

Tratamiento quirúrgico tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama operable: once años de experiencia

Vicente Pla^a, Elvira Buch^a, Manuel Muñoz^a, Cristina Fernández^a, María José Safont^a, Antonio Galán^a, Vicente Giner^a y José Vicente Roig^b

^aServicio de Oncología Médica. Hospital de Sagunto. Sagunto.

^bServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital de Sagunto. Sagunto. España.

Resumen

Introducción. El objetivo del estudio ha sido evaluar el tratamiento conservador tras la quimioterapia de inducción y analizar los resultados obtenidos tras 11 años de experiencia con la neoadyuvancia en el cáncer de mama.

Pacientes y método. Se administró quimioterapia de inducción a las pacientes con cáncer de mama no metastásico con tumores mayores de 3 cm. Se indicó tratamiento conservador en las pacientes con un tamaño tumoral ≤ 3 cm y en las que no existieran contraindicaciones.

Resultados. Entre enero de 1990 y diciembre del 2000 se administró quimioterapia de inducción a 146 pacientes. El tamaño tumoral medio fue de 5,14 cm, que pasó a ser de 2,8 cm tras la inducción ($p < 0,05$). La respuesta a la quimioterapia fue completa en el 10% de las pacientes y parcial en el 75%; el 15% restante no respondió. Se realizó tratamiento quirúrgico conservador en el 31% de los casos (el 55% de los que estaban en estadio IIa, el 31% de los de estadio IIb, el 19% de los de estadio IIIa y el 3% de los de estadio IIIb). En los tumores menores de 5 cm sin afectación ganglionar fue más factible el tratamiento conservador ($p < 0,05$). Tras un seguimiento medio de 44,4 meses, 34 pacientes (23%) desarrollaron metástasis y 4 (2,7%) recurrencia local. Las pacientes con tumores mayores de 5 cm y afección axilar tras la quimioterapia presentaron enfermedad metastásica con más frecuencia ($p < 0,05$).

Conclusión. La quimioterapia preoperatoria reduce significativamente el tamaño tumoral y permite el tratamiento quirúrgico conservador con un riesgo bajo de recidiva local. La afección axilar y el tamaño tumo-

ral tras la inducción son importantes factores de pronóstico.

Palabras clave: *Carcinoma de mama. Quimioterapia neoadyuvante. Tratamiento conservador. Factores de pronóstico.*

SURGICAL TREATMENT AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER: AN ELEVEN-YEAR EXPERIENCE

Introduction. The aim of this study was to evaluate conservative treatment after induction chemotherapy and to analyze the results obtained after 11 years' experience with neoadjuvant therapy in breast cancer.

Patients and method. Induction chemotherapy was administered to patients with non-metastatic breast cancer and tumors of more than 3 cm. Conservative treatment was indicated in patients with a tumoral size less than or equal to 3 cm and without contraindications.

Results. Between January 1990 and December 2000, induction therapy was administered to 146 patients. The mean tumoral size was 5.14 cm and was 2.8 cm after induction ($p < 0.05$). Response to chemotherapy was complete in 10% of the patients and partial in 75%. No response was obtained in 15%. Conservative surgical treatment was performed in 31% of the patients (55% of those with IIa, 31% of those with IIb, 19% of those with IIIa and 3% of those with IIIb). In tumors of less than 5 cm without lymph node involvement, conservative treatment was more feasible ($p < 0.05$). After a mean follow-up of 44.4 months, 34 patients (23%) developed metastases and 4 (2.7%) had local recurrence. Patients with tumors or more than 5 cm and axillary involvement after chemotherapy more frequently presented metastases ($p < 0.05$).

Conclusion. Preoperative chemotherapy significantly reduces tumoral size, allowing conservative surgical treatment with a low risk of local recurrence.

Correspondencia: Dr. V. Pla.
Avda. Primado Reig, 1895 A. 46020 Valencia. España.
Correo electrónico: vplamarti@yahoo.es

Manuscrito recibido el 1-7-2002 y aceptado el 23-9-2003.

Axillary involvement and tumoral size after induction are important prognostic factors.

Key words: Breast carcinoma. Neoadjuvant chemotherapy. Conservative treatment. Prognostic factors.

Introducción

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha experimentado una significativa evolución en las últimas décadas paralelo a los avances en el conocimiento del comportamiento biológico de la enfermedad y a los cambios en su presentación clínica. Actualmente, el tratamiento conservador, consistente en la escisión local amplia del tumor, linfadenectomía axilar y radioterapia postoperatoria, es la técnica estándar para los tumores en estadios iniciales^{1,2}.

La quimioterapia neoadyuvante, también conocida como primaria, preoperatoria o de inducción, ha sido y es el tratamiento inicial de elección en el cáncer de mama localmente avanzado^{3,4}. La experiencia adquirida en este estadio y la tendencia a manejar el tumor primario con métodos cada vez menos agresivos han llevado al desarrollo de una nueva indicación de la quimioterapia primaria en estadios operables cuyo objetivo es disminuir el tamaño tumoral para facilitar o hacer posible el tratamiento conservador.

Recientes estudios aleatorizados han demostrado que no existen diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global entre las pacientes que reciben la quimioterapia pre o postoperatoria⁵⁻⁷. De todos modos, se han observado potenciales ventajas con el uso de la quimioterapia de inducción, como la oportunidad de valorar la eficacia de la terapia sistémica *in vivo* evitando toxicidades innecesarias en ausencia de respuesta, la comentada disminución del volumen tumoral que posibilita el empleo de técnicas quirúrgicas menos agresivas, así como beneficios desde el punto de vista de la biología tumoral basados en la teoría de que la exéresis del tumor primario puede acelerar el crecimiento de las micrometástasis^{8,9}.

El objetivo del presente trabajo es analizar de forma retrospectiva los resultados obtenidos tras 11 años de experiencia con la neoadyuvancia en el cáncer de mama.

Pacientes y método

Desde enero de 1990 a diciembre del 2000 se administró quimioterapia neoadyuvante a las pacientes que presentaban cáncer de mama no metastásico con tumores de 3 cm o más. No se incluyó a las enfermas con tumores en estadios T4 o N3. El diagnóstico se confirmó histológicamente mediante punción-aspiración con aguja fina o *trucut*. Se valoró clínicamente el tamaño tumoral en su diámetro mayor, así como el estado de afección axilar en el momento del diagnóstico, durante el tratamiento neoadyuvante y en el preoperatorio. Se administraron 4 o 5 ciclos de quimioterapia preoperatoria basados en el 90% de los casos en antraciclinas. En las pacientes en las que el tamaño tumoral posquimioterapia fue menor de 3 cm se indicó tratamiento quirúrgico conservador si no existían contraindicaciones; se comprobó en la biopsia intraoperatoria que los márgenes estaban libres de tumor y en caso contrario se amplió la resección. En el resto de los casos se realizó una mastecto-

TABLA 1. Características basales de la serie

Serie total, n	146
Edad, años	58
Media	58
Rango	29-80
Premenopáusicas, n	44
Posmenopáusicas, n	102
Tamaño tumoral, cm	
Medio	5,2
Rango	3-11
Estadio axilar clínico, n (%)	
N0	83 (57)
N1	43 (29)
N2	20 (14)
Estadio, n (%)	
Ila	50 (35)
Iib	36 (24)
IIIa	26 (18)
IIIb	34 (23)
Seguimiento medio, meses	44,4

TABLA 2. Tipo de respuesta al tratamiento neoadyuvante

	Sin respuesta n (%)	Parcial n (%)	Completa n (%)	p
Estadio clínico	22 (15)	110 (75)	14 (10)	
Ila	6 (12)	37 (74)	7 (14)	NS
Iib	8 (22)	27 (75)	1 (3)	
IIIa	4 (15)	19 (73)	3 (12)	
IIIb	4 (12)	27 (80)	3 (8)	
Tamaño tumoral				NS
< 5 cm	14 (14)	75 (75)	10 (10)	
> 5 cm	8 (17)	35 (74)	4 (9)	
Afección axilar clínica				NS
N0	10 (12)	63 (76)	10 (12)	
N1-2	12 (20)	47 (75)	4 (5)	
Premenopáusicas	9 (20)	31 (71)	4 (9)	
Posmenopáusicas	13 (13)	79 (77)	10 (10)	

NS: no significativo.

mía radical modificada. Las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, aunque los criterios de su indicación no han sido uniformes durante los 11 años de la revisión. Definimos como respuesta completa la desaparición clínica total del tumor, como respuesta parcial cuando su tamaño disminuía el 50% o más, como sin respuesta si la reducción era inferior al 50% y como progresión de la enfermedad si aumentaba de tamaño o aparecía otra lesión.

Para el estudio estadístico se han analizado los datos con el programa informático SPSS 8.0 para Windows. Los datos se expresan como porcentaje en las variables categóricas y como media y rango en las continuas. En la comparación de medias repetidas se ha utilizado el test de la t de Student para datos apareados. Para la comparación de variables cualitativas se ha utilizado la prueba de la χ^2 . Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Entre enero de 1990 y diciembre del 2000 se administró quimioterapia de inducción a 146 pacientes con una edad media de 58 años (rango, 29-83 años) (tabla 1). La distribución por estadios fue: un 35% en estadio Ila, un 24% en Iib, un 18% en IIIa y un 23% en IIIb. El tamaño tumoral medido clínicamente fue de 5,14 cm (rango, 3-11 cm de diámetro mayor). El 43% de las pacientes presentaba afección axilar en el momento del diagnóstico. La

TABLA 3. Técnica quirúrgica según las características del tumor previas a la inducción

	n	Tratamiento conservador n (%)	Mastectomía n (%)	p
Total	146	45 (31)	101 (69)	
Tamaño tumoral				
< 5 cm	100	41 (41)	59 (59)	< 0,001
> 5 cm	46	4 (9)	42 (91)	
Estadio clínico				
IIa	51	28 (55)	23 (45)	< 0,001
IIb	36	11 (31)	25 (69)	
IIIa	26	5 (19)	21 (81)	
IIIb	33	1 (3)	32 (97)	
Afección axilar clínica				
N0	83	32 (39)	51 (61)	0,02
N1-2	63	13 (21)	50 (79)	

respuesta clínica a la quimioterapia fue completa en el 10% de los casos y parcial en el 75%; el 15% de las pacientes no experimentó ningún cambio. El tamaño medio tumoral tras el tratamiento neoadyuvante disminuyó a 2,8 cm ($p < 0,001$). En el estudio histológico posterior, el 5% de los casos no tenía tumor microscópico residual. Ni el tamaño tumoral ni la existencia de afección ganglionar influyeron en el tipo de respuesta a la quimioterapia (tabla 2). Se realizó tratamiento quirúrgico conservador en el 31% de los casos. Por estadios, se evitó la mastectomía en el 55% de las pacientes en estadio IIa, en el 31% de las de estadio IIb, en el 19% de las de estadio IIIa y en el 3% de las de estadio IIIb. En los tumores menores de 5 cm sin afección ganglionar fue más factible el tratamiento conservador ($p < 0,05$; tabla 3). Tras un seguimiento medio de 3,7 años (rango, 0,1-10 años), 34 pacientes (23%) desarrollaron metástasis, que aparecieron en el 47% de las que no respondieron, en el 29% de las que lo hicieron parcialmente y en el 17% de las pacientes con respuesta completa. En las enfermas con tumores menores de 5 cm y sin afección axilar clínica tras la quimioterapia fue menos frecuente la aparición de metástasis ($p < 0,05$; tabla 4). Se produjo recurrencia local en 4 pacientes (2,7%): tres tratadas con mastectomía (2,9%) y una con tratamiento conservador (2,2%). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años ha sido del 82% en las pacientes en estadio IIa, del 66% en las de estadio IIb, del 65% en las de estadio IIIa y del 68% en las de estadio IIIb.

Discusión

Las pacientes con cáncer de mama candidatas a recibir quimioterapia de inducción deben ser adecuadamente estudiadas y se debe confirmar histológicamente la sospecha diagnóstica. Tanto el tumor primario como la afección axilar, si existe, se medirán en el momento del diagnóstico y tras cada ciclo para controlar la respuesta a la quimioterapia. Aunque no tenemos experiencia, otros autores han señalado que la resonancia magnética nuclear supera a la combinación de la exploración física y la mamografía en la valoración de la multicentricidad y la enfermedad residual tras la quimioterapia^{10,11}.

TABLA 4. Factores de pronóstico de aparición de enfermedad metastásica

		Aparición de metástasis		p
		Sí n (%)	No n (%)	
Respuesta a la inducción				
Completa	2 (17)	12 (83)		NS
Parcial	25 (29)	85 (71)		
Sin respuesta	7 (47)	15 (53)		
Tamaño tumor primario				NS
< 5 cm	19 (19)	81 (81)		
> 5 cm	15 (32)	32 (68)		
Estadio clínico axilar primario				0,01
N0	13 (15)	72 (85)		
N1-2	21 (33)	42 (77)		
Tamaño tumoral posquimioterapia				0,01
< 5 cm	24 (19)	100 (81)		
> 5 cm	9 (45)	11 (55)		
Estadio clínico axilar posquimioterapia				0,008
N0	19 (18)	89 (82)		
N1-2	14 (44)	18 (56)		

Las tasas de respuesta clínica completa a la inducción oscilan entre el 15 y el 40%^{4,12}. De estas pacientes, sólo en cerca del 50% se confirma histológicamente la ausencia de invasión microscópica¹³. En la bibliografía encontramos diversos factores predictivos de respuesta a la quimioterapia, como el tamaño tumoral^{4,14}, el grado histológico, la expresión del Ki-67, la fracción de fase S, los receptores hormonales^{7,15} y el HER-2/neu^{16,17}. En nuestra serie, la respuesta fue clínicamente completa en el 14% de los casos y en el 5% lo fue histológicamente. Hemos analizado parámetros clínicos como el tamaño tumoral, la afección axilar y el estadio, así como parámetros epidemiológicos, como la situación con respecto a la menopausia de las pacientes, sin que aparezcan diferencias significativas en el tipo de respuesta al tratamiento neoadyuvante.

El porcentaje de enfermas que se beneficia de un tratamiento quirúrgico conservador tras la inducción oscila entre el 34 y el 90%, aunque no coinciden ni los criterios de indicación quirúrgicos ni los estadios tumorales que componen las series^{14,18-20}. La recurrencia local tras la cirugía conservadora en las series más importantes es del 3 al 8%, con un seguimiento medio de 48 y 72 meses, respectivamente^{21,22}. En el mayor estudio aleatorizado en el que se comparan la quimioterapia adyuvante con la neoadyuvante, la recurrencia local fue del 6 y del 8%, respectivamente, y habían recibido tratamiento quirúrgico conservador el 12% más de pacientes en el grupo con quimioterapia neoadyuvante²¹. En nuestro trabajo, en el que se incluye incluso a enfermas con más de 70 años y con estadios IIIa y IIIb, hemos indicado la cirugía conservadora en las que deseaban la conservación, con tumores residuales menores de 3 cm, y hemos evitado la mastectomía en el 31% de los casos, aunque en estadio IIa y en tumores menores de 5 cm en el momento del diagnóstico se evitó en el 55 y el 41%, respectivamente. Con un seguimiento medio de 44,4 meses, ha presentado recurrencia local el 2,7% de las pacientes, que ha aparecido en el 2,2% de las que recibieron tratamiento

quirúrgico conservador y en el 2,9% de las que fueron tratadas mediante mastectomía. Este bajo porcentaje de recurrencia local puede deberse a que las pacientes tratadas con cirugía conservadora tienen una enfermedad menos avanzada y responden mejor a la quimioterapia que las que requieren mastectomía. Para evitar la recidiva local, somos partidarios de efectuar segmentectomías con la comprobación de los márgenes libres mediante biopsia extemporánea, ya que en ocasiones el tumor puede desaparecer en su parte central tras la quimioterapia dejando pequeños islotes de tumor periféricos.

Diversos factores se han asociado con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad tras el tratamiento neoadyuvante, como tumores menos avanzados, reducción mayor del 50% en el tamaño tumoral tras la quimioterapia, mínimo tumor residual en el estudio histológico, menor grado de anaplasia y axila clínicamente libre en el momento del diagnóstico^{2,4,14,23,24}. Una de las críticas que ha recibido esta estrategia terapéutica es la pérdida del valor pronóstico del estado ganglionar tras la quimioterapia. Kuerer et al²⁵ han señalado que tras la inducción puede desaparecer por completo la invasión en la axila y que sólo el 10% de las pacientes con axilas histológicamente libres presentan micrometástasis²⁵. A pesar de esto, el estado ganglionar tras la quimioterapia sigue siendo un importante factor de pronóstico, hecho que nosotros hemos constatado^{26,27}. En nuestra serie, el tamaño tumoral posquimioterapia y el estado clínico axilar, tanto antes como después de la inducción, han mostrado valor pronóstico estadísticamente significativo en la aparición de enfermedad metastásica. Se ha demostrado en diversos estudios que el tipo de respuesta a la quimioterapia es un factor de pronóstico significativo^{7,14,28}. En nuestro estudio, el 47% de las enfermas que no respondieron a la inducción han desarrollado enfermedad metastásica, mientras que en aquellas con una respuesta parcial o completa aparecieron metástasis en el 29 y 17%, respectivamente. Estos resultados, a pesar de mostrar un peor pronóstico en las pacientes sin respuesta a la quimioterapia, no son estadísticamente significativos debido al número de pacientes que componen cada grupo.

Para mejorar los resultados con la neoadyuvancia en el cáncer de mama se están llevando a cabo diversas líneas de investigación. Se evalúan nuevos regímenes de quimioterapia tratando de establecer cuál es la secuencia terapéutica más eficaz. Por otro lado, debido al desarrollo de la utilización del ganglio centinela, se ha planteado que esta técnica podría ser adecuada para evitar la linfadenectomía en las pacientes con respuesta a la inducción. Los estudios iniciales publicados han mostrado resultados contradictorios²⁹⁻³¹ y no han demostrado que la respuesta sea igual en todos los ganglios metastásicos. Hasta que se obtengan resultados concluyentes, creemos que la linfadenectomía axilar debe realizarse en todos los casos tras el tratamiento neoadyuvante. Finalmente, se está estudiando el valor pronóstico a largo plazo de diversos biomarcadores y su utilidad para predecir qué pacientes con respuesta clínica completa van a presentar una respuesta anatomo-patológica completa e, incluso, si es posible evitar la cirugía y tratar de forma efectiva a estas pacientes utilizando métodos mínimamente invasivos, como la criocirugía, la radiofrecuencia o

la ablación con láser para conseguir un mejor resultado estético.

A tenor de nuestros resultados podemos concluir que la quimioterapia neoadyuvante reduce significativamente el tamaño tumoral y permite el tratamiento quirúrgico conservador, con un riesgo bajo de recidiva local en pacientes a las que de otro modo se les realizaría una mastectomía. El porcentaje de pacientes que se beneficia del manejo conservador depende del tamaño tumoral en el momento del diagnóstico. Asimismo, hemos constatado que la afección axilar y el tamaño tumoral tras la inducción son importantes factores de pronóstico.

Bibliografía

1. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6-11.
2. Fisher B, Bauer M, Margoles, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-years results of a randomized clinical trial comparing total and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-73.
3. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1:53-9.
4. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieans S, Robindoux A, Margolese RG, 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.
5. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:547-52.
6. Cunningham JD, Weiss SE, Ahmed S, Bratton JM, Bleiweis IJ, Tarter PI, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy compared to postoperative therapy in the treatment of locally advanced breast cancer. *Cancer Invest* 1998;16:80-6.
7. Mauriac L, McGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Deblé M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicenter randomized trial with 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999;10:47-52.
8. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukani N, Vasilios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88:277-85.
9. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979;39:3861-5.
10. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996;78:91-100.
11. Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence of improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999;17:110-9.
12. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:502-9.
13. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Dhingra K, Buchholz TA, Hunt KK, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am* 1998;4:230-6.
14. 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;16:93-100.
15. Remvikos Y, Jouve M, Beuzevok P, Viehl P, Magdelenat H, Pouillart P. Cell cycle modifications of breast cancers during neoadjuvant

- chemotherapy: a flow cytometry study on fine needle aspirates. *Eur J Cancer* 1993;13:1843-8.
16. Willsher PC, Pinder SE, Gee JM, Ellis IO, Chan SY, Nicholson RI, et al. C-erb B2 expression predicts response to preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Anticancer Res* 1998;18:3695-8.
 17. Chang J, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Clark GM, Makris A, et al. Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3058-63.
 18. 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;88:1417-24.
 19. Calais G, Berger C, Descamps P, Chapet S, Reynaud-Bougnoux 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;74:1283-8.
 20. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrida E, Galimberti V, Greco M, Brambilla C, et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995;222:612-8.
 21. 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;16:2672-85.
 22. 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 chemotherapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9:1179-84.
 23. Ellis P, Smith I, Ashley SE, Walsh G, Ebbs S, Baum M, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:107-14.
 24. Brain E, Garrido C, Misset JL, Carbonero IG, Itzhaki M, Cvitkovitz E, et al. Long-term prognostic and predictive factors in 107 stage II/III breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 1997;75:1360-7.
 25. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999;230:72-8.
 26. Mc Cready DR, Hortobagyi GN, Kau SW. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989;124:21-5.
 27. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:137-47.
 28. Stebbing JJ, Gaya A. The evidence-based use of induction chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer* 2001;8:23-7.
 29. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Delpasand ES, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3480-6.
 30. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1226-72.
 31. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff R, et al. Increase false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2187-94.