

Artículos de revisión

El refuerzo de radioterapia después de cirugía conservadora en cáncer de mama localmente avanzado

Radiotherapy Boost Following Conservative Surgery for Locally Advanced Breast Cancer

Ricardo Cendales^{1,2}, Rosalba Ospino¹, Felipe Torres¹, Martha Cotes¹

1 Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

2 Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Resumen

En países en vías de desarrollo, el cáncer de mama se presenta en estados localmente avanzados en la mitad de los casos. El manejo de estas pacientes se hace a partir de la combinación de quimioterapia, cirugía y radioterapia. La quimioterapia neoadyuvante posibilita la cirugía conservadora con relativa frecuencia, aunque esta aproximación terapéutica no se considera todavía una práctica estándar. No hay recomendaciones claras acerca del uso del refuerzo con radioterapia en este escenario. Se realizó una búsqueda de literatura relevante en Medline. La mayoría de artículos correspondieron a series de casos. La supervivencia libre de recaída loco-regional entre pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía conservadora y radioterapia sobre campos tangenciales asociada a un refuerzo localizado sobre el lecho tumoral es buena. El refuerzo se administró de manera sistemática a todas las pacientes sin considerar factores pronósticos diferentes del estado localmente avanzado. Aunque la evidencia no es de primer nivel, permite recomendar el uso sistemático del refuerzo en pacientes con tumores localmente avanzados de mama tratados con cirugía conservadora.

Palabras clave: Neoplasias de la mama, terapia combinada, terapia neoadyuvante, mastectomía segmental, radioterapia, literatura de revisión como asunto.

Abstract

Nearly half of breast cancer patients in developing countries present with a locally advanced cancer. Treatment is centered on a multi-modal approach based on chemotherapy, surgery and radiotherapy. The growing use of neoadjuvant chemotherapy has led to a more conservative surgical approach; nonetheless, it is not yet considered as a standard. There are no clear recommendations on the use of a radiotherapy boost in such situation. A Medline search was developed. Most articles are retrospective series. Survival free of locoregional relapse in patients treated with neoadjuvant chemotherapy, breast conserving surgery and radiotherapy is good. All articles described a boost administered to nearly all patients without regard to their prognostic factors, given that a locally advanced tumor is already considered as a poor prognostic factor. Even though the poor level of evidence, a recommendation can be made: radiotherapy boost should be administered to all patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and breast conserving surgery.

Key words: Breast neoplasms, combined modality therapy, neoadjuvant therapy, mastectomy, segmental, radiotherapy, review literature as topic.

Correspondencia

Ricardo Cendales. Grupo de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, Colombia. Teléfono: 334 1111.

Correo electrónico: acardocen@yahoo.com

Fecha de recepción: 27 de febrero de 2009. Fecha de aprobación: 16 de junio de 2009.

Introducción

Los tumores de mama localmente avanzados se definen por un tamaño tumoral mayor o igual a 5 cm, compromiso de la piel o de la pared torácica, presencia de nódulos satélite, carcinoma inflamatorio, conglomerados ganglionares axilares ipsilaterales fijos o compromiso ipsilateral de los ganglios supraclaviculares, infraclaviculares o de la mama interna. En la clasificación actual del *American Joint Comitee for Cancer*, la enfermedad localmente avanzada corresponde a los tumores clasificados en estadios clínicos IIB a IIIC (1).

Cerca de la mitad de las pacientes en países en vías de desarrollo se presenta con tumores localmente avanzados de mama (2,3). En 2006 en el Instituto Nacional de Cancerología se presentaron 167 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, lo cual correspondió al 52,4% del total de las pacientes nuevas (4). Aunque el manejo estándar se basa en quimioterapia sistémica asociada a cirugía radical y radioterapia, el uso de cirugía conservadora luego de quimioterapia neoadyuvante es cada vez más frecuente, gracias a la reducción del tamaño tumoral que se logra con el uso de la quimioterapia neoadyuvante (5).

Los estudios de asignación aleatoria que comparan quimioterapia neoadyuvante contra quimioterapia adyuvante han demostrado que ninguna de las dos alternativas ofrece ventajas en cuanto a supervivencia global (6,7); sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante puede hacer operable un tumor que inicialmente era inoperable, o puede permitir la ejecución de una cirugía conservadora en pacientes que de otra manera requerirían un tratamiento radical (8,9).

La cirugía conservadora asociada a la radioterapia en pacientes con tumores de mama en estadios tempranos es un procedimiento seguro que ha sido probado en varios ensayos clínicos; sin embargo, hasta el momento no existen ensayos que demuestren la seguridad de la cirugía conservadora de mama en tumores en estadios localmente avanzados. El estudio EORTC 10974 fue planteado para resolver esta incógnita; sin embargo, se detuvo por falta de reclutamiento de pacientes (10). La falta de evidencia no permite

recomendar la cirugía conservadora en pacientes con tumores de mama localmente avanzados como una práctica estándar.

Al respecto, las guías de manejo de cáncer de mama desarrolladas por el grupo escocés (11) y el grupo australiano (12) no mencionan el uso de cirugía conservadora en estadios localmente avanzados. Las guías canadienses son explícitas a la hora de considerar que la cirugía conservadora no debería ser una práctica estándar en el manejo de tumores de mama localmente avanzados (5).

Las guías del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, por sus siglas en inglés) son las únicas que incluyen la cirugía conservadora dentro de las opciones de manejo en pacientes con tumores localmente avanzados que hayan tenido buena respuesta ante la quimioterapia neoadyuvante y cumplan con criterios para cirugía conservadora (13).

Desde el punto de vista teórico, se argumenta que la cirugía conservadora en pacientes con tumores localmente avanzados de mama no debería ser considerada como una práctica estándar, pues los patrones de disminución del tamaño tumoral no son concéntricos, y, en consecuencia, podría quedar enfermedad microscópica residual alrededor del tumor, la cual no sería incluida en una cirugía conservadora (14); sin embargo, en contraposición, se argumenta que cerca de un 20% de las pacientes tiene respuesta patológica completa ante la quimioterapia neoadyuvante, que la radioterapia podría esterilizar la enfermedad microscópica residual y que, si bien existe un patrón de disminución tumoral no concéntrico, el patrón de disminución más frecuente suele ser de tipo concéntrico (15).

Los principios sugeridos para el tratamiento de radioterapia adyuvante luego de cirugía conservadora en pacientes con tumores de mama localmente avanzados no están claramente establecidos, aunque tácitamente se hace entender que son los mismos que rigen el tratamiento de tumores tempranos (16-18).

Estos principios recomiendan el empleo de un refuerzo (*dosis adicional o sobreimpresión*) sobre

el lecho tumoral entre pacientes con alto riesgo de recaída local, una vez concluida la radioterapia adyuvante sobre los campos tangenciales, y su respectivo drenaje ganglionar. La racionalidad de este refuerzo se basa en la necesidad de controlar la enfermedad subclínica que rodea el sitio primario del tumor (19). La evidencia demuestra que la adición del refuerzo reduce el riesgo de recaída local en aproximadamente un 30% (20-23).

El grupo de pacientes con tumores en estados tempranos, con alto riesgo de recaída local, en el que se ha demostrado un beneficio clínicamente significativo del refuerzo, está constituido por todas las pacientes menores de 50 años y las mayores de 50 años con márgenes cercanos o focalmente positivos, con componente intraductal extenso, con invasión linfovascular, ganglios axilares positivos o con receptores hormonales negativos (13,24,25).

Aunque existen recomendaciones para el refuerzo después de cirugía conservadora en tumores de mama en estados tempranos, ninguna de las guías descritas hace recomendaciones respecto al refuerzo en pacientes con tumores localmente avanzados de mama tratadas con cirugía conservadora. Las guías alemanas, diseñadas específicamente para el manejo con radioterapia de pacientes tratadas con cirugía conservadora (26), tampoco hacen una recomendación específica al respecto.

Debido a que la terapia estándar para el manejo de pacientes con tumores localmente avanzados de mama se basa en el tratamiento quirúrgico radical, y no en la cirugía conservadora; a que dentro de las pacientes incluidas en los estudios del refuerzo con radioterapia luego de cirugía conservadora no estaban aquéllas con tumores localmente avanzados, y a que, en consecuencia, no existen guías de manejo, se plantean dudas acerca de la necesidad del refuerzo con radioterapia en este grupo de pacientes (27).

Este artículo presenta la evidencia disponible al respecto y genera una recomendación acerca del refuerzo con radioterapia después de cirugía conservadora en pacientes con tumores de mama localmente avanzados.

Materiales y métodos

Para evaluar la necesidad del refuerzo en pacientes con tumores de mama localmente avanzados se diseñó una estrategia de búsqueda que incluyó los siguientes términos textuales, los cuales podrían definir los tumores localmente avanzados de mama: "*locally advanced breast cancer*", "*locally advanced breast carcinoma*", "*stage III*", "*T3*", "*T4*", "*inflammatory breast cancer*", "*T3/T4*", "*large*"; igualmente, se combinaron con el término MeSH "*Mastectomy, Segmental*" para cirugía conservadora de mama, junto con sus términos sinónimos.

La búsqueda se limitó a artículos en inglés y en español, y solo incluyó la base de datos de Medline. Se seleccionaron los artículos relevantes a partir de la lectura de sus títulos o de los resúmenes, y en algunos casos, en los que el título o el resumen no aportaban suficiente información, se consultó el texto completo. No se incluyeron en la búsqueda términos asociados a radioterapia o refuerzo con radioterapia, para poder incluir los estudios sin importar que se hubiera empleado o no el refuerzo. No se incluyeron los artículos que solamente describían las complicaciones agudas o la adherencia a la quimioterapia. Tampoco se incluyeron los artículos de radioterapia preoperatoria, ni los reportes de casos.

Resultados

La estrategia de búsqueda identificó 454 artículos. Se consideraron como relevantes 27 artículos, de los cuales se consiguieron 21 a texto completo (para los primeros 21 artículos, véase Tabla 1). Más del 60% de los artículos se generó después del año 2003; cerca del 70% de los artículos procedió de Estados Unidos, Francia y la India; la mitad de los reportes tuvo poblaciones mayores a 100 pacientes y más del 90% correspondió a series de casos consecutivas. Solo se encontró un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria (Tabla 1).

Siete artículos describen la experiencia de pacientes que tuvieron buena respuesta ante la quimioterapia neoadyuvante y que luego pudieron ser llevadas a cirugía conservadora. Nueve artículos más comparan los desenlaces de las pacientes que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante y

Tabla 1. Resumen de la evidencia disponible

Autor	Revista	Centro	Año	País	Nº	Diseño
Berawal (28)	Breast J	University of Pittsburgh Cancer Institute	2006	EE. UU.	60	SC
Calais (29)	Cancer	Centre Hospitalier et Universitarie	1994	Francia	158	SC
Cance (30)	Ann Surg	University of Carolina	2002	EE. UU.	62	SC
Chen (31)	J Clin Oncol	M.D. Anderson Cancer Center	2004	EE. UU.	340	SC
Clark (32)	Int J Radiat Oncol	University of North Carolina	2002	EE. UU.	34	SC
Clouth (33)	Eur J Surg Oncol	Broomfield Hospital	2006	UK	101	SC
Ezzat (34)	Br J Cancer	King Faisal Specialist Hospital	2004	Arabia	126	SC
Fitzal (35)	Breast Cancer Res	Medical University Viena	2007	Austria	197	SC
Jalali (36)	Breast	Tata Memorial Hospital	2008	India	62	SC+CH
Kling (37)	Am Surg	UCLA Medical Center	1997	EE. UU.	32	SC
Querer (38)	Am J Surg	M.D. Anderson Cancer Center	2001	EE. UU.	109	SC
Mauriac (39)	Ann Oncol	Institute Bergonie	1999	Francia	272	ECC
McIntosh (40)	Am J Surg	Aberdeen Breast Unit	2003	Escocia	173	SC
Parmar (41)	Int J Surg	Tata Memorial Hospital	2006	India	664	SC
Peintinger (42)	Cancer	M.D. Anderson Cancer Center	2006	EE. UU.	109	SC
Rouzier (43)	Cancer	Gustave Roussy	2004	Francia	594	SC
Shen (44)	Ann Surg Oncol	M.D. Anderson Cancer Center	2004	EE. UU.	33	SC
Tiezzi (45)	J Surg Oncol	Hospital das Clinicas of Ribeirao	2008	Brasil	88	SC
Veronesi (46)	Ann Surg	Istituto Nazionale Tumori	1994	Italia	227	SC
Vlastos (47)	Cancer	M.D. Anderson Cancer Center	2000	EE. UU.	129	ECNC
Yadav (48)	J Cancer Res Ther	Postgraduate Institute of Medical Education	2007	India	141	SC
Asoglu (49)	Acta Chir Belg	Istanbul Medical Faculty	2005	Turquía	28	SC
Erol (50)	Onkologie	Institute of Oncology	2005	Turquía	74	SC
Gonzalez (51)	Clin Breast Cancer	M.D. Anderson Cancer Center	2008	EE. UU.	203	SC
Khanna (52)	Arch Surg	University of California	1992	EE. UU.	68	SC
Malhotra (53)	Clin Breast Cancer	Ellis Fischel Cancer Center	2004	EE. UU.	50	SC
Singletery (54)	Cancer	M.D. Anderson Cancer Center	1992	EE. UU.	143	SC

ECC: ensayo clínico controlado

ECNC: ensayo clínico no controlado

SC: serie de casos:

SC+CH: serie de casos y cohorte histórica.

luego fueron llevadas a cirugía conservadora con los de las pacientes que fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante, pero tuvieron pobre respuesta y tuvieron que ser llevadas a tratamiento quirúrgico radical (Tabla 2, en la cual los primeros siete artículos se identifican porque el 100% de las pacientes fue llevado a cirugía conservadora).

A pesar de que todas las pacientes tratadas con cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante, no se describieron las características de esta

en cuatro artículos; 15 artículos describieron la administración de un refuerzo que varió entre 7,5 y 25 Gy con electrones, braquiterapia intersticial u ortovoltaje a todas las pacientes tratadas con cirugía conservadora, sin distinciones respecto a sus factores pronósticos para recaída local. Solamente en un artículo se dejó la administración del refuerzo a libre criterio del médico tratante, quien tomaba una decisión individualizada de acuerdo con los factores pronósticos reportados en la patología definitiva (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de la evidencia disponible

Autor	n	Rango de edad	Estados	Tamaño tumoral	% CCM	Mediana de seguimiento	Dosis de RT en CCM			SLRLR		SLM	
							Mama	Refuerzo	Tipo	CCM	MRM	p	CCwM
Shen (44)	33	31 a 64 años	T4	70 mm	100	64	50	10	E	85		70	
Tiezzi (45)	88	ND	IIA >3cm-III	ND	100	61	50	10	E	89			
Querer (38)	109	ND	IIA-III A	40 mm	100	53	50	10	E	95		89	
Chen (31)	340	<40 a >60 años	II-III	ND	100	60	50	10	E	95		91	
Berawal (28)	60	22 a 80 años	IIA-IIIB	ND	100	60	45-50	16-20	E	96		70	
Jalali (36)	62	Hasta 60 años	IIB-IIIB	ND	100	69	50	12,5	E	97			
Peintinger (42)	109	21 a 67 años	I-IIIC	ND	100	79	50	10	E	98		96	
Clouth (33)	101	ND	T2-T3	52 mm	60	34	ND	ND	ND	89	90		
Veronesi (46)	227	< 65 años	T2>3 cm,T3	ND	90	36	50	10	E-Orto	95	88	73	56
McIntosh (40)	173	29 a 74 años	T2>4cm-T4	ND	25	62	42,5	7,5	ND	98	95		
Parmar (41)	664	22 a 81 años	T3-T4	74 mm	28	30	50	15-20	E	87	82	89	64
Rouzier (43)	594	24 a 76 años	T2-T3	49 mm	48	67	45	25	E	90	92	75	63
Cance (30)	62	23 a 66 años	IIB-IV	ND	35	70	ND	ND	ND	90	84	92	42
Calais (29)	158	Hasta 70 años	T2-T3	56 mm	48	38	45	15	E-I	92	94	84	68
Yadav (48)	141	25 a 72 años	IIB-IIIC	ND	23	48	40	15	I	95	90	95	44
Fitzal (35)	197	ND	T3-T4	ND	28	19	50	12-14	E-I	96	96	89	74
Kling (37)	32	ND	IIB-IIIC	70 mm	66	ND	ND	ND	ND				
Clark (32)	34	23 a 60 años	T3-T4	ND	44	30	50	10*	ND				
Vlastos (47)	129	23 - 69	IIA-III A	40 mm	34	ND	50	10-15	E				
Ezzat (34)	126	ND	T2>4cm-T4	70 mm	29	38	ND	ND	ND				

* En este artículo se dejó a criterio médico la administración del refuerzo.

CCM: cirugía conservadora de mama

E: electrones

E-I: Electrones o braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis

ND: no disponible

NS: no significativo

Orto: ortovoltaje

RT: radioterapia

SLM: supervivencia libre de metástasis

SLRLR: Supervivencia libre de recaída loco-regional

En cuanto al fraccionamiento, la mayoría de estudios empleó fraccionamiento de 2 Gy diarios hasta 50 Gy; solamente se empleó hipofraccionamiento en cinco de los estudios incluidos. En términos generales, en ninguno de los artículos revisados se establecieron límites de edad para el ingreso de pacientes ni, en consecuencia, para la administración del refuerzo; las edades de las mujeres incluidas variaron entre 21 y 81 años; la mayoría de los estudios incluyó a pacientes con tumores en estadios IIB a IIIB, y algunos incluyeron a pacientes con carcinomas de tipo inflamatorio (Tabla 2).

Respecto al reporte de supervivencia, se encontró que 16 artículos la describieron; más de la mitad de los artículos tuvo medianas de seguimiento mayores a 5 años; la supervivencia libre de recaída locorregional entre pacientes tratadas con cirugía conservadora o mastectomía fue bastante similar y varió entre el 85% y el 98%, mientras que la supervivencia libre de metástasis fue bastante inferior entre pacientes con pobre respuesta que luego fueron tratadas con mastectomía a la de las pacientes con buena respuesta ante la quimioterapia y que luego fueron tratadas con cirugía conservadora (Tabla 2).

Conclusiones

La cirugía conservadora de mama en estadios localmente avanzados se usa de manera cada vez más frecuente en pacientes que han tenido buena respuesta ante la quimioterapia neoadyuvante y cumplen los criterios para manejo conservador; sin embargo, aún no se considera como manejo estándar, debido a que los datos que soportan su uso proceden de estudios no controlados. La radioterapia después de cirugía conservadora es una práctica común, que ha sido bien soportada a partir de estudios clínicos aleatorizados.

Aunque se usaron diversos esquemas de hipofraccionamiento en algunos de los estudios incluidos, la evidencia actual ha demostrado que el hipofraccionamiento es equivalente al fraccionamiento convencional en cuanto a tasas de recurrencia, solamente en pacientes operables, con tumores tempranos (pT1-T3, pN1-0), tratadas con mastectomía o cirugía conservadora y con márgenes mayores a 1 mm (55,56), por lo que a este

respecto se recomienda emplear fraccionamiento convencional en el manejo de pacientes con tumores localmente avanzados tratadas con cirugía conservadora de mama.

A pesar de que la evidencia disponible acerca del uso del refuerzo de radioterapia en pacientes con tumores de mama localmente avanzados no es de primer nivel, los estudios recolectados utilizaron el refuerzo de manera sistemática para todas las pacientes sin considerar sus factores pronósticos, puesto que el estado localmente avanzado se considera, de por sí, como un factor pronóstico adverso relevante. Se considera que si bien la evidencia no es de primer nivel, permite recomendar el uso sistemático del refuerzo en pacientes con tumores localmente avanzados de mama tratados con cirugía conservadora.

Las dosis descritas para los refuerzos tienen grandes variaciones; sin embargo, las más frecuentemente empleadas varían entre 10 y 16 Gy. Se ha demostrado que el uso de dosis superiores tiene un efecto cosmético deletéreo, pues se aumenta la fibrosis grado 3 y 4. Al igual que en el caso de los estados tempranos, resulta razonable pensar en emplear una dosis de 16 Gy entre pacientes con márgenes focalmente positivos o menores o iguales a 2 mm, y una dosis de 10 Gy entre pacientes con márgenes mayores de 2 mm.

Dado el importante volumen tumoral que tienen estas pacientes, y ya que el patrón de disminución tumoral puede ser de tipo no concéntrico, resulta plausible definir el volumen del área por ser irradiada en el refuerzo con base en la enfermedad previa a la quimioterapia neoadyuvante considerando el examen físico inicial, los hallazgos mamográficos, los hallazgos ecográficos pre y postoperatorios, la cicatriz y los reparos quirúrgicos (24,26).

La supervivencia libre de metástasis de las pacientes tratadas con cirugía conservadora resultó ser mucho mayor que la que podría esperarse en pacientes con tumores localmente avanzados de mama, por lo cual resulta plausible administrar un refuerzo de manera sistemática en todas las pacientes con tumores localmente avanzados de mama tratadas con cirugía conservadora, para disminuir el riesgo de recaída local.

Referencias

1. Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2007;87(2):379-98, ix.
2. Chopra R. The Indian scene. *J Clin Oncol*. 2001;19(18 Suppl):106S-111S.
3. Schwartsmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol*. 2001;19(18 Suppl):118S-124S.
4. Murillo RH, Piñeros M, Pardo C, Quintero A. Anuario Estadístico 2006 "Por el control del cáncer". [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2007. Consultado el 25 de enero de 2009. Disponible en: http://www.incancerologia.gov.co/documentos/1_3_2008_10_21_58_AM_anuario%20estadistico.pdf.
5. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L; Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*. 2004;170(6):983-94.
6. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-85.
7. Broët P, Scholl SM, de la Rochefordière A, Fourquet A, Moreau T, De Rycke Y, et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;58(2):151-6.
8. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):93-100.
9. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 1998;9(11):1179-84.
10. Sinacki M, Jassem J, van Tienhoven G. Conservative local treatment versus mastectomy after induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: a randomised phase III study (EORTC 10974/22002, LAMANOMA)--why did this study fail? *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2787-8.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 84: Management of breast cancer in women [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2005. [consultado el 18 de enero de 2009]. 52 p. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>
12. National Health and Medical Research Center (NHMRC Australia), National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer [Internet]. Canberra: NHMRC; 2001. [consultado el 18 de enero de 2009]. 215 p. Disponible en: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp76.pdf
13. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer – version V.1. [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2009 [consultado el 18 de enero de 2009]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
14. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.
15. Tozaki M, Kobayashi T, Uno S, Aiba K, Takeyama H, Shioya H, et al. Breast-conserving surgery after chemotherapy: value of MDCT for determining tumor distribution and shrinkage pattern. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(2):431-9.
16. Bese NS, Kiel K, El-Gueddari Bel-K, Campbell OB, Awuah B, Vikram B; International Atomic Energy Agency. Radiotherapy for breast cancer in countries with limited resources: program implementation and evidence-based recommendations. *Breast J*. 2006;12 Suppl 1:S96-102.
17. Bese NS, Munshi A, Budrukkar A, Elzawawy A, Perez CA; Breast Health Global Initiative Radiation Therapy Focus Group. Breast radiation therapy guideline implementation in low- and middle-income countries. *Cancer*. 2008;113(8 Suppl):2305-14.
18. Carlson RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Jakesz R, Love RR, et al; Global Summit Treatment Panel. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J*. 2003;9 Suppl 2:S67-74.
19. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56(5):979-90.
20. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1378-87.
21. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radia-

- tion dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3259-65.
22. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):963-8.
 23. Teissier E, Hery M, Ramaioli A, Lagrange JL, Courdi A, Bensadoun RJ, et al. Boost in conservative treatment: 6 years results of randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:287.
 24. Jalali R, Singh S, Budrukkar A. Techniques of tumour bed boost irradiation in breast conserving therapy: current evidence and suggested guidelines. *Acta Oncol.* 2007;46(7):879-92.
 25. Whelan T, Olivotto I, Levine M; Health Canada's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). *CMAJ.* 2003;168(4):437-9.
 26. Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R; German Society of Radiation Oncology; German Cancer Society. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(12):661-6.
 27. Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, Jalali R. Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice. *J Cancer Res Ther.* 2005;1(1):21-30.
 28. Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L, Garcia-Young JA. Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. *Breast J.* 2006;12(2):159-64.
 29. Calais G, Berger C, Descamps P, Chapet S, Reynaud-Boug-noux A, Body G, et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer.* 1994;74(4):1283-8.
 30. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, Sartor C, Sawyer L, Moore DT, et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg.* 2002;236(3):295-302; discussion 302-3.
 31. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2303-12.
 32. Clark J, Rosenman J, Cance W, Halle J, Graham M. Extending the indications for breast-conserving treatment to patients with locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(2):345-50.
 33. Clouth B, Chandrasekharan S, Inwang R, Smith S, Davidson N, Sauven P. The surgical management of patients who achieve a complete pathological response after primary chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):961-6.
 34. Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, Rahal MM, Raja MA, Tulbah AM, et al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. *Br J Cancer.* 2004;90(5):968-74.
 35. Fitzal F, Riedl O, Wutzl L, Draxler W, Rudas M, Pluschnig U, et al. Breast-conserving surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103(1):45-52.
 36. Jalali R, Malde R, Bhutani R, Budrukkar A, Badwe R, Sarin R. Prospective evaluation of concomitant tumour bed boost with whole breast irradiation in patients with locally advanced breast cancer undergoing breast-conserving therapy. *Breast.* 2008;17(1):64-70.
 37. Kling KM, Ostrzega N, Schmit P. Breast conservation after induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg.* 1997;63(10):861-4.
 38. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, Ames FC, Valero V, Buchholz TA, et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg.* 2001;182(6):601-8.
 39. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol.* 1999;10(1):47-52.
 40. McIntosh SA, Ogston KN, Payne S, Miller ID, Sarkar TK, Hutcheon AW, et al. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. *Am J Surg.* 2003;185(6):525-31.
 41. Parmar V, Krishnamurthy A, Hawaldar R, Nadkarni MS, Sarin R, Chinoy R, et al. Breast conservation treatment in women with locally advanced breast cancer - experience from a single centre. *Int J Surg.* 2006;4(2):106-14.
 42. Peintinger F, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Boughey JC, Buzdar AU, Yu TK, et al. The safety of breast-conserving surgery in patients who achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2006;107(6):1248-54.
 43. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay JR, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant

- anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer*. 2004;101(5):918-25.
44. Shen J, Valero V, Buchholz TA, Singletary SE, Ames FC, Ross MI, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(9):854-60.
 45. Tiezzi DG, Andrade JM, Marana HR, Zola FE, Peria FM. Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(8):863-7.
 46. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, Galimberti V, Greco M, Brambilla C, et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg*. 1995;222(5):612-8.
 47. Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, Hunt KK, Ames FC, Feig BW, et al. The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy. *Cancer*. 2000;88(6):1417-24.
 48. Yadav BS, Sharma SC, Singh R, Singh G. Patterns of relapse in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2007;3(2):75-80.
 49. Asoglu O, Muslumanoglu M, Igci A, Ozmen V, Karanlik H, Ayalp K, et al. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Acta Chir Belg*. 2005;105(1):62-8.
 50. Erol K, Baltali E, Altundag K, Guler N, Ozisik Y, Onat DA, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, mitoxantrone, and 5-fluorouracil in locally advanced breast cancer. *Onkologie*. 2005;28(2):81-5.
 51. Gonzalez-Angulo AM, Walters R, Broglio K, Frye DK, Strom EA, Theriault RL, et al. Using Response to Primary Chemotherapy to Select Postoperative Therapy: Long-Term Results from a Prospective Phase II Trial in Locally Advanced Primary Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(6):516-21.
 52. Khanna MM, Mark RJ, Silverstein MJ, Juillard G, Lewinsky B, Giuliano AE. Breast conservation management of breast tumors 4 cm or larger. *Arch Surg*. 1992;127(9):1038-41; discussion 1041-3.
 53. Malhotra V, Dorr VJ, Lyss AP, Anderson CM, Westgate S, Reynolds M, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(5):377-84.
 54. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer*. 1992;69(11):2849-52.
 55. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al.; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331-41.
 56. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al.; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.