

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Ciudad de La Habana. Cuba

**Cáncer de mama metastático estudio de serie de casos.
Instituto Nacional Oncología y Radiobiología 2000-
2003**

**Cancer of breast metastático study of series of cases. National
institute Oncology and Radiobiología 2000-2003**

**Haslen Hassiul Cáceres Lavernia¹, Rolando Camacho Rodríguez², Ramón De
Jesús Ropero Toirac³, Javier Ernesto Barreras González⁴, Yaniurka Cruz
Camejo⁵**

¹Especialista Primer Grado en Oncología. Aspirante a investigador. Calle 137 núm. 22812 entre 228 y 230. Playa. Matanzas. Teléfono: 045- 261240.

haslen.caceres@infomed.sld.cu

²Especialista Segundo Grado en Oncología. Auxiliar. Calle 0 número 302 entre 3era y 3era A. Miramar. Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2093686.

rcamacho@infomed.sld.cu

³Licenciado en Ciencias Químicas. Investigador Auxiliar. Calle I núm. 502 Apto 81 entre 23 y 25. Plaza. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8321167.

roper@infomed.sld.cu

⁴Especialista Segundo Grado en Cirugía General. Asistente. Investigador Agregado. Calle 137 núm. 22812 entre 228 y 230. Playa. Matanzas. Teléfono: 045- 261240.

javier.barrera@infomed.sld.cu

⁵Especialista Primer Grado en Oncología. Aspirante a investigador. Calzada San Miguel núm. 8812 entre 1era y Capitán Núñez. Reparto San Juan de los Pinos. San Miguel del Padrón. Ciudad de La Habana. Teléfono: 6916902.

burgos@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastático atendidas en el INOR, de enero 2000 a diciembre

2003. Nuestro universo de estudio estuvo constituido por 930 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y la muestra de 209 pacientes con cáncer de mama metastásico. La frecuencia del cáncer de mama metastásico fue de 22,5% y el grupo de edades que predominó fue el de 50-59 años. Se observó un predominio del estadio III, tamaño tumoral T2, y afectación ganglionar de 1-3 ganglios positivos. El tipo de recaída más frecuente fue a distancia y dentro de ellas las de localización visceral, siendo el pulmón el órgano más afectado. Como primer sitio de recaída, predominaron las metástasis en partes blandas; se usó como tratamiento más frecuente la quimioterapia como modalidad única o combinada. Los resultados sugieren que, en nuestra experiencia, la incidencia de cáncer de mama metastásico fue más baja que otros reportes.

Palabras clave: Cáncer de mama, neoplasia, cáncer de mama metastásico.

ABSTRACT

We performed a descriptive and retrospective trial, of a patient with diagnosis of metastatic breast cancer attended in the Oncologic National Institute of Cuba from January 2000 to December 2003. Nine hundred thirty patient with diagnosis of breast cancer and two hundred nine with metastatic breast cancer were evaluated. The frequency of the metastatic breast cancer was 22.5% and the group of ages that prevailed of 50-59 years. A prevalence of the III stage was observed, tumour size T2, and the 1-3 positive ganglions. The type of more frequent relapse was the distance and within them of visceral localization being the lung the most affected organ. The first site of relapse prevailed soft parts metastatic, using it like more frequent treatment the chemotherapy like only or combined mode. The results suggest that, in our experience, the incidence of Metastatic breast cancer was lower than in other reports.

Key words: Breast cancer, Neoplasm, Metastatic breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama continúa siendo una de las neoplasias malignas más frecuentes en Cuba y el mundo, siendo la de mayor tasa de incidencia en la mujer, por lo que constituye un problema sanitario y social de primer orden. ¹ Es la principal causa de muerte en mujeres entre 35 y 55 años de edad en los países desarrollados. Es un tumor poco frecuente antes de los 25 años; aumenta su frecuencia de forma continua con la edad. ^{2,3} Las últimas cifras de incidencia reportadas en nuestro país son las del 2003, donde se diagnosticaron 2 573 nuevos casos, para una tasa cruda de 45,8 por 100 000 habitantes y una tasa ajustada a la población mundial de 33,9; y las de mortalidad corresponden al 2007 donde se reportan 1 247 casos fallecidos por cáncer de mama, para una tasa cruda de 22,2 por 100 000 habitantes y una tasa ajustada de 14,7; ^{4,5} lo cual nos ubica como un país de riesgo intermedio en la incidencia, y en cuanto a la mortalidad se comporta como en los países latinoamericanos y de Africa, ocupando el segundo lugar. Cuando revisamos los estudios y la literatura publicada acerca del comportamiento del cáncer de mama,

podemos llegar a la conclusión de que su historia natural se caracteriza por la larga duración y heterogeneidad entre los pacientes, que existe un potencial de diseminación imprevisible, capaz de invadir o metastatizar muy pronto, incluso antes de que el tumor presente un tamaño perceptible clínicamente, por lo que se considera una enfermedad sistémica, con alta capacidad para producir metástasis en ganglios linfáticos regionales y para diseminarse a distancia.^{1,6,7,8}

Aproximadamente, de 5-10% de las pacientes se presentan con cáncer de mama diseminado al momento del diagnóstico; alrededor de 20% a 50% pueden desplegar enfermedad metastásica dependiendo de las características anatómicas, patológicas y moleculares de la enfermedad,^{8,9} siendo las localizaciones más frecuentes de la primera recaída el lecho quirúrgico (28-46%), ganglios axilares (40-50%), el esqueleto (27-31%), los pulmones (11-19%), el hígado (6-15%) y el cerebro (1-5%). En la mayoría de las ocasiones, cuando se detecta la diseminación de la enfermedad está limitada a un solo órgano (65%); 20% de las enfermas presentan diseminación tumoral en dos órganos, y 12% en tres órganos.³ El manejo del cáncer de mama metastásico ha variado a lo largo de los años, hoy es posible aplicar esquemas terapéuticos, basados en el empleo de técnicas quirúrgicas no mutilantes, complementadas con eficaces tratamientos locorregionales y sistémicos como hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia; se añade más recientemente al arsenal terapéutico los tratamientos biológicos, dirigidos contra dianas específicas del tumor y, por tanto, más efectivos y con menos efectos secundarios.^{3,9,10}

A pesar de todos los avances alcanzados en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, sigue siendo hoy, por definición, una enfermedad incurable, permaneciendo la incidencia en ascenso y la mortalidad con discreta disminución. Debido a que los sistemas de control estadísticos actuales no registran el momento en que una paciente desarrolla metástasis, decidimos describir la incidencia actual, el comportamiento clínico y las terapéuticas más empleadas en cáncer de mama metastásico en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), contribuyendo de esta manera al desarrollo de futuras estrategias en el abordaje integral de estas pacientes que permitan aumentar la supervivencia y la calidad de vida, pues el cáncer de mama metastásico actualmente representa una gran polémica por lo incierto de su evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico atendidas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de la Ciudad de La Habana en el período comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2003. Nuestro universo de estudio estuvo constituido por las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inscritas y tratadas en el INOR durante los años antes mencionados y en la muestra fueron las detectadas con enfermedad metastásica desde el diagnóstico y aquellas que la desarrollaron evolutivamente.

Para identificar los casos, fueron consultados los archivos hospitalarios del INOR y la base de datos del Registro Hospitalario de Cáncer del INOR. Los datos de los pacientes se obtuvieron a partir de revisiones de las historias clínicas, los mismos se registraron en unas planillas creadas para tal efecto, donde se incluyeron las variables relacionadas con los datos generales del paciente, elementos de diagnóstico, estadía, tratamiento y seguimiento.

Para las variables cualitativas, se utilizaron medidas de resúmenes (porcentajes, cifras absolutas) y para las variables cuantitativas, la media, desviación estándar e intervalo de confianza, 95%. Se aplicó Chi Cuadrado corregido en los casos de tablas de contingencia de variables de interés. Se empleó un nivel de significación de 0.05. Los resultados son presentados en tablas, figuras y gráficos para su mejor interpretación. El análisis estadístico se realizó con el *software* profesional SPSS 11.5 para *Windows* y como procesador de texto el *Microsoft Word*.

RESULTADOS

De las 1 289 pacientes con cáncer de mama, inscritas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología en el período comprendido desde enero del 2000 hasta diciembre del 2003, se seleccionaron para el estudio 930 pacientes, que corresponden a 72.1%. Se excluyeron 359 pacientes (27.9 %), cuyas historias clínicas no fueron útiles para la realización de este trabajo. De las 930 pacientes seleccionadas, se diagnosticó enfermedad metastásica al diagnóstico o durante el seguimiento en 209 pacientes, representando 22,5%, (8.5% al diagnóstico y 14% evolutivamente) que son las que conforman la muestra del presente estudio, y, de ellas, 11 presentaron cáncer de mama bilateral (5,3%), y de estos, 6 fueron sincrónicos.

La edad osciló entre 25 y 88 años, con una media de 52,23 años, una mediana de 52 años y una desviación estándar de 12.26 años. Es de destacar que 58,8% de las pacientes se encuentra por encima de 50 años. Según el estado hormonal, se observa que del total de pacientes estudiadas, 60.3% (n= 126) son pacientes postmenopáusicas y 39.7 % (n=83) son premenopáusicas. Se encontró que al diagnóstico el estadio III (IIIa+IIIb) ocupó el primer lugar con 89 pacientes (44,5%), seguido del estadio II (IIa+IIb) con 80 (40%) casos y con menor frecuencia tenemos los estadios IV y I con 17 (8,5%) y 14 (7%) pacientes respectivamente. Existen 9 pacientes sin estudiar que corresponden a las que se les realizó diagnóstico de cáncer de mama y fueron tratadas en otro centro; se inscriben en el INOR cuando recaen y en las historias clínicas no se recoge el dato del estadio inicial, y otras pacientes inscritas desde el inicio en nuestro Instituto, pero faltan datos para el estadio, siendo en el sistema TNM las categorías Tx o Nx. El tamaño tumoral inicial predominante fue de 2_5cm (T2) con 89 pacientes (44%), seguido de los carcinomas inflamatorios, tumores con afectación de la pared costal, edema o ulceración de la piel o nódulos satélites (T4) con 49 pacientes (24,3%) y en menores proporciones los mayores de 5 cm (T3) y menores de 2 cm (T1) con 39 (19,3%) y 25 (12,4%) pacientes, respectivamente. De la muestra estudiada, se les realizó estudio ganglionar a 156 pacientes, siendo suficientes en 141 pacientes (90,4%) con 10 o más ganglios resecados, y se detectó metástasis ganglionar en 108 (69,2%). En cuanto a la distribución por grupo de ganglios axilares positivos resecados, podemos observar que en el grupo de 1 a 3 ganglios se detectó el mayor número de pacientes n=47 (43,5%) con metástasis ganglionar, y disminuyó en los grupos de 4 a 9 y 10, y más ganglios resecados con 29 (26,8%) y 32 (29,6%) pacientes respectivamente. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución por edad, estado de la menopausia, estadio al diagnóstico y tamaño tumoral

Edad (años)	No	(%)
<50	86	(41,2%)
50 y más	123	(58,8%)
Total	209	(100%)
Media		52,23
Rango		25 - 88
Estado de la Menopausia		
Premenopáusica	83	(39,7%)
Postmenopáusica	126	(60,3%)
Estadio al diagnóstico		
I	14	(7%)
II	80	(40%)
III	89	(44,5%)
IV	17	(8,5%)
Total	200	(100%)
Tamaño tumoral		
T1	25	(12,4%)
T2	89	(44%)
T3	39	(19,3%)
T4	49	(24,3%)
Total	202	(100%)
Afectación ganglionar		
Negativos	48	(30,8%)
Positivos	108	(69,2%)
1-3	47	(43,5%)
4-9	29	(26,8%)
10 y más	32	(29,6%)
Total	156	(100%)

Fuente: Planilla de recolección de datos.

De las 209 pacientes estudiadas, a 118 se les realizó cirugía como tratamiento inicial del tumor primario (56.5%), 69 fueron tratadas con QTP neoadyuvante (33.0%), 4 con hormonoterapia (1.9%) y 1 paciente recibió QTP más RTP (0.5%). Existen 17 (8,1%) pacientes que se les diagnosticó enfermedad metastásica de inicio por lo que su tratamiento se incluye en tratamiento de las metástasis. En nuestro estudio, predominó la recaída a distancia con 88 (42,1%) pacientes, seguido de la mixta con 83 (39,7%) pacientes y la locorregional con 38 (18,2%).

En general, el primer sitio de recaída que predominó fueron las partes blandas con 94 pacientes para 45%, y dentro de ellas, la mama con 31 pacientes (14,8%). Le siguió en orden de frecuencia las metástasis viscerales en 73 pacientes (34,9%), predominaron las de pulmón con 49 (23,4%), y las metástasis óseas con 38

pacientes (18,2%). Las 4 (1,9%) pacientes descritas como otras corresponden a metástasis en médula ósea, adenopatía inguinal, ocular y masa tumoral intrarraquídea. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución del primer sitio de recaída

Primer sitio de recaída	No	(%)
Partes blandas	94	(45%)
Mama	31	(14,8%)
Pared	29	(13,9%)
Fosa supraclavicular	21	(10%)
Piel	8	(3,8%)
Ganglios axilares	3	(1,4%)
Ganglios axilares contralaterales	2	(1%)
Viscerales	73	(34,9%)
Pulmón	49	(23,4%)
Hígado	13	(6,2%)
Cerebro	11	(5,3%)
Óseas	38	(18,2%)
Otras	4	(1,9%)

Fuente: Planilla de recolección de datos

En lo que respecta a la distribución, según tipo de metástasis, encontramos que predominaron las recaídas viscerales (n=141) y dentro de ellas las metástasis en pulmón, representando el 58,9% dentro del grupo, el 39,7% del total de metástasis y 8,9% del total de pacientes con cáncer de mama. Le siguieron en orden de frecuencia las recaídas en partes blandas (n=116), con predominio en mama (59,5%, 33%, 7,4%), y óseas (n=58) predominaron las de columna dorsolumbar (74,1%, 20,6%, 4,6%). (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución según sitio de metástasis

Viscerales	Pulmón	83	58,9	39,7	8,9
(141)	Hígado	38	26,9	18,2	4,1
	Cerebro	20	14,2	9,6	2,1
	Mama	69	59,5	33,0	7,4
	Fosa sc	29	25,0	13,9	3,1
P. Blandas	Piel	13	11,2	6,2	1,4
(116)	G. Axilares	3	2,6	1,4	0,3
	G. Axilares contralat.	2	1,7	1,0	0,2

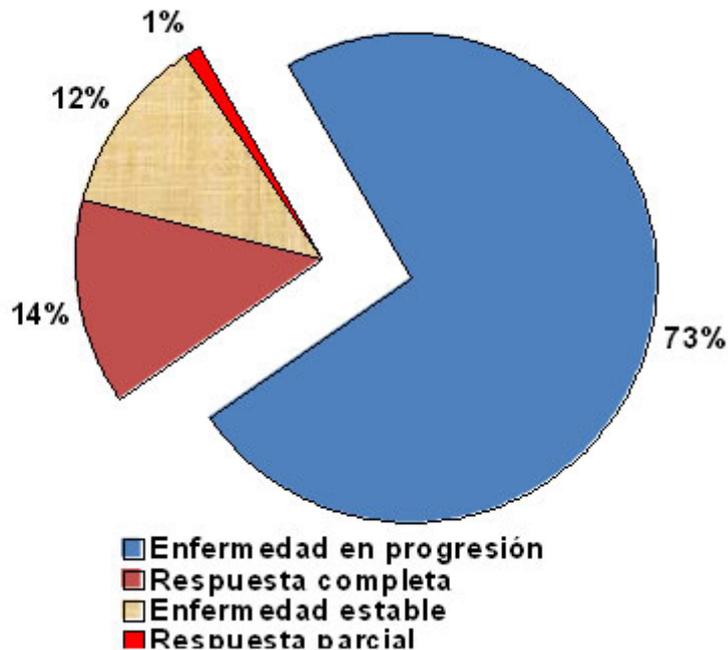
	Columna DI	43	74,1	20,6	4,6
	Óseas Pelvis	25	43,1	12,0	2,7
(58)	Costillas	23	39,6	11,0	2,5
	Extremidades	12	20,7	5,7	1,3
	Cráneo	6	10,3	2,9	0,6

Fuente: Planilla de recolección de datos.

De las 209 pacientes estudiadas, recibieron tratamiento para las metástasis 142 (67,9%), predominaron como modalidad única o combinada la quimioterapia (QTP) en 49 pacientes que representan 23,4% del total de pacientes con metástasis y 5,3% del total de pacientes con cáncer de mama; le sigue en orden de frecuencia, la radioterapia (RTP) y la cirugía en 31 (14,8% y 3,3%) pacientes cada uno, la hormonoterapia (HTP) en 27 (12,9% y 2,9%) pacientes, y otros tratamientos como pleurodesis con talco y la castración quirúrgica ovárica en 2 pacientes (1% y 0,2%).

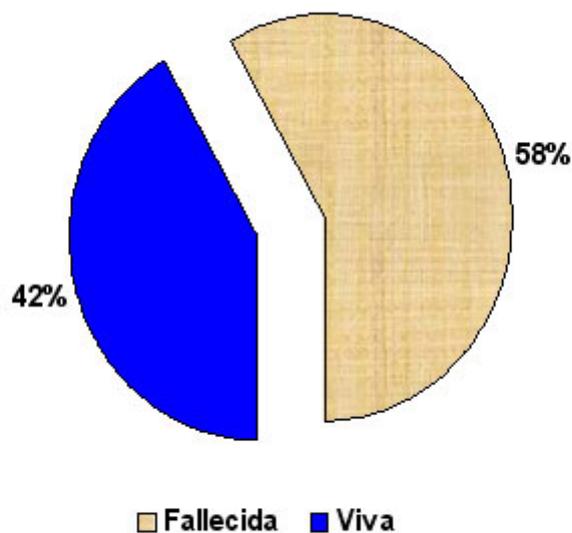
Se encontraron 133 pacientes (73,5%) con enfermedad en progresión (EP), 25 (13,8%) con respuesta completa (RC), 21 (11,6%) con enfermedad estable (EE) y 2 pacientes (2,2%) con respuesta parcial (RP). (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución según respuesta al tratamiento.



De la muestra de pacientes estudiadas, se encontraron 122 (58,4%) fallecidas y 87 (41,6%) vivas. (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución según el estado de la paciente al culminar el estudio.



Fuente: Planilla de recolección de datos.

DISCUSIÓN

En lo que respecta a la incidencia de la enfermedad metastásica, diversos autores plantean que el cáncer de mama diseminado se presenta entre 5-10% de las pacientes en el momento del diagnóstico, y alrededor de 20% a 50% pueden desarrollar enfermedad metastásica en su evolución; dependen de las características anatómicas, patológicas y moleculares de la enfermedad; ^{3,8,9} lo que se corresponde con nuestros resultados. Se conoce desde hace muchos años que la edad es un factor de riesgo importante para desarrollar un cáncer de mama, conforme avanza la edad, aumenta el riesgo. El grupo de edad que predominó en nuestro estudio fue de 50-59 años lo que concuerda con parte de la literatura revisada que reflejan el mayor número de pacientes en este grupo. ^{11,12}

Existe un acuerdo general en el predominio del estado hormonal postmenopáusico en las pacientes con cáncer de mama, debido a los grupos de edades en los que este se presenta con más frecuencia. ^{2,3,13} Según la distribución de acuerdo al estadio, diferentes autores plantean como los más frecuentes los II y I en ese orden de frecuencia, ^{2,14} no coincidiendo con lo encontrado en nuestro estudio donde predominaron los estadios III y II, explicándose esto ya que nuestra muestra estuvo constituida por las pacientes con cáncer de mama metastásico, que normalmente al diagnóstico inicial presentan factores de mal pronóstico. El tamaño tumoral en el momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos más importantes relacionado con la probabilidad de diseminación metastásica. Tubiana y cols. analizaron una serie de 2 648 pacientes con cáncer de mama entre 1954 y 1972, tras un seguimiento de 10 a 25 años, y observaron que la relación entre el volumen tumoral al diagnóstico y la proporción acumulada de metástasis al diagnóstico es sigmoidea, de manera que para tumores de muy pequeño tamaño, la proporción de metástasis ocultas es escasa. ¹⁵ La afectación axilar ganglionar es el factor pronóstico más importante en cuanto al riesgo de recidiva tras la cirugía radical. El número de ganglios invadidos es también muy importante y se ha confirmado la validez de agrupar a las pacientes con cáncer de mama primario en grupos según tengan ganglios linfáticos negativos, de uno a tres ganglios axilares

positivos y cuatro o más ganglios positivos. La afectación de 1-3 ganglios axilares disminuye la supervivencia a 5 años de 78% (sin afectación ganglionar) a 62%, mientras que con una afectación superior a 4 ganglios las cifras descienden a 32%.^{14,16} Kennecke y cols.¹⁷ coinciden con lo encontrado en nuestro estudio donde se observó el predominio de los ganglios positivos y dentro de ellos el grupo de 1-3 ganglios resecaados. En lo que respecta al tratamiento inicial al diagnóstico del cáncer de mama, en la literatura revisada se muestra a la cirugía, sola o en combinación con terapia adyuvante, como el tratamiento más frecuentemente utilizado y dentro de ella predominó la cirugía radical sobre la conservadora,^{18,19} coincidiendo con nuestros resultados. Las localizaciones más frecuentes de la primera recaída reportadas por diversos autores son el lecho quirúrgico (28-46%), el esqueleto (27-31%), los pulmones (11-19%), el hígado (6-15%) y el cerebro (1%),^{3,20} lo que coincide con nuestros resultados, difiriendo solamente en que nosotros reportamos en segundo y tercer orden de frecuencia al pulmón y a las metástasis óseas, respectivamente. En la distribución, según tipo de metástasis en general, se señala el predominio de las recaídas viscerales.^{12,21,22} Nuestro estudio coincide plenamente con la literatura revisada en cuanto al predominio de la quimioterapia como primera opción en el tratamiento del primer sitio de recaída, solo difiriendo en los esquemas utilizados.^{22,23,24,25,26} En algunas series de enfermos con cáncer de mama metastático, existe un porcentaje pequeño de pacientes con supervivencias prolongadas y que alcanzaron una respuesta completa con el tratamiento,³ lo que coincide con 13,8% de nuestro estudio.

Podemos concluir que la frecuencia del cáncer de mama metastático al diagnóstico o evolutivamente obtenida en nuestra serie fue relativamente baja, encontrándose dentro de las cifras inferiores del rango reportado en la literatura donde se describe de 20-50%, por lo que se necesita establecer un sistema de control estadístico que registre el momento en que una paciente desarrolla metástasis por cáncer de mama y realizar un adecuado seguimiento institucional a todas las pacientes inscritas con diagnóstico de cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camacho R, Rubio MC, Rodríguez R, Pérez I, Valdés Z, Sánchez I. *et al.* Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Ciudad de La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 2007.
2. Lacruz Uzateguá JC. Factores pronósticos de recidiva en el cáncer de mama (Tesis). España: Universidad autónoma de Barcelona; Febrero 2001.
3. Oruezábal Moreno MJ. Factores pronósticos y predictivos de la supervivencia global libre de progresión de pacientes con cáncer de mama metastático en tratamiento de quimioterapia intensiva. (Tesis). España: Universidad Complutense de Madrid; 2002.
4. Información de las oficinas centrales del registro nacional de cáncer. Ciudad de La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 2008.
5. Anuario del MINSAP. Ciudad de La Habana: Dirección Nacional de Estadística. (DNE); 2006.

6. Michael A, Danso MD, Andrew D, Seidman MD. The Role of Taxanes in the Treatment of Metastatic Breast Cancer: The Future Is `nab'. *Oncology special edition*. 8;2005.
7. Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García- Conde J, Germá Lluch JR, Guillem Porta V, López López JJ. *et al*. Tratado de Oncología Médica. 1ª Edición. Madrid: Aventis; 2000.
8. OncoGuía de mama. Barcelona: Agencia de Evaluación de Tecnologías e Investigaciones Médicas. Cataluña: Departamento de Sanidad y Seguridad Social; Noviembre, 2003 (OG04/2003).
9. Reyes JM, Rossat C. Manejo de cáncer de mama metastásico. *Rev Med Clin Condes*.17(4): 223-233; 2006.
10. Rubio IT. Cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásico: ¿podemos contribuir a mejorar la supervivencia? *Cir Esp*. 83(2):61-4;2008.
11. Yang CH, Gonzalez-Angulo AM, Reuben JM, Booser DJ, Puztai L, Krishnamurthy S. *et al*. Bortezomib (VELCADE-R) in metastatic breast cancer: pharmacodynamics, biological effects, and prediction of clinical benefits. *Annals of Oncology*. 10: 131-5;2006.
12. Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky W, Retsky M, Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour. *Breast Cancer Research*. 6(6): 689-696;2004.
13. Alvarez Goyanes RI, Escobar Pérez X, Camacho Rodríguez R, Orozco López M, Franco Odio S, Llanes Fernández L. *et al*. Receptores Hormonales y otros Factores Pronósticos en Cáncer de Mama en Cuba. *Cancerología*. 3:19-27;2008.
14. Koscielny S, Le M, Tubiana M. The natural history of human cancer: The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases. *Br J Cancer*. 59:775;1989.
15. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thuerlimann B, Senn J. *et al*. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology*.18: 1133-1144;2007.
16. Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, Norris B, Chia SK, Bryce C. *et al*. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Annals of Oncology*. 18: 45-51;2007.
17. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty- five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 347 (8): 567-75;2002.
18. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER. *et al*. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 347 (16): 1233-41;2002.

19. Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, Curley S, Sawaya R, Weber KL. *et al.* A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 8: 241-251;2003.
20. Chan S, Scheulen MA, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Dittrich C. *et al.* Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 23 (23):5314-22;2005.
21. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM. *et al.* Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-Overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 19 (10):2722-2730;2001.
22. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 10(suppl 3):20-9;2005.
23. Ershler WB. Capecitabine Monotherapy: Safe and Effective Treatment for Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist*. 11:325-335;2006.
24. Vogel CL, Franco SX. Clinical experience with trastuzumab (herceptin). *The Breast Journa*. 9(6): 452-462;2003.
25. Gelmon K, Chan A, Harbeck N. The role of capecitabine in first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 11(suppl 1):42-51;2006.
26. Gelmon K, Chan A, Harbeck N. The role of capecitabine in first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 11(suppl 1):42-51;2006.