

# Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado. Comparación de dos esquemas a base de docetaxel-epirrubicina versus 5-fluoracilo-epirrubicina-ciclofosfamida

Ana Olivia Cortés-Flores,\* Gilberto Morgan-Villela,\*\* Juan Manuel Castro-Cervantes,\*\* Gonzalo Vázquez-Camacho,\*\*\* Clotilde Fuentes-Orozco,\* Alejandro González-Ojeda\*

## Resumen

**Introducción:** En nuestro país, hasta 34 % de las pacientes con cáncer de mama se encuentra en etapas localmente avanzadas al diagnóstico. La quimioterapia preoperatoria favorece el control local de la enfermedad, la convierte en operable y aumenta la posibilidad de conservación mamaria.

**Material y métodos:** Ensayo clínico, con asignación aleatoria, doble ciego, en cáncer de mama estadios clínicos IIB y IIIA, con dos brazos de tratamiento: con 5-fluoracilo-epirrubicina-ciclofosfamida, y con docetaxel-epirrubicina. Ambos esquemas se indicaron en tres ciclos preoperatorios; las pacientes fueron sometidas a cirugía y se midió la respuesta patológica en la pieza quirúrgica.

**Resultados:** Se estudiaron 41 pacientes: 21 en el grupo control y 20 en el de estudio. La respuesta patológica dimensional presentó diferencia a favor del grupo experimental. Cinco casos del grupo control y 11 del experimental tuvieron respuesta patológica completa ( $p < 0.05$ ). Los efectos adversos fueron leucopenia, neutropenia y fiebre. La morbilidad, el número de ganglios, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida, no mostraron diferencias significativas entre grupos. No se ha presentado mortalidad a un mínimo de 28 meses de seguimiento.

**Conclusiones:** Los resultados favorecen al grupo tratado con docetaxel-epirrubicina en términos de respuesta patológica, conforme lo descrito en estudios previos. Los efectos adversos pueden ser controlados con manejo médico. El uso de antraciclina aunadas con taxanos puede establecerse como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama en etapas IIB y IIIA.

**Palabras clave:** Quimioterapia neoadyuvante, cáncer de mama.

## Summary

**Background:** Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide. In Mexico, > 34% of patients are in locally advanced stages at the time of diagnosis. Neoadjuvant chemotherapy is administered to control local disease, make surgical resection possible and increase the possibility of breast tissue conservation.

**Methods:** We performed a double-blind, randomized clinical trial in patients with locally advanced breast cancer (stages IIB and IIIA) with two therapy schemes; 5-fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide (control group) vs. docetaxel-epirubicin (study group). Both were indicated in three preoperative cycles, and patients were submitted afterwards to surgery. Pathological response was measured.

**Results:** Forty one patients were included in our study. They were distributed in two homogeneous groups: 21 for the control group and 20 for the study group. Dimensional pathological response was higher in the study group than in the control one ( $p < 0.05$ ). Five patients in the control group and 11 patients of the study group experienced complete pathological response ( $p < 0.05$ ). The most common secondary events were leucopenia, neutropenia and fever. Morbidity, number of lymph nodes, disease-free survival and general survival did not show significant differences between groups. No mortality was reported during a minimum follow-up of 28 months.

**Conclusions:** Our results confirm the effectiveness of docetaxel-epirubicin to obtain complete pathological response. Neoadjuvant therapy has been shown to increase the pathological response when a taxane is added to an anthracycline. This combination presented more secondary events, but they can be effectively treated with medical management. Neoadjuvant docetaxel-epirubicin followed by surgery is an appropriate regimen for patients with locally advanced breast cancer.

**Key words:** Neoadjuvant chemotherapy, breast cancer.

\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

\*\* División de Oncología.

\*\*\* Departamento de Patología.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Solicitud de sobretiros:

Alejandro González-Ojeda, Calle José Enrique Rodo 2558, Col. Prados Providencia, 44657 Guadalajara, Jalisco, México. Tel. y fax: (33) 3848 5410.

E-mail: avygail5@gmail.com

Recibido para publicación: 22-05-2007

Aceptado para publicación: 04-07-2007

## Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres en países desarrollados. En México, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente después del cáncer cervicouterino. Anualmente se diagnostican entre 25,000 y 30,000 casos nuevos.<sup>1,2</sup>

Es menos frecuente detectar cáncer de mama localmente avanzado en países desarrollados, en los cuales se registra sólo de 10 a 20 % de los casos. En países en vías de desarrollo se presenta entre 30 y 60 %.<sup>3</sup> La resección quirúrgica es la principal modalidad de tratamiento en pacientes con cáncer de mama. La cirugía o radioterapia posoperatoria pueden controlar la enfermedad local y regional en la mayoría de las ocasiones, sin embargo, los resultados del tratamiento en pacientes con enfermedad localmente avanzada son en general pobres. Estos resultados mejoran en gran medida con el desarrollo de la quimioterapia en general. La modalidad neoadyuvante o preoperatoria permite convertir algunos casos de cáncer de mama inoperables en una enfermedad tratable por medio de resección quirúrgica.<sup>4</sup> La terapia multidisciplinaria es ahora el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Ésta provee adecuado control local, la posibilidad de conservación mamaria y el incremento en la tasa de sobrevida en estas pacientes.<sup>3</sup>

Las observaciones de mejoría de sobrevida después de la administración de quimioterapia en su uso adyuvante, sugieren que la administración de quimioterapia con tratamiento primario puede minimizar la emergencia de clones quimiorresistentes y, por tanto, reducir o erradicar la enfermedad metastásica. Las razones para el uso de quimioterapia preoperatoria están basadas en su potencial beneficio clínico, el incremento en la reseccabilidad del tumor y la reducción del tamaño del tumor primario, mejorando el control local de la enfermedad y permitiendo la realización de cirugía conservadora de mama.

El surgimiento en la década de 1990 de nuevas y poderosos fármacos, en particular paclitaxel y docetaxel, ocasionaron la urgencia del proceso de desarrollo farmacológico de las mismas. Ha tomado más de 10 años llegar al entendimiento de cómo los taxanos pueden ser usados secuencialmente y en combinación con antraciclina para mejorar el pronóstico de pacientes con enfermedad avanzada.<sup>5</sup>

El presente estudio compara dos esquemas quimioterapéuticos en forma preoperatoria, docetaxel-epirrubicina contra 5-fluoracilo-epirrubicina-ciclofosfamida, en pacientes con cáncer de mama local avanzado, en quienes la respuesta patológica completa fue la variable de respuesta reina.

## Material y métodos

Ensayo clínico controlado, con asignación aleatoria y evaluación doble ciego. Se incluyeron las pacientes entre las edades de 18 a

60 años, con adenocarcinoma de mama con confirmación histológica o citológica en etapas clínicas IIB y IIIA (tumores T3, con N0, N1, N2 y tumores T2 grandes en proporción al tamaño de la mama) sin tratamiento oncológico previo. Se requirió que todas las pacientes tuvieran un índice de Karnofsky superior a 70 %; que la función hematológica, renal y hepática fueran adecuadas y sin evidencia de enfermedad metastásica. Todas las pacientes fueron evaluadas mediante examen físico completo y los exámenes de extensión básicos incluyeron telerradiografía de tórax, ecosonografía abdominal y rastreo óseo gammagráfico. Sólo cuando la paciente refiriera manifestaciones de origen intracranial, ésta se estudió a través de tomografía axial computarizada.

### Tratamiento

El primer esquema terapéutico (grupo de estudio) consistió en la administración de docetaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) y epirrubicina (80 mg/m<sup>2</sup>), mientras que el segundo esquema (grupo control) consistió en 5-fluoracilo (500 mg/m<sup>2</sup>), epirrubicina (80 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>). Ambos tratamientos se administraron cada tres semanas por un total de tres ciclos, con previa administración de dexametasona (16 mg), ranitidina (100 mg) y ondansetrón (8 mg), y posterior a la quimioterapia se administró profilaxis antiemética con antagonista de receptores de S-HT3.

Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía en un periodo no mayor a seis semanas, una vez recuperados los valores normales de la biometría hemática y después de concluida la quimioterapia. Las cirugías consistieron en mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama, según la respuesta clínica (> 50 % para ser candidata a cirugía conservadora), siempre por el mismo cirujano oncólogo. Posterior a la cirugía, la pieza quirúrgica fue enviada al patólogo, quien evaluó el estado ganglionar y la respuesta patológica.

La quimioterapia de consolidación se inició en un intervalo mínimo de seis semanas después de la cirugía. El esquema de tratamiento fue administrado cada 21 días durante cuatro a seis ciclos dependiendo de la respuesta patológica obtenida con la neoadyuvancia. Se indicó ciclo de radioterapia completa en las pacientes con cirugía conservadora inmediatamente después de la cirugía. En las pacientes con mastectomía radical modificada, la radioterapia se indicó después de la quimioterapia de consolidación.

La evaluación clínica se realizó al final de cada ciclo. La toxicidad fue evaluada cada semana y registrada en cada ciclo. Las determinaciones de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas se realizaron cada semana. La función hepática, renal y cardiovascular se vigiló al final de cada ciclo de quimioterapia neoadyuvante mediante determinación de pruebas de funcionamiento hepático que incluyó enzimas hepáticas, niveles de bilirrubinas, proteínas en suero (albúmina y globulina) y tiempo de protrombina; para la función renal se determinaron niveles de urea, creatinina y ácido úrico en suero, y para la vigilancia de la función cardio-

vascular las pacientes fueron evaluadas clínicamente. Ante la sospecha de cardiotoxicidad se solicitó evaluación cardiológica, que incluyó electrocardiograma o ecocardiograma en caso necesario.

Las pacientes tuvieron cita abierta al servicio de urgencias de la institución en caso de requerirlo y contaron con apoyo telefónico por parte de los investigadores las 24 horas del día.

#### Evaluación de la respuesta

El objetivo primordial del estudio fue la evaluación de las tasas de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Las pacientes fueron evaluadas siempre y cuando recibieran los tres ciclos planeados de quimioterapia. La respuesta clínica del tumor se realizó en forma bidimensional, mediante mamografía y medición clínica del tumor y se denominó respuesta clínica a cualquier disminución de las dimensiones originales del tumor en relación con la basal. La respuesta patológica se midió en la pieza quirúrgica posterior a la cirugía. Se denominó respuesta patológica completa a la desaparición microscópica del tumor en la pieza quirúrgica.

#### Análisis estadístico

Para la presentación de resultados, en la fase descriptiva del análisis se expresan como proporciones, medidas de tendencia central y dispersión. En la fase inferencial, los resultados se analizaron mediante  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en caso de las variables dicotómicas o proporciones, y mediante t de Student para las cuantitativas. Todo valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

#### Consideraciones éticas

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud con el registro 2002/252/131 y por el Comité de Ética con registro 179/03/19. Todas las pacientes que aceptaron participar firmaron carta de consentimiento, previa información. El proyecto se realizó con recursos propios de la institución y departamentos participantes. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con instancia alguna. El registro de eventos adversos se hizo de manera cotidiana y se informó oportunamente de cada uno de ellos a los comités

**Cuadro I.** Estadística descriptiva de las características clínicas de las pacientes

	Control n = 21	Estudio n = 20
Edad*	52.5 ± 8.29	49.1 ± 8.4
Tamaño tumoral inicial* (cm)	37 ± 26	37 ± 30
Estadio clínico IIB/IIIA	9/12	8/12
**Determinaciones laboratoriales		
Hemoglobina (g/dl)	13.8 ± 1.5	13.6 ± 1.2
Leucocitos (cel/ml)	7276.2 ± 1762.4	6345.0 ± 1506.6
Neutrófilos (cel/ml)	4307.9 ± 1314.3	3996.2 ± 1083.2
Plaquetas (cel x 10 <sup>3</sup> x ml)	271.8 ± 77.6	271.9 ± 60.2
Receptores estrógenos*** (n)		
Positivos	3	4
Negativos	16	14
Receptores progesterona*** (n)		
Positivos	2	3
Negativos	17	15
Receptores HER2neu*** (n)		
Positivos	6	5
Negativos	13	13
Receptores p53*** (n)		
Positivos	7	10
Negativos	12	8

\* Media y desviación estándar.

\*\* Leucocitos, neutrófilos y plaquetas 10<sup>9</sup>/l.

\*\*\* Dos pacientes del grupo de estudio y los pacientes del grupo control no contaron con determinación de receptores debido a respuesta patológica completa de la pieza quirúrgica y a que el material preoperatorio no fue satisfactorio para realizar las técnicas de marcado.

locales. Hasta el 17 de enero de 2005 se captaron 41 pacientes que recibieron los tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante y fueron intervenidas quirúrgicamente. El tiempo mínimo de seguimiento fue de 28 meses y el máximo de 44 meses. Este proyecto fue auspiciado por el Programa "Seminario de Metodología Aplicada a la Investigación en Salud (Lectura Crítica Aplicada a la Literatura Médica)", Coordinación de Investigación en Salud, Delegación Jalisco, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Resultados

De septiembre de 2003 a enero de 2005 se incluyeron 41 pacientes: 20 conformaron el grupo de estudio y 21 el grupo control. La edad media fue de  $52.5 \pm 8.29$  para el grupo control, y de  $49 \pm 8.41$  para el grupo experimental. El tamaño tumoral inicial del grupo control fue de  $37 \pm 26$  cm y el del grupo experimental de  $37 \pm 30$  cm, con una  $p = 0.968$ . En el cuadro I se muestra la estadística descriptiva para edad, tamaño inicial del tumor, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas al ingreso al estudio.

Se analizó la respuesta patológica en ambos grupos de tratamiento para identificar la distribución de los resultados. El tamaño tumoral basal fue semejante en ambos, no así el tamaño tumoral final, encontrando una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de estudio, donde las dimensiones tumorales se redujeron de manera significativa. La media y desviación estándar para el grupo control fueron  $11.3 \pm 14.89$  cm y para el experimental,  $4.25 \pm 7.79$  cm ( $p = 0.037$ ). La respuesta patológica completa se reportó en cinco (23.8 %) casos del grupo control y en 11 (55 %) del grupo experimental, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.040$ ) (figura 1).

Se estudió la toxicidad secundaria a la quimioterapia; la alteración laboratorial más común fue mielotoxicidad en ambos gru-

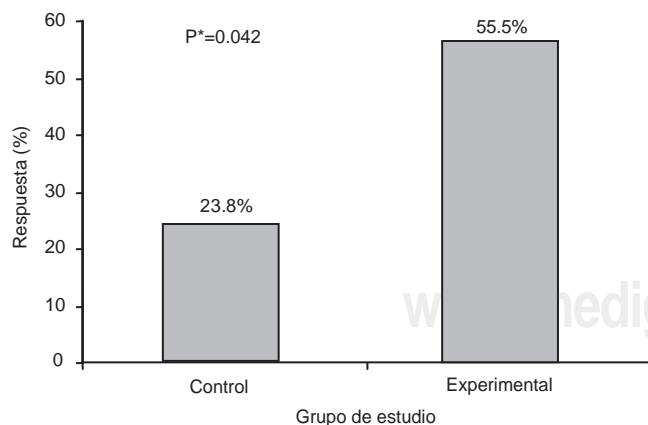
pos; leucopenia, neutropenia y trombocitosis fueron las alteraciones que mostraron diferencia significativa en algunas determinaciones de pacientes del grupo experimental. No observamos desarrollo de plaquetopenia en ninguno de los grupos. La hemoglobina no mostró diferencia entre grupos a lo largo del curso del tratamiento neoadyuvante.

Otros eventos adversos fueron alopecia, náusea, vómito, diarrea, estomatitis, fiebre, cefalea, estreñimiento e infección por herpes zoster, en las cuales no hubo diferencia entre grupos excepto por fiebre asociada a neutropenia, evento que fue más frecuente en el grupo experimental ya que 20 % de las pacientes la desarrollaron pero sólo una requirió manejo hospitalario asociado a deshidratación. Se empleó factor estimulante de colonias de granulocitos (Filgastrim) para tratar a las pacientes del grupo experimental con neutropenia (4/20). No se observó ningún caso de toxicidad a nivel hepático, renal o cardíaco. No hubo mortalidad asociada con el uso de cualquiera de los dos esquemas quimioterapéuticos.

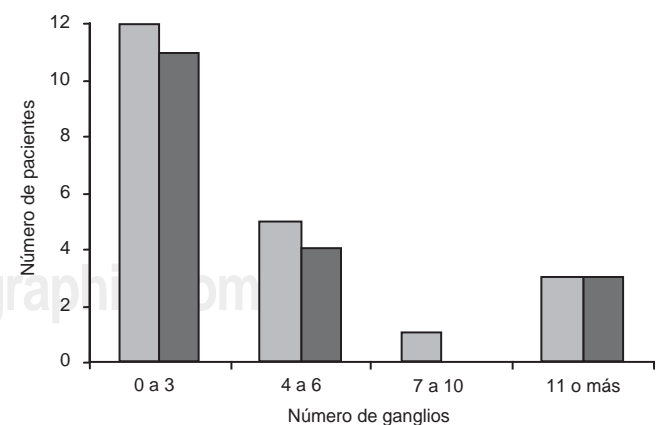
La morbilidad posoperatoria consistió en una paciente del grupo experimental que presentó necrosis parcial del colgajo adipocutáneo y la incidencia de seromas fue de 18 y 20 %, respectivamente. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de complicaciones posoperatorias y no hubo mortalidad relacionada con el procedimiento.

Durante la evaluación histopatológica se estudió el número de ganglios metastáticos del adenocarcinoma de mama involucrados en el conglomerado axilar obtenido durante la cirugía (figura 2). La proporción de procedimientos conservadores y mastectomía radical modificada no mostró diferencia entre grupos; 25 % de las pacientes del grupo control y 35 % de las del grupo de estudio se sometieron a cirugía conservadora de mama ( $p = 0.4$ ).

Respecto a los marcadores biológicos, estrogénicos y progestágenos, p53 y HER2neu, se realizó su determinación por inmunohistoquímica en el tejido anatómico utilizado para el estudio



**Figura 1.** Respuesta patológica completa. Porcentaje de respuesta patológica observada en grupos control (23 %) y experimental (56 %);  $p^*$  con  $\chi^2$ .



**Figura 2.** Comportamiento ganglionar en pieza quirúrgica. No se observan diferencias entre grupo control y experimental en número de ganglios.

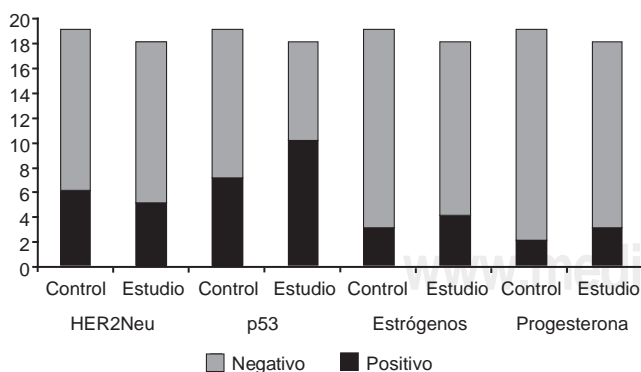
histopatológico. En dos pacientes del grupo control y dos del experimental no hubo material para teñir estos receptores, debido a la respuesta patológica completa de la pieza quirúrgica y a que el material preoperatorio no fue satisfactorio para realizar las técnicas de marcaje (figura 3).

Durante el tiempo de seguimiento, dos pacientes del grupo control han presentado recurrencia local de la enfermedad (10.5 %), ambas con Her2neu positivo *versus* ningún paciente del grupo experimental, aunque una paciente de este grupo tuvo progresión por desarrollo de metástasis cerebrales y pulmonares, también Her2neu positivo (5 %). La diferencia entre las pacientes libres de enfermedad hasta abril de 2007 no es estadísticamente significativa; para entonces, todas las pacientes se encontraban vivas.

## Discusión

Desafortunadamente en nuestro medio, la mayoría de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama se encuentran en etapas localmente avanzadas. Este estudio fue realizado con la finalidad de comparar dos regímenes de quimioterapia neoadyuvante en las pacientes con estas características, y así evaluar la respuesta clínica y patológica. La terapia neoadyuvante se ha convertido en el tratamiento estándar para las pacientes con tumores iguales o mayores de 3 cm y en cáncer de mama local avanzado T3, T4 o N2,<sup>3</sup> y su administración se ha popularizado desde que ha sido posible confirmar su seguridad y eficacia a través de importantes estudios prospectivos y controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis.<sup>6-12</sup>

El objetivo principal de la combinación docetaxel-epirrubicina es aumentar la posibilidad de la terapia conservadora de mama y aumentar el porcentaje de respuesta clínica y patológica. Durante muchos años se utilizó el régimen ciclofosfamida-metotrexate-5 fluoracilo (CMF), con buenos resultados. Posteriormente se demostró la ventaja de las antraciclinas sobre el metotrexate,



**Figura 3.** Comportamiento de marcadores biológicos. Positividad en receptores hormonales estrogénicos, progestágenos, Her2neu y P53 por inmunohistoquímica, en grupo control y experimental sin diferencia entre grupos.

por lo cual los esquemas quimioterapéuticos fueron modificados a ciclofosfamida- adriamicina o epirrubicina-5 fluoracilo (FAC o FEC). A los cinco años, la diferencia en la enfermedad libre de recurrencia y la sobrevida favorece a los regímenes que contienen antraciclinas, 57 % *versus* 54 % ( $p = 0.006$ ) y 72 % *versus* 69 % ( $p = 0.02$ ), respectivamente.<sup>13</sup>

Se han utilizado esquemas combinados con doxorubicina y ciclofosfamida, con tasas de respuesta clínica de 80 % (respuesta clínica completa de 36 % y respuesta patológica de 9 %).<sup>7,8,14</sup> En un estudio controlado, después de la terapia preoperatoria con cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, 80 % de las pacientes tuvo una reducción en el tamaño del tumor de por lo menos 50 % y 36 % presentó respuesta clínica completa.<sup>7,8,13</sup>

De los nuevos agentes comercializados en los últimos años, docetaxel es uno de los más activos en cáncer de mama. La combinación de docetaxel con doxorubicina es una de las opciones más fuertes que puede probarse como quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama local avanzado.<sup>5,15</sup>

El docetaxel es actualmente el fármaco de referencia para el tratamiento de cáncer de mama; en Europa y muchos otros países constituye la primera línea de tratamiento, teniendo la ventaja de poder combinarse con otros productos sin que se presente incremento en la toxicidad. La combinación de docetaxel más doxorubicina es factible, segura y altamente activa.<sup>11,16</sup>

En pacientes con cáncer de mama metastásico, Nabholz y colaboradores<sup>17</sup> compararon el docetaxel contra la mitomicina más vinblastina; encontraron al docetaxel significativamente superior en términos de respuesta (30 % *versus* 11.6 %,  $p = 0.0001$ ), tiempo medio de progresión de la enfermedad (19 *versus* 1 semanas,  $p = 0.001$ ), y sobrevida (11.4 *versus* 8.7 meses,  $p = 0.0097$ ).

Chan y colaboradores realizaron una investigación comparativa de docetaxel *versus* doxorubicina en pacientes con cáncer de mama metastásico; encontraron que el docetaxel presenta una tasa significativamente mayor de respuestas objetivas que la doxorubicina (47.8 % *versus* 33.3 %,  $p = 0.008$ ).<sup>18</sup>

De Matteis<sup>15</sup> utilizó docetaxel más epirrubicina en forma neoadyuvante en cáncer de mama local avanzado. Informó 76.7 % de respuestas clínicas objetivas, de las cuales 20 % fueron respuestas clínicas completas. La respuesta patológica fue completa en 13.3 % de los casos. En nuestro estudio, la respuesta patológica completa y la reducción del tamaño tumoral favoreció al grupo de estudio.

También se han realizado estudios donde se utilizó docetaxel en forma primaria, con resultados de 67 % de respuestas parciales y 18 % de respuestas completas. Otros informes sugieren hasta 40 % de respuestas objetivas en enfermedad metastásica con antraciclinas, que se incrementa a 60 % o más con el uso de antraciclinas combinadas con taxanos, con una respuesta de duración de aproximadamente ocho meses (rango de 3 a 16 meses), y una media del tiempo de progresión de 4.5 meses. La sobrevida a dos años fue de 60 %.<sup>19-21</sup>

Sjostrom y colaboradores<sup>22</sup> realizaron un estudio comparativo entre doxorubicina más un taxano, contra un régimen que contiene antraciclinas (5-fluoracilo, antraciclinas y ciclofosfamida) en pacientes con cáncer de mama metastásico; obtuvieron como resultado que la tasa de respuesta con doxorubicina más paclitaxel fue significativamente mayor que con 5-fluoracilo, antraciclinas y ciclofosfamida (68 % *versus* 55 %,  $p = 0.032$ ) y la sobrevida libre de progresión fue mayor (media 8.3 *versus* 6.2 meses,  $p = 0.034$ ). La sobrevida fue mayor en pacientes tratados con paclitaxel + doxorubicina (22.7 meses), que en los tratados con FAC (18.3 meses), con una diferencia significativa ( $p = 0.02$ ). De igual forma ha sido comparado el número de ciclos a los cuales las pacientes son sometidas con combinaciones de antraciclinas y taxanos; el mayor número de ciclos (de cuatro a seis) ha mostrado incremento significativo en el rango de respuesta patológica completa comparado con las pacientes sometidas a dos o tres ciclos.<sup>23</sup>

La presentación de efectos adversos, aunque leves, fue mayor en nuestro grupo de estudio. El monitoreo de la toxicidad y el manejo médico controla estos eventos, por lo que esta combinación puede ser administrada con seguridad y con efectos adversos leves.

El estado patológico de ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama después de la quimioterapia neoadyuvante, ha mostrado correlación en términos de pronóstico y sobrevida libre de enfermedad.<sup>24</sup> La tumorectomía se considera posible en 86 % de pacientes con tumores T1, 70 % con tumores T2 y 3 % con tumores T3. La conservación de mama es significativamente mayor en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante: aproximadamente 25 % de las pacientes con cáncer local avanzado.<sup>8</sup> No se observó ningún patrón de mejora en la respuesta patológica basado en la determinación de receptores para estrógenos, progestágenos, p53 y Her2neu. Otros estudios han demostrado un mayor rango de respuesta en las pacientes con tumores positivos a receptores de estrógenos.<sup>25</sup>

El uso de neoadyuvancia con epirubicina y docetaxel mostró ser más efectiva, bien tolerada y altamente activa, comparado con el esquema de 5-fluoracilo-epirubicina-ciclofosfamida. La neoadyuvancia con antraciclinas y taxanos seguida por resección quirúrgica mostró tener resultados favorables, y si bien se presentaron más eventos adversos, éstos no condujeron a situaciones graves que pusieran en peligro la vida las pacientes, por lo que se propone como un régimen activo para el manejo neoadyuvante del cáncer de mama local avanzado.

## Referencias

1. Neal AJ, Hoskin PJ. Clinical Oncology. Basic Principles and Practice. 3<sup>rd</sup> ed. London: Arnold;2003. pp. 68-85.
2. Dirección General de Epidemiología. Registro Nacional de Cáncer. México: Secretaría de Salud; 1996.
3. Valero V, Buzdar A, Hortobagyi G. Locally advanced breast cancer. Oncologist 1996;1:8-17.
4. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U. Breast cancer. N Engl J Med 1992;327:319-328.
5. Wolff AC, Davidson NE. Preoperative therapy in breast cancer: lessons from the treatment of locally advanced disease. Oncologist 2002;7:239-245.
6. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998;16:2672-2685.
7. Charfare H, Limongelli S, Puruschotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Br J Surg 2005;92:14-23.
8. Insa A, Chirivella I, Lluch A. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama operable. Med Clin (Barc) 2006;126:295-303.
9. Sachelarie I, Groosbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. Oncologist 2006;11:574-589.
10. Guarneri V, Frassoldati A, Giovannelli S, Borghi F, Conte P. Primary systemic therapy for operable breast cancer: a review of clinical trials and perspectives. Cancer Lett 2007;248:175-185.
11. von Minckwitz G. Docetaxel/anthracycline combinations for breast cancer treatment. Expert Opin Pharmacother 2007;8:485-495.
12. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer (review). Cochrane database of Systematic Reviews 2007; 2. Art. No: 10.1002/14651858.CD005002.pub.2
13. National Cancer Institute. www.cancer.gov
14. Nabholz JM, Riva A. Taxane/anthracycline combinations: setting a new standard in breast cancer? Oncologist 2001;6(suppl):5-12.
15. de Matteis A, Nuzzo F, D' Aiuto G, et al. Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: a single-center, phase II study. Cancer 2002;94:895-901.
16. Ravdin PM, Burris HA, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2879-2885.
17. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:1413-1424.
18. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:2341-2354.
19. Gradishar WJ. Primary (neoadjuvant) chemotherapy with docetaxel in breast cancer. Clin Breast Cancer 2001;2:S31-35.
20. Sessa C, Pagani O. Docetaxel and epirubicin in advanced breast cancer. Oncologist 2001;6(suppl):13-16.
21. Gradishar WJ, Wedam SB, Jahanzeb M, et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. Ann Oncol 2005;16:1297-1304.
22. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomized phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. Eur J Cancer 1999;35:1194-1201.
23. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Hitzl W. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epidoxorubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. Anticancer Drugs 2005;16:867-870.
24. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2000;18:3480-3486.
25. Tfayli A, Holter J, Brova A, et al. Activity of combination chemotherapy docetaxel and epirubicin as neoadjuvant therapy for women with breast cancer. Anticancer Res 2006;26:4911-4916.