

ARTÍCULO CLÁSICO

Caracterización del tratamiento neoadyuvante y quirúrgico del cáncer de mama localmente avanzado

Dr. Royber Marcial Ruiz Leiva¹, Dr. Jesús I. de Armas Prado², Dra. Ania Noda Rodríguez³, Lic. Rosa María Hernández Maldonado⁴, Est. Rodolfo Morales Mato⁵, Est. Séverin Koné⁵

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo con el objetivo de evaluar el comportamiento del cáncer mamario localmente avanzado, según sus características clínico-quirúrgicas y anatómo-patológicas, en pacientes diagnosticadas en estadio III y con indicación de quimioterapia neoadyuvante atendidas en los Hospitales Universitarios “Arnaldo Milián Castro” y “Celestino Hernández Robau”, de Villa Clara, en el período de enero de 2007 a diciembre de 2010. Del total de enfermas con diagnóstico histológico se tomó una muestra de 52 pacientes; se obtuvieron los datos a partir de las hojas de cargos del Departamento de Estadística, las historias clínicas y las boletas de biopsia y fueron almacenados en un modelo; se encontró que el cáncer de mama localmente avanzado predominó en la edad comprendida entre 40-59 años, y que está localizado en la mama izquierda y el cuadrante superior externo, según la histología del carcinoma ductal infiltrante; el esquema neoadyuvante y anatómo-patológico más empleado fue la adriamicina más ciclofosfamida, con respuesta clínica y anatómo-patológica parcial, aunque al añadir doxatacel la respuesta clínica fue superior y se obtuvo un descenso significativo en los estadios postterapia neoadyuvante y anatómo-patológico final; la operación que más se realizó fue la mastectomía radical modificada y la disección de ganglios linfáticos axilares y se aplicó la conservadora de mama en un número apreciable de pacientes, en las que la contraindicación más frecuente fue la presencia de enfermedad multicéntrica. Se recomienda realizar nuevos ensayos clínicos randomizados para valorar la terapia neoadyuvante y establecer protocolos de monitorización para aumentar el número de candidatas a la intervención quirúrgica conservadora de la mama.

DeCS:

NEOPLASIAS DE LA MAMA
TERAPIA NEOADYUVANTE
MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA
MASTECTOMIA SEGMENTARIA

SUMMARY

A descriptive, longitudinal and prospective study was conducted in order to evaluate the behavior of locally advanced breast cancer –according to its clinical, surgical and anatomopathologic features– in patients diagnosed with stage III and with indication of neoadjuvant chemotherapy at the Arnaldo Milián Castro and the Celestino Hernández Robau University Hospitals in Villa Clara during the period from January 2007 to December 2010. A sample of 52 patients was taken out of the total of cases with histological diagnosis. The data were obtained from the charge sheets of the statistics department, medical records and biopsy ballots, which were recorded in a form. It was found that locally advanced breast cancer predominated in ages from 40 to 59, located in the left breast and the upper outer quadrant, according to the histology of infiltrating ductal carcinoma. The neoadjuvant and anatomopathologic scheme most commonly used was adriamycin plus cyclophosphamide, with partial clinical and anatomopathologic response, although when adding Doxatacel the clinical response was better, resulting in a significant decrease in the post-neoadjuvant therapy and final anatomopathologic stages. The most common surgery performed was the modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection. The breast-conserving surgery was conducted in a significant number of patients, where the most common contraindication was the presence of multicentric disease. It is recommended that new randomized trials are conducted in order to assess the neoadjuvant therapy and establish monitoring protocols to increase the candidates for breast-conserving surgery.

MeSH:

BREAST NEOPLASMS
NEOADJUVANT THERAPY
MASTECTOMY, MODIFIED RADICAL
MASTECTOMY, SEGMENTAL

INTRODUCCIÓN

La descripción más antigua de cáncer proviene de Egipto y es del año 1600 AC, aproximadamente. El papiro de Edwin Smith (1862) describe ocho casos de tumores o de úlceras del cáncer que fueron tratados con cauterización, con una herramienta llamada horquilla de fuego; el escrito dice sobre la enfermedad que "no existe tratamiento". En los siglos siguientes se describieron casos similares pero todos tuvieron la misma conclusión; ya en el siglo XVII la ciencia médica logró mayor entendimiento del sistema circulatorio y se lograron algunos avances¹ y se pudo determinar la relación existente entre el cáncer de mama y los nódulos linfáticos axilares. Jean Luis Petit y Benjamín Bell fueron los primeros en remover los nódulos linfáticos, el tejido mamario y los músculos pectorales; posteriormente Halsted creó la técnica conocida como "mastectomía radical de Halsted", que fue popular hasta los últimos años de la década de los setenta.²

El carcinoma mamario localmente avanzado (CMLA) se define, generalmente, por tumores primarios voluminosos de la pared torácica y adenopatías extensas (o ambos). Esta definición incluye pacientes con tumores T3 (mayor de 5cm) o T4 (fijación de la pared torácica o ulceración de la piel y lesiones satélites -o ambos-) y enfermedad N2/N3 (metástasis axilares y mamarias internas -o ambos-). La sexta edición del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer incluyó, además, las metástasis supraclaviculares aisladas en el estadio III/categoría CMLA, clasificación que se mantiene igual en la séptima edición.^{3,4}

El cáncer de mama es el más común de las mujeres en el mundo y uno de los principales problemas de salud, sobre todo en países desarrollados, y empieza a incrementarse en naciones en vías de desarrollo; la edad media de los fallecimientos por esta causa es 56 años.^{5,6} En Cuba se comporta como la localización del cáncer más frecuente (17.8% del total de nuevos casos) y la primera causa de muerte en las féminas (15.3% del total de muertes).⁷ La distribución geográfica muestra las mayores incidencias de riesgos en las Provincias de La Habana, Matanzas y Villa Clara; el riesgo de morir es mayor en La Habana, Sancti Spíritus y Camagüey.⁸ La supervivencia observada en Cuba a los cinco años es de 54% y en Villa Clara es la mejor del país con 64%.

Los protocolos de quimioterapia preoperatoria (conocida como quimioterapia neoadyuvante o de inducción) revolucionaron el tratamiento del CMLA; la meta clínica del tratamiento es reducir el tumor y facilitar la intervención quirúrgica conservadora.⁹ En la actualidad, el control óptimo se obtiene con la quimioterapia preoperatoria seguida por operación y radiación. A pesar de que en los Hospitales Universitarios "Arnaldo Milián Castro" y "Celestino Hernández Robau", de Santa Clara, se usan los protocolos de quimioterapia preoperatoria desde los 90, es significativa la ausencia de estudios científicos recientes donde se describan los resultados de esta modalidad de tratamiento, por lo que el pensamiento médico se ha movido hacia la interpretación del comportamiento clínico quirúrgico y anatomopatológico del CMLA en pacientes sometidas a la quimioterapia neoadyuvante y hacia qué aspectos caracterizan a las enfermas atendidas por cáncer de mama localmente avanzado, con indicación de quimioterapia neoadyuvante, en los hospitales mencionados para describir el comportamiento del cáncer de mama localmente avanzado según las características clínicas, quirúrgicas y anatomopatológicas en pacientes diagnosticadas en estadio IIIA, IIIB y IIIC con indicación de quimioterapia neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal y prospectivo en pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante que acudieron a las Consultas de Mastología de los Hospitales "Arnaldo Milián Castro" y "Celestino Hernández Robau" en el período de enero de 2007 a diciembre de 2010. El universo de estudio estuvo conformado por el total de pacientes (162) con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado en esos años. Se tomó una muestra intencional no probabilística conformada por 52 pacientes y se incluyeron las clasificadas en los estadios IIIA, IIIB y IIIC de la enfermedad que contaban con expediente clínico completo y material histopatológico evaluable; fueron excluidas aquellas que dentro del estadio IIIC fueron clasificadas como T4d o carcinoma inflamatorio de la mama.

Los datos obtenidos se almacenaron en un modelo diseñado al efecto (anexo 1) y fueron procesados con el paquete estadístico SPSS, versión 19.0 para Windows. Para el análisis y la interpretación se utilizaron técnicas acordes al diseño del estudio como Chi cuadrado (X^2) para determinar la asociación de variables cualitativas.

RESULTADOS

El grupo etario de 40-59 años predominó con un 88.5% del total de pacientes (tabla 1).

Tabla 1. *Pacientes según la edad*

Grupo etario (años)	No.	%
< 40	2	3.8
40-59	46	88.5
60-79	4	7.7
Total	52	100

$X^2=71.2$ $p=0.000$

Edad promedio: 53.7 años

Fuente: Resumen de Historia Clínica

La tabla 2 muestra que la mama izquierda se afectó en el 73.1% y la derecha en el 26.9% y que el cuadrante superior externo se presentó lesionado en el 86.5% de los casos.

Tabla 2. *Pacientes según las causas que impiden la realización de la operación conservadora*

Localización	CSE	%	CSI	%	CIE	%	Total	%
Mama derecha	11	24.4	3	50.0	0.0	0.0	14	26.9
Mama izquierda	34	75.6	3	50.0	1	100	38	73.1
Total	45	86.5	6	11.5	1	1.9	52	100

$X^2=66.9$ $p=0.000$ $X^2=11.0$ $p=0.001$

*CSE: Cuadrante superior externo de la mama

*CSI: Cuadrante superior interno de la mama

*CIE: Cuadrante inferior externo de la mama

Fuente: Resumen de Historia Clínica

En el momento del diagnóstico el 82.7% de las pacientes estaban en la etapa clínica IIIA y el 15.4% en la IIIB. En cuanto al postratamiento neoadyuvante de las enfermas en estadio IIIA al diagnóstico en el 100% se observó un descenso en el estadio del tumor de mama pues el 69.8% descendió al estadio II y un 30.2% al estadio I; en las pacientes con estadio IIIB el 62.5% descendió al estadio I y un 37.5% al estadio II; en el caso de la enferma estadiada IIIC al momento del diagnóstico no se obtuvo respuesta clínica post neoadyuvante y mantuvo igual estadio. Anatomopatológicamente en los estadios IIIA el 48.8% descendió al estadio I y un 51.2% al estadio IIA y en los estadios IIIB al momento del diagnóstico el 75% descendieron al estadio I y un 25% al estadio IIA (tabla 3).

Tabla 3. *Pacientes según el estadio inicial postratamiento neoadyuvante y anatomopatológico final*

Estadio Inicial	%	Post quimioterapia neoadyuvante						Anatomo-patológico final				
		I	%	II	%	III	%	I	%	IIA	%	
IIIA	43	82.7	13	30.2	30	69.8	0	0.0	21	48.8	22	51.2
IIIB	8	15.4	5	62.5	3	37.5	0	0.0	6	75.0	2	25.0
IIIC	1	1.9	0	0.0	0	0.0	1	100	0	0.0	0	0.0
Total	52	100	18	34.6	33	63.5	1	1.9	29	51.9	24	46.2

Fuente: Resumen de Historia clínica

Al observar la tabla 4 vemos que del total de pacientes solo al 19.2% se le realizó la intervención quirúrgica conservadora (CC) más disección de ganglios linfáticos axilares (DGLA) y que el mayor por ciento lo presentó la mastectomía radical de la mama (MRM) con 78.9%; solo una paciente no recibió tratamiento quirúrgico.

Para el tratamiento oncológico el esquema neoadyuvante y anatomo-patológico más empleado fue la adriamicina más ciclofosfamida, con respuesta clínica y anatomo-patológica parcial; al añadir doxatacel la respuesta clínica fue superior y se obtuvo un descenso significativo en los estadios pos-terapia neoadyuvante y anatomopatológico final. La operación que más se realizó fue la mastectomía radical modificada y la disección de ganglios linfáticos axilares; se aplicó la operación conservadora de la mama en un número apreciable de pacientes.

Tabla 4. *Pacientes según los tipos de intervención y la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante*

Tipos de intervención quirúrgica	Respuesta clínica						Total	%
	Respuesta completa	%	Respuesta parcial	%	Sin respuesta	%		
CC+DGLA	10	76.9	0	0.0	0	0.0	10	19.2
MRM+DGLA	3	23.1	38	100	0	0.0	41	78.9
No tratamiento quirúrgico	0	0.0	0	0.0	1	100	1	1.9
Total	13	25.0	38	73.1	1	1.9	52	100

$X^2=41.1$ $p=0.000$

Fuente: Resumen de Historia Clínica

El tamaño tumoral residual menor de 2cm o la ausencia del tumor correspondió al 84.3% y al 15.7% el tamaño residual entre 2-5cm; la respuesta axilar ganglio negativo fue de 93.0% en las pacientes con un tamaño tumoral menor de 2cm o ausente. En las enfermas con tamaño tumoral entre 2-5cm la respuesta axilar fue negativa en el 25.0%; dentro de las pacientes con respuesta axilar positiva 83.3% tenían de cuatro a nueve ganglios comprometidos (tabla 5).

Un resultado importante de destacar es que el carcinoma ductal infiltrante se presentó en el 78.8% de las pacientes, mientras que el lobulillar infiltrante estuvo en el 11.5%; el carcinoma medular y el papilar se presentaron en cuatro y una pacientes para un 7.7% y 1.9% respectivamente y el 40.4% de las enfermas a las que no se le realizó operación conservadora de la mama tuvo como causa la presencia de enfermedad multicéntrica.

Tabla 5. *Valoración anatomo-patológica relacionando el tamaño tumoral residual y la respuesta axilar postratamiento neoadyuvante y quirúrgico*

Tamaño tumoral residual	Total		Respuesta axilar				Ganglios positivos					
	No	%	G-	%	G+	%	1-3	%	4-9	%	>10	%
2-5cm	8	15.7	2	25.0	6	75.0	0	0.0	5	83.3	1	16.7
<2cm o ausencia tumoral	43	84.3	40	93.0	3	7.0	1	33.3	2	66.7	0	0.0
Total	51	100	42	82.4	9	17.6	1	11.1	7	77.8	1	11.1

$X^2=21.4$ $p=0.000$ $X^2=8.0$ $p=0.018$

Fuente: Resumen de Historia Clínica

DISCUSIÓN

En muchos países desarrollados y subdesarrollados con buenos sistemas de salud, como consecuencia del cambio demográfico, ha incrementado la prevalencia de la población añosa, sobre todo después de la segunda mitad del siglo XX, con la aparición de la antibioticoterapia y la reducción de las enfermedades infecciosas, así como la mortalidad temprana que generan las mismas; por tanto, hoy en día se ha

sumado la elevada mortalidad y el costo de la discapacidad de las enfermedades no transmisibles que suelen aparecer en las poblaciones más longevas.¹⁰

Desde este punto de vista no resulta extraño que, en el presente estudio, los pacientes fueran distribuidos según la edad, lo que demostró un claro predominio del grupo de 40 a 59 (88.5%) y que le sigue en frecuencia el de 60 a 79 años; al comparar los diferentes grupos de edades se constató que existen diferencias altamente significativas. Estos datos se corresponden con la literatura revisada, en la que se plantea, como la incidencia máxima, la postmenopausia, de más fácil diagnóstico entre 45 y 65 años; sin embargo, en Cuba el grupo etario más afectado es el de 60 y más.^{7,8} Con excepción del sexo femenino la edad es el factor de riesgo más constante, solo el 0.43% de las mujeres desarrollan cáncer de mama antes de los 40 años; por lo que el riesgo aumenta exponencialmente con la edad.

Al distribuir la muestra según la localización del tumor la mama izquierda (73.1%) y el cuadrante superior externo (75.6%) son las de mayor afectación, con diferencias altamente significativas del resto. En otras investigaciones similares se plantea que la mama izquierda es mayormente la afectada con una relación de 11/10 sobre la mama derecha.¹⁰ De acuerdo a la histología el tipo más frecuente en estos pacientes fue el carcinoma ductal infiltrante (78.8%), seguido por el lobulillar infiltrante, lo que coincide con la literatura revisada, que informa que estas son las variedades más frecuentes.¹¹

Según el esquema de quimioterapia neoadyuvante aplicado y los tipos de operación predominó la mastectomía radical modificada con vaciamiento ganglionar axilar -VGA- (78.1%) en el caso de adriamicina más ciclosfosfamida (A/C) y 80.0% para las pacientes con A/C más doxetacel; solo una paciente no fue candidata a ningún tratamiento quirúrgico. No existen diferencias significativas entre los tipos de intervención cuando se comparan los esquemas neoadyuvantes empleados.

En el ensayo B-18 la frecuencia de tumorectomía fue significativamente mayor en las pacientes que habían recibido quimioterapia preoperatoria que en las que se empleó quimioterapia postoperatoria (67 frente a 60); la adición de doxetacel preoperatorio al AC no aumentó de modo significativo la tasa de conservación mamaria.¹²

Al relacionar los esquemas de quimioterapia utilizados y la respuesta clínica de las pacientes se apreció que el esquema de A/C fue el más utilizado (61.5%), al resto de las enfermas (38.5%) se le adicionó un taxano: doxetacel. Entre las pacientes sometidas al primer esquema se obtuvo un 84.4% de respuesta clínica parcial y un 15.6% de respuesta completa; mientras que en el segundo esquema se obtuvieron mejores resultados, la respuesta parcial fue de 55.0% y la completa fue de 40.0%, o sea, que al comparar las respuestas clínicas existen diferencias significativas. Estos resultados concuerdan con el ensayo B-18 del National Adjuvant Breast Project que comparó la administración preoperatoria con la postoperatoria de quimioterapia adyuvante. Los resultados en este estudio indicaron que después de la administración preoperatoria el 36% de las pacientes obtuvieron una respuesta clínica completa y el 43% una parcial, lo que supuso una tasa de respuesta global del 79%, ligeramente inferior a la del presente estudio.¹³

Dentro de las causas que impidieron la realización de la intervención conservadora de la mama (CCM) en las pacientes estudiadas la principal contraindicación fue la presencia de enfermedad multicéntrica (40.4%) y de masa tumoral no asequible a la operación conservadora (21.2%); estos resultados coinciden con la bibliografía consultada y, al comparar las causas, se encuentran diferencias altamente significativas.¹³ Otra causa que impidió la CCM fue la negativa de la paciente a la conservación de la mama (11.5%), que se atribuye al temor que experimenta de no quedar totalmente sana, factor extrínseco a la enfermedad que impidió una mayor realización de este tipo de técnica en la muestra estudiada, aunque algunas enfermas son candidatas a este procedimiento quirúrgico; además tomó gran importancia la decisión del cirujano de la técnica a utilizar en el momento del pre y el transoperatorio, teniendo en cuenta las características macroscópicas de la lesión y de la paciente en particular.

En los resultados se aprecia la distribución según la etapa clínica al diagnóstico, postratamiento neoadyuvante y anatomo-patológico final: al momento del diagnóstico existió un claro predominio de la etapa clínica IIIA (82.7 %), seguida de la IIIB (15.4%), resultados que no coinciden con la literatura revisada, donde se plantea que más del 70% de las mujeres con cáncer de mama se diagnostican en estadios iniciales (0, I y II);¹⁴ esto explica por qué la muestra del estudio comprende

a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapas IIIA, IIIB y IIIC; en cuanto al postratamiento neoadyuvante de las pacientes en estadio IIIA al diagnóstico, en el 100% se observó un descenso en el estadio del tumor de mama pues el 69.8% descendió al estadio II y un 30.2% al estadio I; en las pacientes con estadio IIIB se obtuvieron resultados muy similares: 62.5% de la pacientes descendió al estadio I y un 37.5% al estadio II; en el caso de la enferma estadiada IIIC al momento del diagnóstico no se obtuvo respuesta clínica post neoadyuvante y mantuvo igual estadio. Uno de los beneficios más importantes de la quimioterapia neoadyuvante es que proporciona la disminución del estadio del tumor, con lo que amplía el número de mujeres candidatas a CCM.¹⁵⁻¹⁷ Anatomopatológicamente también demostró un descenso significativo en el caso de las pacientes estadiadas IIIA al momento del diagnóstico, el 48.8% descendió al estadio I y un 51.2% al estadio IIA; de las mujeres en estadio IIIB al momento del diagnóstico el 75% descendieron al estadio I y un 25% al estadio IIA. Estos resultados concuerdan con investigaciones anteriores que han demostrado que la administración de quimioterapia preoperatoria proporciona una disminución del tamaño tumoral en el 80% de las mujeres que reciben quimioterapia neoadyuvante.

Al relacionar el tipo de operación practicada con la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante se pudo observar que de las 13 pacientes con respuesta clínica completa al 76.9% se les practicó la operación conservadora más la disección de ganglios linfáticos axilares (DGLA), solamente al 23.1% se le realizó disección de ganglios linfáticos axilares (MRM) con DGLA, de las 38 con respuesta parcial, al total se les practicó MRM más DGLA y solo a una paciente sin respuesta clínica no se le realizó tratamiento quirúrgico, lo que muestra que existen diferencias altamente significativas; por tanto, coincidimos en que uno de los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante es que proporciona la disminución del estadio del tumor y amplía el número de mujeres candidatas a la intervención quirúrgica conservadora de la mama. A pesar de todo la CCM puede realizarse sin peligro en las mujeres que reciben quimioterapia neoadyuvante con bajas tasas de recidiva loco regional.

Con respecto a la respuesta clínica en correspondencia a la respuesta anatomopatológica final se observa que el por ciento RCap es mayor en las pacientes que alcanzaron una respuesta clínica completa (38.5%) con respecto a las que alcanzaron una respuesta clínica parcial (10.5%), lo que coincide con la investigación de Von Mickwit y colaboradores, que comunicaron que la respuesta temprana a la quimioterapia de inducción dentro del primero o los dos primeros ciclos puede identificar a las enfermas con más probabilidades de conseguir una respuesta completa.¹⁸ Las conservaciones confirman la seguridad oncológica de la quimioterapia neoadyuvante, el resultado final no está comprometido por el retraso de la intervención mientras se suministra la quimioterapia; sin embargo, en la práctica se dispone de pocos datos para documentar los resultados del cruce de régimen después de una respuesta inicial subóptima en el contexto neoadyuvante. Las posibles ventajas de un cruce temprano a regímenes de quimioterapia alternativa se podrán poner de manifiesto cuando se consigan avances en las técnicas de imagen preoperatorias para evaluar la respuesta del tumor.

Al distribuir la muestra según el tamaño temporal residual y la respuesta axilar pos tratamiento neoadyuvante y quirúrgico encontramos que predominó un tamaño tumoral residual menor de 2cm o ausencia del tumor (84.3%), para un 15.7% con tamaño residual entre 2-5cm, la respuesta axilar ganglio negativo fue casi completa (93.0%) en las pacientes con un tamaño tumoral menor de 2cm o ausente; sin embargo, en las enfermas con tamaño tumoral entre 2-5cm la respuesta axilar negativa solo fue del 25.0%, dentro de las pacientes con respuesta axilar positiva predominaron las que tenían de cuatro a nueve ganglios comprometidos (83.3%). Existe dependencia altamente significativa entre el tamaño del tumor residual y la respuesta axilar, así como diferencias significativas en cuanto a los ganglios positivos.

La influencia de la afectación axilar en pacientes con tumores mayores de 2cm es similar, aunque cuantitativamente superior, a la de los tumores más pequeños. Cuando no existe afectación de los ganglios axilares los tumores mayores de 2cm presentan un poder metastásico dos veces superior y una virulencia tres veces mayor que las de los tumores iguales o inferiores a 2cm.

Se recomienda realizar ensayos clínicos randomizados con el objetivo de comparar el valor de la terapia neoadyuvante, establecer los protocolos de monitorización para aumentar las pacientes candidatas a intervención quirúrgica conservadora de la

mama, protocolizar el uso de la resonancia magnética nuclear como otro método convencional para monitorizar la respuesta postratamiento neoadyuvante e incluir la quimioterapia neoadyuvante en fases tempranas del cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greaves M. Cáncer el legado evolutivo [Internet] Barcelona: Editorial Crítica; 2004 [actualizado 4 Oct 2009; citado 28 Sep 2010]: [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://books.google.co.ve/books!?!=Utl-5vGC JIC>
2. Avello E. Cáncer de mama. [Internet] España: Universidad de Oviedo; 2006 [actualizado 2 Jun 2010; citado 28 Sep 2010]: [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://books.google.co.ve/books?id=hRVxLpoqDsUC>
3. Bermejo de las Heras B, Llunch Hernández A. Carcinoma inflamatorio de la mama. En: Alba Conejo E. Tratado de Oncología. 2da ed. Mallorca: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 963-77.
4. American Joint Comite on Cancer Breast. Cancer Staging Manual. 7ma ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 347-77.
5. Cáncer de mama, pulmón y próstata. Servicio Informativo de la Biblioteca Médica Nacional [Internet]. 2007 Ago [citado 14 Jul 2011];14(8): [aprox. 14 p.]. Disponible en: www.sld.cu/galerias/doc/sitios/bmn/b07v14n8.doc
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
7. Torre P, Guerra M, Galán Y. Incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer cubana. Trienio 2000-2002. Rev Cubana Med. 2007;46(2):36-47.
8. Mortalidad por cáncer de mama. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros médicos y estadística de salud. Anuario estadístico de salud. Ciudad de la Habana: MINSAP; 2009.
9. Cáncer de mama. Wikipedia, la enciclopedia libre-Epidemiología [Internet]. [actualizado 27 Sept 2010; citado 28 Sept 2011]: [aprox. 14 p.]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer_de_mama
10. Buchholdz TA, Haffty Bg. Breast cancer: Locally Avanced and Recurrent Disease, Post mastectomy, Radiation, and Systemic Therapies. En: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and practice of Radiation Oncology. 5ta ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 1292-314.
11. Pérez AA, Estrada G, Pérez A. Métodos diagnósticos del cáncer de mama. Mediceuro Electrón. 2008;12(1):32-48.
12. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Rera FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. BMC Cáncer. 2006;6:102-94.
13. Group EBCTC. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of sugerí for early breast cancer on local recurrence and 15-years survival, an overview of the randomized trials. Lancet. 2006;366:2087-106.
14. Lee MC, Newman LA. Tratamiento de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Surg Clin N Am. 2007(2):379-98.
15. Strom EA, Wood WA, Katz A. Clinical investigation: Regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. Int J Radiant Oncol Biol Phys. 2007;63:1508-13.
16. Ruiz Lorente R, Rubio Hernández MC, Hernández Durán D, Tamayo Lén TG. Experiencia en mujeres con cáncer de mama durante un trienio. En: Consenso de tratamiento de Cáncer de mama. La Habana: INOR; 2007. p. 1-16.
17. Von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early- state breast cancer: the Gepartrio pilot study. Ann Oncol. 2007;16(1):56-63.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Cirugía General.
2. Especialista de I y II Grados en Cirugía General. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
3. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Oncología.
4. Licenciada en Matemáticas. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
5. Estudiante de Medicina.