optar por el mejor tratamiento. Para ello contamos con terapia local, dentro de la cual podemos nombrar la cirugía, la cual será conservadora o no conservadora dependiendo de la etapa en la cual se haya diagnosticado el cáncer y la radioterapia (RDT). Además, existe la terapia sistémica, donde tenemos la quimioterapia (QMT) y la hormonoterapia, la cual se basa en la gran hormonodependencia de esta neoplasia.*

*Actualmente se ha investigado el rol de ciertos marcadores tumorales, los cuales son utilizados actualmente como factores pronósticos, para determinar riesgo de recidiva, realizar seguimiento post tratamiento y evaluar respuesta al tratamiento. (Palabras claves/Key words: Niveles de Berg/Berg levels, Cáncer de mama/Breast cancer, Marcadores tumorales/Tumoral markers).*

### INTRODUCCIÓN

Es uno de los cánceres más frecuentes en la mujer, su incidencia es de 34.9/100.000 mujeres > 15 años, de 60.4/100.000 mayores de 35 años, la cual ha ido en aumento debido probablemente a la difusión de métodos diagnósticos que han permitido desarrollar programas de pesquisa precoz (mamografía), hecho que ha permitido una mayor supervivencia libre de enfermedad, al permitir realizar tratamientos a tiempo<sup>1-3</sup>. Su tasa de mortalidad es de 12-13/100.000 mujeres, la cual aumenta significativamente después de los 40 años.

Este artículo pretende revisar las distintas modalidades terapéuticas y el rol actual que tiene los marcadores tumorales en el seguimiento y tratamiento del cáncer de mama.

### Anatomía

Para poder comprender a cabalidad las modalidades terapéuticas es importante tener clara la anatomía de la mama, la cual constituye una glándula ubicada sobre el músculo pectoral mayor en la cara anterior del tórax. Se extiende en el plano vertical entre la 2-6 costilla y en el plano horizontal entre el esternón y la línea axilar anterior (Figura 1). Unida a la piel a través de ligamentos suspensorios.

Está constituida por tejido conectivo denso y fibras musculares lisas, en cuyo espesor se ubican conductos galactóforos, los cuales forman los 15-20 lóbulos de tejido glandular constituyendo la glándula propiamente tal. Cada lóbulo es drenado por un conducto hacia el pezón (Figura 2).

<sup>1</sup> Médico General.

<sup>2</sup> Gineco-obstetra. Subdepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Regional de Valdivia.

<sup>3</sup> Interno Medicina. Universidad Austral de Chile

<sup>4</sup> Residente de Cirugía. Instituto de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile.

Correspondencia a: Dr. Emil Schneider B. [seyschnb@gmail.com](mailto:seyschnb@gmail.com)

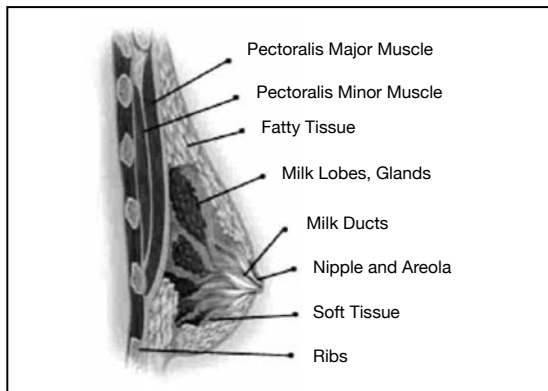


FIGURA 1. Relaciones anatómicas.

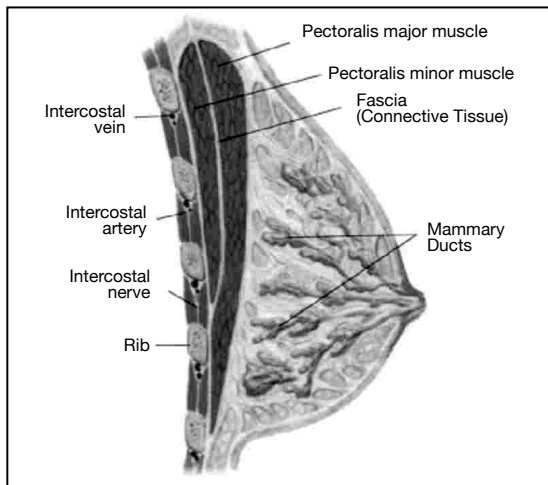


FIGURA 2. Anatomía interna.

Se sabe que la linfa llega al plexo subareolar, terminando el 75% de ésta en ganglios linfáticos axilares, los cuales se dividen en tres niveles de Berg según su posición anatómica (Figura 3):

- 1) Bajo el borde inferior del pectoral menor.
- 2) Posterior al pectoral menor.
- 3) Subclavicular.

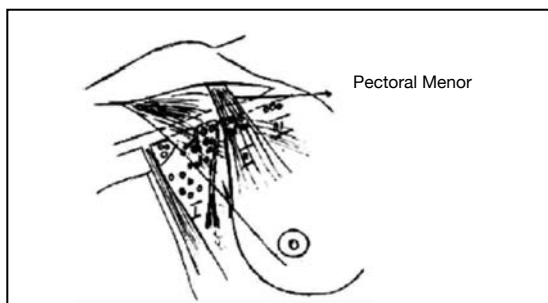


FIGURA 3. Niveles de Berg.

La irrigación de la porción medial está dada por las ramas perforantes de la arteria torácica interna, la de la porción lateral está dada por ramas mamarias de la arteria torácica lateral y las arterias intercostales posteriores.

**Clasificación TNM del cáncer de mama** (Figuras 4 y 5).

#### CLASIFICACION TNM CÁNCER MAMARIO

##### T = Tumor

- Tx : Tumor desconocido
- To : Sin evidencias de tumor primario
- Tis : Carcinoma *in situ* (CDIS - CLIS - Paget no asociado tumor)
- T1 : Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor
  - T1 mic : Microinvasión menor de 0,1cm en su diámetro mayor
  - T1a : Tumor de 0,5 cm o menos
  - T1b : Tumor mayor de 0,5 cm y hasta 1 cm
  - T1c : Tumor mayor de 1 cm y hasta 2 cm
- T2 : Tumor mayor de 2 cm y hasta 5 cm
- T3 : Tumor mayor de 5 cm
- T4 : Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel
  - T4a : Extensión a pared torácica
  - T4b : Piel con edema, ulceración o nódulos satélites en la mama
  - T4c : Suma de a + b
  - T4d : Cáncer inflamatorio

FIGURA 4. Clasificación TNM del cáncer de mama.

##### N = Linfonodos regionales

- Nx : No pueden ser evaluados por falta de datos
- N0 : Ausencia de adenopatías palpables
- N1 : Metástasis axilares homolaterales móviles palpables
- N2 : Metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por imágenes (salvo linfocintigrafía) o por examen clínico, en ausencia clínica de metástasis en axila.
  - N2a : Metástasis axilares homolaterales fijas entre sí o a otras estructuras.
  - N2b : Metástasis en cadena mamaria interna homolateral en ausencia clínica de metástasis axilares.
- N3 : Metástasis infraclaviculares homolaterales o en mamaria interna homolaterales detectadas por imágenes o clínica y presencia de metástasis axilares; o supraclaviculares homolaterales con o sin compromiso de linfonodos de axila o mamaria interna.
  - N3a : Metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales y en axilares
  - N3b : Metástasis en linfonodos de mamaria interna homolaterales y en axilares
  - N3c : Metástasis en linfonodos supraclaviculares

##### M = Metástasis a distancia

- Mx : No hay datos
  - M0 : Sin metástasis sistémicas demostrables
  - M1 : Metástasis sistémicas presentes
- Es importante saber que esta nueva clasificación incorpora los Tmic y a la cadena mamaria interna dentro de N.

FIGURA 5. Clasificación TNM del cáncer de mama.

**Estadificación TNM (Figura 6).**

ESTADIFICACION TNM			
Estadio 0	=	Tis	N0 M0
Estadio I	=	T1	N0 M0
Estadio II A	=	T0	N1 M0
		T1	N1 M0
Estadio II B	=	T2	N0 M0
		T2	N1 M0
		T3	N0 M0
Estadio III A	=	T0	N2 M0
		T1	N2 M0
		T2	N2 M0
		T3	N1 M0
		T3	N2 M0
Estadio III A	=	T4	N0 M0
		T4	N1 M0
		T4	N2 M0
Estadio III B	=	Cualquier T N3 M0	
Estadio IV	=	Cualquier T + cualquier N + M1	

**FIGURA 6. Estadificación TNM.**

Estadio I y II	: Tempranos y curativos.
Estadio III	: Locorregionalmente avanzado.
Estadio IV	: Diseminado y se considera incurable.

**FIGURA 7. Estadificación TNM.****Modalidades terapéuticas**

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario, por lo que cada caso diagnosticado es analizado en un Comité Oncológico, el que toma decisiones terapéuticas de acuerdo a la estadificación clínica y recomendará los protocolos de tratamientos adecuados para cada mujer. Se divide en 2 grandes terapias, la locorregional (cirugía y RDT) y la terapia sistémica (QMT y Hormonoterapia).

**Terapia locorregional****1) Cirugía conservadora**

- Tumorectomía: extirpación del tumor con un margen de tejido normal alrededor de éste (1-2 cm.).
- Mastectomía parcial (segmentaria): Extirpación parcial de la glándula mamaria incluyendo el tumor en el espesor del espécimen<sup>4</sup>, incluyendo los niveles I y II de Berg.

**Contraindicaciones de cirugía**

**conservadora: siendo éstas absolutas y relativas**

- Relación mama-tumor desfavorable.
- Multicentricidad.
- Microcalcificaciones sospechosas difusas o extensas.
- Contraindicación de irradiación (Embarazo-Radioterapia previa).
- Imposibilidad de obtener márgenes quirúrgicos negativos con resultados cosméticos aceptables.
- Preferencia de la paciente por una mastectomía.
- Paciente no controlable.
- Tumor mayor a 4 cm.
- Dificultad para realizar radioterapia (Enfermedades del mesénquima)

**2) Cirugía no conservadora**

- Mastectomía total (o simple): se extirpa toda la mama desde la fascia del pectoral mayor. No incluye linfonodos.
- Mastectomía simple extendida: igual a la anterior incluyendo I y II nivel de Berg.
- Mastectomía radical: extirpa toda la mama, incluyendo I, II y III nivel de Berg y el músculo pectoral mayor.
- Mastectomía radical modificada: igual a la anterior sin incluir músculo pectoral.

Los objetivos de la disección axilar en la cirugía es obtener información sobre la diseminación regional del cáncer, para lo cual se deben extirpar mínimo 10 ganglios, lo cual nos permite realizar la estadificación, establecer el pronóstico y determinar terapia adyuvante.

**3) Radioterapia**

Está demostrado como tratamiento eficaz, de baja morbilidad y bien tolerado, cuyo principal objetivo es disminuir la tasa de recurrencia loco-regional<sup>5-7</sup>, por lo que está indicada en las siguientes situaciones:

- Como terapia neoadyuvante facilitando la cirugía conservadora en tumores operables pero de gran tamaño.
- Como terapia adyuvante post mastectomía cuando existe riesgo elevado de recidiva loco-regional (tumores >5 cm, extensión histológica a piel y músculo), post cirugía conservadora y cuando los ganglios axilares están comprometidos.

## Terapia sistémica

### 1) Quimioterapia

Está indicada en tumores > 2 cm (entre 1-2 cm con factores de mal pronóstico), ganglios axilares comprometidos y como terapia neoadyuvante para reducir tamaño tumoral permitiendo así realizar cirugía conservadora<sup>8-11</sup>.

Está demostrado que es más efectiva cuando se asocian dos o más fármacos, siendo las combinaciones más frecuentes:

- seis ciclos de fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC).
- seis ciclos de ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo (CMF).
- cuatro ciclos de adriamicina y ciclofosfamida (AC).

### 2) Hormonoterapia

Se basa en la intensa hormonodependencia (niveles de estrógeno) de las células que conforman el cáncer de mama<sup>12-13</sup>.

La hormonoterapia se divide en 2 grandes grupos:

- 1) Tratamientos competitivos:
  - Antiestrógenos.
  - Progestágenos.

- 2) Tratamientos inhibidores de la síntesis:
  - Inhibidores de la aromatasas.

Dentro de los antiestrógenos más utilizados en el cáncer de mama se encuentra el Tamoxifeno, el cual actúa como antagonista de los receptores de estrógenos en la mama, produciendo así un efecto citostático en las células neoplásicas y como agonista de los mismos receptores en hueso y útero, por lo que previene la osteoporosis y aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial<sup>12</sup>.

Está demostrado que reduce el riesgo de recidiva, de muerte y la incidencia de cáncer mamario contralateral en un 47% al usarse en dosis de 20mg/día por 5 años. Aún están pendientes las conclusiones del estudio ATLAS, que por informes preliminares obtenidos, al parecer su uso por 10 años sería de mayor utilidad. Dentro de sus reacciones adversas podemos nombrar náuseas, vómitos, aumento de peso, cefaleas, tromboflebitis, leucopenia, amenorrea, hiperplasia endometrial, aumento de los eventos trombóticos y de cáncer de endometrio, los cuales no son estadísticamente significativos<sup>14-15</sup>.

Los progestágenos (megestrol y acetato de medroxiprogesterona) tienen un efecto antiproliferativo sobre los tumores con receptores de progesterona (RP) positivos, esto debido a que regulan la activación de los receptores de estrógenos (RE) frenándolos, reduciendo así la acción estrogénica.

Los inhibidores de la Aromatasas bloquean la acción de esta enzima, cuya función es convertir andrógenos en estrógenos.

Tipo I: derivados esteroideos de la androstendiona: formestano (1generación), exemestano (2 generación) y el atamestano (3 generación).

Tipo II: inhibidores no esteroideos aminoglutetimida (1generación), fadrozol (2 generación) y letrozol, anastrozol y vorazol (3 generación).

## Tratamiento según estadio

**Estadio I:** neoplasia temprana y curativa.

### 1) Cirugía<sup>16-23</sup>:

- Mastectomía parcial más disección axilar ipsilateral nivel I y II de Berg.

Si no es posible:

- Mastectomía simple extendida o radical modificada.

### 2) Radioterapia<sup>7,23-27</sup>:

- Mama remanente: Siempre.

Territorios ganglionares:

- Axila positiva: a todas las regiones nodales.
- Axila negativa: en tumores centrales y cuadrantes internos RT a mamaria interna y fosa supraclavicular.

### 3) Quimioterapia:

- Linfonodos axilares histológicamente positivo.
- Axila histológicamente no comprometida:
  - Tumores: < 1 cm No QMT.
  - Tumores: 1 - 2 cm QMT según factores de riesgo histopatológicos.
  - Tumores: ≥ 2 cm Quimioterapia.

### 4) Hormonoterapia: cuando tenemos estudio histológico con receptores hormonales positivos<sup>28-32</sup>.

**Estadio II:** neoplasia temprana y curativa.

- 1) **Cirugía conservadora**, si hay contraindicación: Mastectomía simple extendida ó radical modificada<sup>16-23</sup>.

- 2) **Radioterapia**<sup>7,23-27</sup>:
  - Cirugía conservadora: mama remanente.
  - Cirugía radical: RT a pared torácica.
  - Regiones ganglionares: igual que en estadio I.
- 3) **Quimioterapia**: igual que en estadio I
- 4) **Hormonoterapia**: igual que en estadio I.

**Estadio III:** neoplasia locoregionalmente avanzada.

- 1) **Quimioterapia**:
  - 4 ciclos de inducción.
  - Si hay remisión: Mastectomía simple extendida o parcial.
- 2) **Radioterapia**: Al lecho operatorio y territorios nodales después de la mastectomía.
- 3) **Quimioterapia**: Se completan 8 ciclos.
- 4) **Hormonoterapia**: Selectiva.

**Estadio IV:** neoplasia diseminada e incurable.

- 1) **Cirugía**:
  - Mastectomía de aseo.
- 2) **Radioterapia**: Paliativa según cada caso.
- 3) **Quimioterapia**:
  - 4 ciclos AC (Adriamicina-Ciclofosfamida) más 4 ciclos CMF (Ciclofosfamida-Metotrexato-5 Fluoruracilo)
- 4) **Hormonoterapia**<sup>34</sup>.

#### Complicaciones de la Cirugía

- 1) **Precoces**: hemorragia, serosa, infección de herida operatoria y lesiones nerviosas.
- 2) **Tardías**: linfedema (Figura 8), hombro doloroso y lesiones nerviosas.



**FIGURA 8.** Paciente con linfedema.

#### Marcadores tumorales

Son sustancias que pueden estar en cantidades mayores que las normales en sangre, orina, o tejidos de los pacientes portadores de ciertos tipos de cáncer. Son producidos por el propio tumor o por el cuerpo como respuesta a la presencia de éste. Son de utilidad en la detección y diagnóstico, evaluar la respuesta del paciente al tratamiento, determinar el pronóstico, y realizar seguimiento (detectar la recidiva). Las desventajas son que pueden elevarse en pacientes con procesos benignos, no se elevan en todos los pacientes, especialmente en los estadios tempranos y muchos no son específicos de un determinado tipo de cáncer.

El CEA (antígeno carcinoembrionario) y el CA 15-3 son de utilidad sólo para controlar la respuesta al tratamiento y monitorizar recidivas, para lo cual se miden antes y después de la terapia (operación o quimioterapia).

Los receptores hormonales, son un tipo de marcadores tumorales cuya expresión en el tumor nos permite clarificar el pronóstico de la neoplasia, los cuales son determinados a través de análisis inmunohistoquímicos (AC.monoclonales).

EGFR (Receptor tirosin kinasa de transmembrana), cuya frecuencia de positividad varía entre un 14% a 91%, está relacionado inversamente con el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, por lo que aquellos tumores que son EGFR positivos tienen una respuesta disminuida a la terapia hormonal con tamoxifeno y por ende una menor supervivencia libre de enfermedad.

Catepsina D es una proteasa lisosomal que es sobreexpresada por algunos tumores de mama, cuyo precursor proteico (pro-catepsina D) tiene actividad mitogénica y en un ambiente ácido ocasiona proteólisis de membranas basales, por lo que se ha postulado que favorecería la invasión y el desarrollo de metástasis.

HER 2 (factor de crecimiento epidérmico humano-2) son genes comprometidos con el crecimiento y la proliferación celular. El producto de estos genes es un receptor glicoproteico de transmembrana, estructuralmente similar a EGFR, cuyas formas mutadas promueven la transformación neoplásica de las células, transmitiendo señales de crecimiento desde la membrana al núcleo aumentando la división celular<sup>36-39</sup>. Un 25-30% de todos los cánceres de mama sobreexpresan *HER 2*, éstos tienen mal pronóstico, mayor riesgo de recurrencia, mayor

crecimiento y producen metástasis con mayor rapidez<sup>35</sup>.

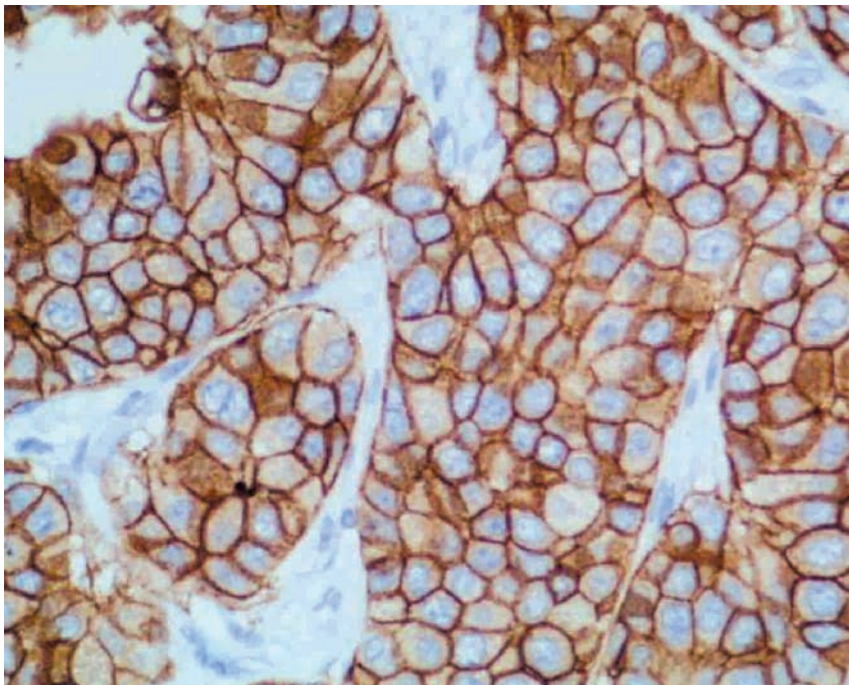
El Hercep test (Figura 9 - Tabla1) es un ensayo inmunohistoquímico para determinar la sobreexpresión de la proteína HER2 en los tejidos de cáncer de mama, se evalúa la intensidad y el patrón de coloración de la membrana.

### Trastuzumab (Herceptin):

Anticuerpo monoclonal que se une con el receptor HER2, mejora el pronóstico, la sobrevida y reduce el riesgo de recidivas. Se recomienda tratar con trastuzumab por 12 meses (Figura 10- Figura 11).

**Tabla 1: Interpretación del Hercep test.**

Validación del ensayo		
Resultado para el informe	Determinación de sobreexpresión de proteína HER2	Patrón de coloración
0	Negativo	No se observa coloración, o la coloración de membrana es menos del 10% de las células tumorales
1+	Negativo	Se detecta coloración de membrana ligeramente perceptible en más del 10% de las células tumorales. Las células están coloreadas sólo en parte de la membrana
2+	Positivo	Se observa coloración de débil a moderada en toda la membrana en más del 10% de las células tumorales
3+	Positivo	Se observa una fuerte coloración en toda la membrana en más del 10% de las células tumorales



**FIGURA 9. Hercep test. Carcinoma ductal infiltrante: inmunotinción para HER-2. Positividad de membrana con (3+) de intensidad.**

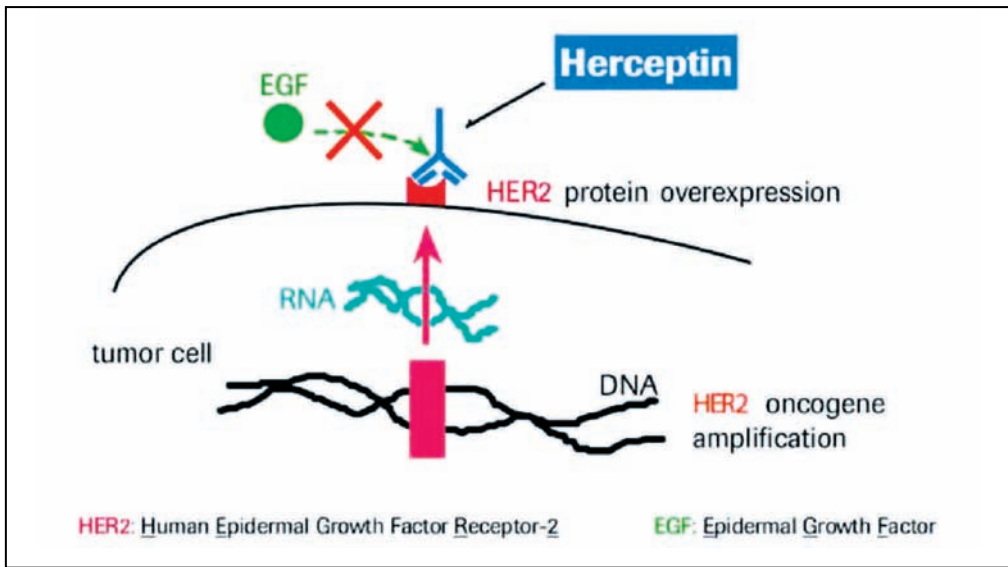


FIGURA 10. Esquema de acción del Herceptin.

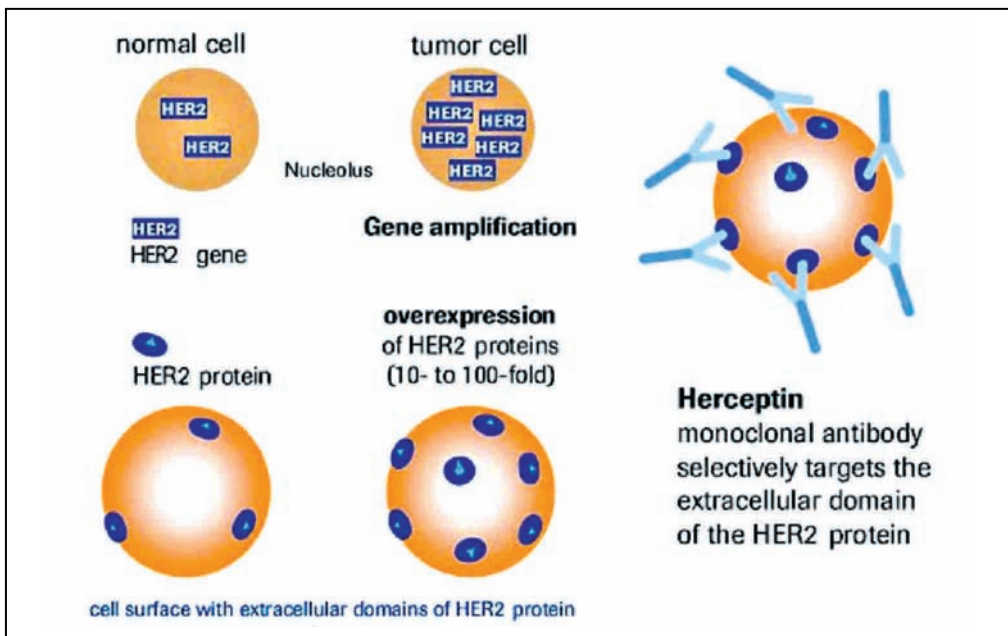


FIGURA 11. Esquema de acción del Herceptin.

## REFERENCIAS

1. Willett, WC; Rockhill, B.; Hankinson, SE.; Hunter, D.; Colditz, GA. Epidemiology and Nongenetic Causes of Breast Cancer. In *Diseases of the Breast*. Ad: Harris J. et al. *Second Edition* 2000, (IV): 175-220.
2. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Ministerio de Salud. Registro Civil. 2001.
3. Peralta O. Cáncer de mama en Chile. Datos epidemiológicos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67: 439-45.
4. Harris JR, *N Engl J Med* 1992; 327: 390-8.
5. Giannini O, Baeza R, Ciudad AM, Córdova A, Goset K, Vínés E. Cáncer de Mama etapas I y II: Radioterapia. II Jornada de Consenso en Cáncer de Mama. Viña del Mar, Septiembre 2003; 79-88.
6. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer. Worldwide evidence 1985-1990. Oxford University Press, Oxford, 1990.
7. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *New Engl J Med* 1995;333: 1444-55.
8. G Bonadonna, E Brusamolino, P Valagussa, A Rossi, L Bruognatelli, C Brambilla et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294: 405-10.
9. Gianni Bonadonna, M.D., Pinuccia Valagussa, B.S., Angela Moliterni, M.D., Milvia Zambetti, M.D., and Cristina Brambilla, M.D.: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-6.
10. National Institute for Health Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391-95.
11. EBCTCG: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352: 930-42.
12. Group EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351: 1451-67.
13. ASCO Tumor marker Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast cancer and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14: 2843-77.
14. Fisher B., Dignam J., Bryant J., Decillis A., Wickerham D. L., Wolmark N. et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor positive tumor. *J Natl Cancer Inst* 1996;88: 1529-42.
15. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1818-33.
16. AJCC Cancer Staging Manual. Springer-Verlag Publishers, 6th ed. 2002.
17. Arriagada R, Lé MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of Failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 1558.
18. Umberto Veronesi, M.D., Natale Cascinelli, M.D., Luigi Mariani, M.D., Marco Greco, M.D., Roberto Saccozzi, M.D., Alberto Luini, M.D. et al. Twenty-years follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227.
19. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333:1444.
20. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer: *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2.
21. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection for level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1415.
22. The steering committee on clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (Revised July 23, 2002). *CMAJ* 1998; 158.
23. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Favourable and desfavourable effect on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2000;335: 1757-70.
24. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. The Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
25. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:956-62.
26. Auquier A., Rutqvist L. E., Host H., Rotstein S., Arriagada R. Post-mastectomy megavoltage

- radiotherapy: The Oslo and Stockholm trials. *Eur J Cancer* 1992; 28: 433-7.
27. Arriagada R., Rutqvist L. E., Mattsson A., Kramar A., Rotstein S. Adequate Locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2869-78.
  28. Orlandi, L. Quimioterapia adyuvante (QA) en cáncer de mama temprano. Sociedad Chilena de Mastología. Jornada de Consenso en Cáncer de Mama. Ed. Sociedad Chilena de Mastología, Santiago, 1999: 107-19.
  29. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
  30. International Breast Cancer Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1385-94.
  31. International Breast Cancer Study Group. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94: 1054-65.
  32. Fisher B, Jeong J-H, Bryant J, Mamounas EP, Dignam JJ, Wolmark N. Findings from two decades of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials involving breast cancer patients with negative axillary nodes. Proc San Antonio Breast Cancer Symposium, December 11-14, 2002, San Antonio, TX (Abstr 16).
  33. Del Castillo C, Maturana M, Peralta O, Rencoret C, Solá A, Solé J. Cáncer de Mama Localmente Avanzado y Cáncer de Mama Inflamatorio. II Jornadas de Consenso en Cáncer de Mama. Viña del Mar, Septiembre 2003; 105-8.
  34. Gutiérrez J, Bronfman L, Chuecas F, Ballesteros G, Goset K, Majlis A, et al. Cáncer de Mama Metastático. II Jornadas de Consenso en Cáncer de Mama. Viña del Mar, Septiembre 2003; 121-28.
  35. Bianchi S., Paglierani M., Zampi G., Cardona G., Cataliotti L., Bonardi R., et al. Prognostic significance of c-erb B-2 expression in node negative breast cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 625-9.
  36. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. c-erb B-2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1346-60.
  37. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al. c-erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone receptor negative breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 1998;90:1361-70.
  38. BA Gusterson, RD Gelber, A Goldhirsch, KN Price, J Save-Soderborgh, R Anbazhagan, et al. Prognostic importance of c-erb B-2 expression breast cancer J. Clin Oncol.1992; 10:1049-56.
  39. PM Ravdin, S Green, KS Albain, V Boucher, J Ingle, K Pritchard, et al. Initial report of the SWOG biological correlatva study of c-erb B-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAFT with tamoxifen alone. Proc. ASCO 1998; 17:374.