

Epirubicina neoadyuvante con o sin docetaxel secuencial en el tratamiento del cáncer de mama avanzado: evaluación de la respuesta patológica completa y tolerabilidad de la quimioterapia

Neoadjuvant epirubicin with or without sequential docetaxel in treatment of advanced breast cancer: assessment of pathological complete response and chemotherapy tolerability

Nicolás Ramírez-Torres^{1*}, Ancizar Pérez-Puentes², Christian Moctezuma-Meza¹, Rosalía Victoria-Ayala², Kenia Ortiz-Rodríguez², Larissa A. Valenzuela-Martínez² y María Eugenia Ayala-Anzures²

¹Servicio de Ginecología Oncológica; ²Servicio de Oncología Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Evaluar la tasa de respuesta patológica completa (RPC) posterior a la quimioterapia neoadyuvante (QN) con antraciclinas con o sin taxanos en el manejo del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). **Método:** Se incluyeron pacientes con CMLA. Una cohorte recibió cuatro ciclos de FEC (5-fluorouracilo 500 mg/m², epirubicina 75 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²) cada 3 semanas seguido por cuatro ciclos de docetaxel (D) 75 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas. Otra cohorte recibió seis ciclos de FE₁₀₀C (500, 100 y 600 mg/m²). Se realizó cirugía posterior a la quimioterapia. **Resultados:** No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta objetiva (78.5 vs. 85.0%; $p = 0.299$) ni en la respuesta clínica completa (20.6 vs. 33.3%; $p = 0.103$) para 4FEC→4D comparado con 6FE₁₀₀C, respectivamente. En cambio, hubo una mejora significativa en la tasa de RPC (30.2 vs. 16.7%; $p = 0.049$) y en los ganglios linfáticos axilares negativos (51.6 vs. 35%; $p = 0.03$) para 4FEC→4D en comparación con 6FE₁₀₀C, respectivamente. La toxicidad grave fue baja y no significativa en ambas cohortes. Los modelos multivariados de regresión logística mostraron que los principales predictores significativos para obtener una RPC fueron la QN con 4FEC→4D (odds ratio [OR]: 2.7; $p = 0.019$) y el estadio IIIA (OR: 3.8; $p = 0.002$). **Conclusión:** Este estudio mostró que el régimen 4FEC→4D con dosis convencional es muy activo y bien tolerado en pacientes con CMLA en nuestro hospital.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia neoadyuvante. Docetaxel secuencial. Epirubicina. Cáncer de mama localmente avanzado.

Abstract

Objective: To assess the pathological complete response (pCR) rate after neoadjuvant chemotherapy (NC) with anthracyclines with or without taxanes in management of locally advanced breast cancer (LABC). **Method:** Patients with LABC were included. A cohort received four cycles of 5-fluorouracil [FEC] (FEC 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) every 3 weeks followed by four cycles of docetaxel (D) 75 mg/m² as 1 h infusion intravenous every 3 weeks. Another cohort received six cycles of FE₁₀₀C (500, 100 and 600 mg/m²). The chemotherapy was followed by surgery and radiotherapy. **Results:** There was no statistically significant difference in overall response rate (ORR) (ORR: 78.5 vs. 85%; $p = 0.299$) and clinical complete response (cCR) (cCR: 20.6 vs. 33.3%; $p = 0.103$) for 4FEC→4D compared to 6FE₁₀₀C, respectively. Instead,

Correspondencia:

*Nicolás Ramírez-Torres

Calzada Vallejo, esq. con Antonio Valeriano, s/n

Col. La Raza, Del. Azcapotzalco

C P. 02990, Ciudad de México, México

E-mail: nicolasestudio14@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 03-05-2018

Fecha de aceptación: 11-07-2018

DOI: 10.24875/CIRU.18000425

Cir Cir. 2019;87:59-68

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

*there was a statistically significant improved rate of pCR (30.2 vs. 16.7%; $p = 0.049$) and negative axillary lymph nodes (51.6 vs. 35%; $p = 0.03$) for 4FEC→4D compared to 6FE100C, respectively. Serious toxicity was low and non-significant in both cohorts. The logistic regression multivariate models showed that main significant predictors to obtain a pCR were 4FEC→4D NC (odds ratio [OR]: 2.7; $p = 0.019$) and stage IIIA (OR: 3.8; $p = 0.002$). **Conclusion:** This study showed that 4FEC→4D regimen with conventional dose is highly active and well tolerated in patients with LABC in our hospital.*

KEY WORDS: Neoadjuvant chemotherapy. Sequential docetaxel. Epirubicin. Locally advanced breast cancer.

Introducción

La utilidad de la quimioterapia neoadyuvante (QN) ha sido investigada en estudios aleatorizados y con la opinión de expertos como terapia estándar en el manejo de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) y de grandes tumores operables¹⁻¹⁴.

Las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) han sido los principales agentes citostáticos más usados por ser altamente activos en el manejo del CMLA, con buenos resultados en las tasas de respuesta clínica en más de dos tercios de los casos. Sin embargo, al emplear un mínimo de tres o cuatro ciclos, la mayoría de las pacientes tienen una respuesta subóptima, con bajas tasas de respuesta patológica completa (RPc), del 3 al 16%^{1,6,15}, por lo que el uso de seis ciclos de antraciclinas como QN ha sido preferido al mejorar la tasa de RPc (15-24%)^{2,16-18}. A pesar del progreso de los tratamientos multidisciplinarios en las últimas décadas, la supervivencia global de las pacientes con CMLA sigue sin mejorar^{2,7,12-14}.

Estas observaciones han justificado la aplicación de nuevos fármacos citostáticos, conocidos como taxanos (paclitaxel y docetaxel). Los ensayos de fase II han demostrado una actividad antitumoral significativa del taxano como primera línea en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico para paliar sus síntomas^{19,20}.

Los ensayos clínicos de fase III han demostrado que el uso de taxanos como fármaco único o en combinación en el tratamiento del cáncer de mama metastásico ha impactado en el control de la actividad tumoral, mejorando significativamente la tasa de respuesta y del tiempo hasta la falla del tratamiento^{21,22}. La demostración de la actividad antitumoral significativa de los taxanos y la baja toxicidad cardíaca de las antraciclinas en el manejo del cáncer de mama avanzado^{23,24} dio pauta al desarrollo de ensayos clínicos al combinar taxanos con antraciclinas para obtener una mejor eficacia en el tratamiento del cáncer de mama operable y del CMLA no metastásico^{1,3-6,8-11}.

Evaluamos la importancia de agregar un taxano a la epirubicina neoadyuvante para evaluar su efecto en

la tasa de RPc. Además, describimos las características clinicopatológicas y la toxicidad de dos cohortes que emplean una antraciclina con o sin taxano.

Método

Selección de las pacientes

Este estudio retrospectivo comparó dos cohortes de pacientes con CMLA que recibieron un esquema de FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) con o sin docetaxel utilizados como QN, seguido de cirugía y radioterapia, en una sola institución.

Las pacientes fueron evaluadas en los servicios de ginecología oncológica y oncología médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2012.

En ambas cohortes, la selección de pacientes fueron casos consecutivos. Se incluyeron 186 pacientes, mujeres, mayores de 18 años y menores de 75 años, con diagnóstico clínico de CMLA no metastásico (T2-4 con N2-3, T3-4 con cualquier N) de acuerdo con el American Joint Committee Cancer, 6.^a edición²⁵. El tumor primario fue medido mediante palpación con calibrador, mastografía o ecografía de mama.

Se realizó el diagnóstico de carcinoma invasor de los tejidos obtenidos por biopsia percutánea con aguja gruesa o por biopsia incisional abierta previo a la quimioterapia. Las pacientes debían tener una función cardíaca normal o hipertensión arterial controlada.

A todas las pacientes elegibles se le realizó una anamnesis y una exploración física completas, y análisis de sangre para evaluar la función hematológica, renal y hepática. Su estudio se complementó con una radiografía de tórax, rastreo óseo gammagráfico y ultrasonido hepático. De los tejidos obtenidos para el diagnóstico histológico, la inmunohistoquímica fue evaluada para el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RPg) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Los criterios de exclusión fueron antecedente de cáncer de mama, cáncer de mama bilateral o en etapa clínica IV, y cualquier otra enfermedad maligna (no de mama) o patología que pudieran interferir en el tratamiento.

Plan de tratamiento

En la cohorte 4FEC→4D (grupo tratamiento), las pacientes recibieron cuatro ciclos de FEC (5-fluorouracilo 500 mg/m², epirubicina 75 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²) el día 1, cada 3 semanas (c3s), seguido de cuatro ciclos de docetaxel (D) 75 mg/m², en 1 hora de infusión intravenosa el día 1, c3s. Esta cohorte no recibió ciclos adicionales de quimioterapia posterior a la cirugía. La segunda cohorte recibió seis ciclos de FEC (500, 100 y 600 mg/m²) el día 1, cada 4 semanas (c4s), y se denominó cohorte 6FE₁₀₀C (grupo control). Las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante poscirugía si tenían enfermedad residual. En ninguna de las cohortes se utilizó terapia anti-HER2 como neoadyuvancia; esta se utilizó posterior a la cirugía como terapia adyuvante durante 1 año.

Los efectos colaterales (toxicidad) secundarios a la QN se expresaron en grados de acuerdo con las guías de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (versión 2)²⁶. La toxicidad grave se definió como cualquier toxicidad no hematológica de grado 3-4 (excluyendo alopecia y náuseas de grado 3-4), leucocitopenia-plaquetopenia de grado 3-4 y anemia de grado 2.

La función cardiovascular se evaluó por la clínica ante la sospecha de toxicidad cardíaca o de electrocardiograma anormal. A las pacientes que recibieron una dosis acumulada de epirubicina de 900 mg o más se les realizó un estudio de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y una valoración cardiológica.

Criterios de respuesta clínica

La respuesta clínica del tumor se evaluó de acuerdo con los criterios de la Unión Internacional contra el Cáncer²⁷. La evaluación clínica del tumor y de los ganglios se realizó previo a cada ciclo de quimioterapia y previo a la cirugía.

Se definió como respuesta clínica completa (RCc) la ausencia de enfermedad maligna palpable en la mama y en los ganglios axilares evaluados al momento de la cirugía. La respuesta clínica parcial se definió como la reducción del 50% o más en el producto de los dos diámetros perpendiculares más grandes del tumor primario. La progresión de la enfermedad se definió como un incremento de más del 25% en el tamaño del tumor primario o presencia de nuevas lesiones. Se definió como enfermedad

estable una reducción de menos del 50% o un incremento de menos del 25% del tamaño del tumor primario.

Criterios de respuesta patológica

La respuesta tumoral patológica fue clasificada de acuerdo con los criterios de Chevallier, et al.²⁸: clase 1, sin evidencia de actividad tumoral en la mama y en ganglios axilares (RPC); clase 2, hallazgo histológico de solo carcinoma *in situ*, incluido en la categoría de RPC; clase 3, carcinoma invasor con alteración; y clase 4, carcinoma invasor sin modificación.

Tratamiento locorregional

La cirugía estándar realizada fue la mastectomía radical modificada, que se llevó a cabo en un periodo no mayor de 6 semanas tras el último ciclo de quimioterapia. En esta población de estudio no se realizaron cirugía conservadora de la mama ni estudio de ganglio centinela. La radioterapia se administró posterior a la cirugía con una dosis total de 50 Gy en 25 fracciones en las zonas de la pared torácica y las regiones de los ganglios linfáticos.

Análisis estadístico

El objetivo primordial para este estudio fue evaluar a las pacientes que obtenían una mejor tasa de RPC al término de la QN. El objetivo secundario fue comparar las diferencias en las tasas de toxicidad grave relacionadas con la QN entre ambos tratamientos.

Las pruebas de ji al cuadrado (de Pearson o prueba exacta de Fisher) se emplearon según correspondiera al comparar las variables cualitativas (clínicas y patológicas) en relación con el tipo de QN. Las pruebas de tendencia lineal se usaron en las clasificaciones ordinales. También se compararon las proporciones para detectar cualquier diferencia de las respuestas clínicas y patológicas, y de toxicidad grave, entre ambos tratamientos.

Empleamos el método de regresión logística²⁹ mediante modelos multivariados para determinar la probabilidad de obtener una RPC en función de los siguientes factores: tipo de quimioterapia (6FE₁₀₀C vs. 4FEC→4D), edad (> 50 vs. ≤ 50 años), estadio clínico (IIIA vs. IIIB-C), grado del tumor (1-2 vs. 3), histología (cáncer no ductal vs. cáncer ductal), RE (positivo vs. negativo), RPg (positivo vs. negativo) y HER2 (negativo vs. positivo). La RPC fue la variable de resultado, y los indicadores clinicopatológicos fueron las variables explicativas; las estimaciones se reportaron

como *odds ratios* (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%.

Todas las pruebas fueron de dos colas. Los valores de $p < 0.05$ y los IC 95% que no contenían la unidad fueron considerados estadísticamente significativos. Todo el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® (versión 18.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Características de las pacientes

La distribución de las frecuencias de las dos cohortes retrospectivas se muestra en la tabla 1. Se incluyeron 186 pacientes con CMLA tratadas con QN a base de epirubicina con o sin docetaxel. Ambas cohortes presentaron características clínicas y patológicas similares.

Para el grupo entero, la edad mediana fue de 51 años (rango: 27-75). El tamaño mediano del tumor primario fue de 7 cm (rango: 3-17), lo cual es relativamente grande debido al diagnóstico del tumor en etapa avanzada. En cuanto al estado hormonal, los tumores RE positivo predominaron en ambos grupos (61.7 y 66.7% para 6FE₁₀₀C y 4FEC→4D, respectivamente).

Resultados de la respuesta clínica

A pesar del mejor beneficio clínico en las tasas de respuesta objetiva (85 vs. 78.5%; $p = 0.299$) y de RCc (33.3 vs. 20.6%; $p = 0.103$) obtenido con 6FE₁₀₀C en comparación con 4FEC→4D, la diferencia no alcanzó la significación estadística (Tabla 2).

Resultados de la respuesta patológica

La RPc se obtuvo en 33 casos (26.3%) de 101 pacientes que complementaron ocho ciclos con el esquema FEC±D y solo en 5 (3.9%) se obtuvo una RPc con el esquema incompleto. De las 60 pacientes que completaron seis ciclos con el esquema FE₁₀₀C, la RPc se obtuvo en 10 (16.7%).

La tasa de RPc fue mejor para 4FEC→4D cuando se comparó con 6FE₁₀₀C (30.2 vs. 16.7%, respectivamente; $p = 0.049$), lo cual fue estadísticamente significativo (Tabla 2). En la tasa de RPc se incluyó la respuesta de solo carcinoma *in situ* en el 2.4% para 4FEC→4D y en el 3.3% para 6FE₁₀₀C.

Se evaluó el estado ganglionar axilar patológico posquimioterapia. Al agregar docetaxel secuencial a FEC neoadyuvante se incrementó la proporción de ganglios axilares negativos en comparación con la cohorte

Tabla 1. Características clínicas y del tumor (186 pacientes).

Características	6FE ₁₀₀ C		4FEC→4D		p
	n=60	%	n=126	%	
Edad, años					
≤50	23	38.3	58	46.0	0.322
>50	37	61.7	68	54.0	
Tamaño del tumor clínico					
T2	7	11.7	6	4.8	0.185
T3	31	51.6	64	50.8	
T4	22	36.7	56	44.4	
Ganglio clínico axilar					
N1	19	31.7	60	47.6	0.059
N2	40	66.6	63	50.0	
N3	1	1.7	3	2.4	
Etapas clínicas					
IIIA	36	60.0	70	55.6	0.827
IIIB	23	38.3	53	42.1	
IIIC	1	1.7	3	2.3	
Grado del tumor					
G1	4	6.7	1	0.8	0.228
G2	41	68.3	103	81.7	
G3	15	25.0	22	17.5	
Histología					
Ductal invasor	40	66.7	77	61.1	Ref.
Lobular invasor	14	23.3	46	36.5	0.138
Otro	6	10.0	3	2.4	0.051
Invasión linfovascular					
Ausente	50	83.3	89	70.6	0.062
Presente	10	16.7	37	29.4	
Receptor de estrógeno					
Negativo	23	38.3	42	33.3	0.504
Positivo	37	61.7	84	66.7	
Receptor de progesterona					
Negativo	31	51.7	61	48.4	0.678
Positivo	29	48.3	65	51.6	
Estado de HER2					
Negativo	47	78.3	101	80.2	0.773
Positivo	13	21.7	25	19.8	
Cáncer de mama inflamatorio					
No	55	91.6	115	91.3	0.928
Sí	5	8.3	11	8.7	

C: ciclofosfamida; D: docetaxel; E: epirubicina; F: 5-fluorouracilo; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; Ref: referencia.

6FE₁₀₀C (51.6 vs. 35%, respectivamente; $p = 0.033$), lo cual fue estadísticamente significativo (Fig. 1).

Regresión logística

En el análisis de modelos multivariados, solo dos factores permanecieron como predictores significativos de la RPc: el régimen 4FEC→4D ($p = 0.019$) y el estadio IIIA ($p = 0.002$). La QN con 4FEC→4D tuvo 1.7 veces mayor probabilidad de obtener una RPc frente al

Tabla 2. Respuesta clínica y patológica posterior a la quimioterapia.

Tipo de respuesta	6FE ₁₀₀ C		4FEC→4D		p*
	n=60 (%)	RO	n=126 (%)	RO	
Respuesta clínica					
RCc	20 (33.3)	85.0%	26 (20.6)	78.5%	0.299
RCp	31 (51.7)		73 (57.9)		
EE	9 (15.0)		25 (19.8)		
PE	0 (0.0)		2 (1.6)		
Respuesta patológica completa					
Sí	10 (16.7)		38 (30.2)		0.049
No	50 (83.3)		88 (69.8)		

*Un valor de $P < 0.05$ indica significación estadística.

C: ciclofosfamida; D: docetaxel; E: epirubicina; EE: enfermedad estable; F: 5-fluorouracilo; PE: progresión de la enfermedad; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta clínica parcial; RO: respuesta objetiva (RCc+RCp).

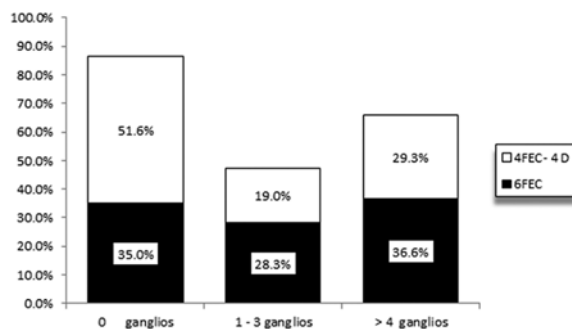


Figura 1. Análisis del estado ganglionar axilar patológico posquimioterapia. Se obtuvo una tasa de ganglios axilares negativos del 35 y el 51.6% para 6FEC y 4FEC→4D, respectivamente ($p = 0.033$).

régimen de FE₁₀₀C (OR: 2.7; IC 95%: 1.2-6.4), y los tumores en estadio IIIA tuvieron 2.8 veces mayor probabilidad de obtener una RPC en comparación con el estadio IIIB-C (OR: 3.8; IC 95%: 1.7-8.5) (Tabla 3). El uso del modelo de la selección hacia atrás (nivel de selección del 10%) confirmó que estas dos variables se mantuvieron como predictores significativos para obtener una RPC.

Tratamiento locorregional

Al término de la quimioterapia se realizaron 184 cirugías (mastectomía radical modificada); dos pacientes presentaron enfermedad progresiva durante el tratamiento con docetaxel, por lo que no se realizó la cirugía. La cirugía seguida de radioterapia fue posible en 51 (85%) y 110 (87.3%) pacientes que habían recibido 6FE₁₀₀C y 4FEC→4D, respectivamente.

Cumplimiento del tratamiento

Las 60 pacientes de la cohorte 6FE₁₀₀C (control) recibieron un total de 360 ciclos. La dosis acumulada

de epirubicina por caso con el esquema 6FE₁₀₀C se muestra en la figura 2 A. La mediana de la dosis total real de epirubicina fue de 900 mg (rango: 720-960); 25 pacientes (41.7%) recibieron esta dosis y solo 19 (33.3%) sobrepasaron la dosis de 900 mg (Fig. 2 A y C). La reducción de la dosis de epirubicina ocurrió en 13 casos (21.6%) sin suspender los ciclos recomendados.

En la cohorte 4FEC→4D (tratamiento) se administraron 975 ciclos a 126 pacientes (484 ciclos con epirubicina y 491 ciclos con docetaxel), de las cuales 101 (80.1%) recibieron los ocho ciclos establecidos y 25 (19.8%) recibieron al menos seis o siete ciclos.

La dosis acumulada de epirubicina por caso con el esquema 4FEC→4D (tratamiento) se muestra en la figura 2 B. Para este esquema, la mediana de la dosis total real de epirubicina fue de 440 mg/m² (rango: 210-640), y la de docetaxel fue de 464 mg/m² (rango: 280-605) (Fig. 2 B y C). Hubo que reducir la dosis de epirubicina y de docetaxel en 17 (13.4%) y 12 (9.5%) casos, respectivamente, debido a toxicidad de grado 3.

Toxicidad no hematológica

El perfil de toxicidad fue diferente en ambas cohortes. La toxicidad de grado 1-2 fue la más común en la cohorte 6FE₁₀₀C, con predominio de los síntomas gastrointestinales: náuseas (84.5%; $p = 0.953$), vómitos (47.8%; $p = 0.000$) y mucositis oral (35.5%; $p = 0.012$); estos dos últimos fueron clínicamente y estadísticamente significativos. La diarrea de grado 1-2 fue más común en el régimen 6FE₁₀₀C que en el 4FEC→4D: 23.6 vs. 11.5%, respectivamente (Tabla 4).

En el grupo de tratamiento (4FEC→4D), tras agregar docetaxel secuencial al régimen de epirubicina, los trastornos neuromusculares (toxicidad de grado 1-2) se presentaron con mayor frecuencia manifestados como mialgias y dolor óseo (25.7%; $p = 0.848$), toxicidad neuromotora (32.7%; $p = 0.304$), neuropatía sensorial (19.3%; $p = 0.471$) y fatiga (44.3%; $p = 0.161$). Aunque hubo una baja tasa de toxicidad de grado 3-4 en ambos tratamientos, esto fue motivo de hospitalización (Tabla 4).

Toxicidad hematológica

El grupo de tratamiento (4FEC→4D) tuvo menor proporción de mielotoxicidad de grado 1-2 en comparación con el grupo control (6FE₁₀₀C): anemia (15 vs. 24.2%; $p = 0.226$), leucocitopenia (7.7 vs. 21.9%; $p = 0.294$) y neutropenia (10.2 vs. 13.9%; $p = 0.482$).

Tabla 3. Odds ratio para alcanzar una respuesta patológica completa (RPC) ajustada a los factores predictores (n=186, 48 RPC).

Regresión logística multivariada		Modelo 2*			Modelo 3†		
Variable	Efecto	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Tipo de tratamiento	6FE ₁₀₀ C vs. 4FEC→4D	2.4	1.1-5.4	0.030	2.7	1.2-6.4	0.019
Etapa clínica	IIIB-C vs IIIA	3.6	1.6-7.8	0.001	3.8	1.7-8.5	0.002

*Modelo 2, OR ajustada por modelo 1 + edad, etapa clínica.

†Modelo 3, OR ajustada por modelo 2 + grado, histología, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

C: ciclofosfamida; D: docetaxel; E: epirubicina; F: 5-fluorouracilo; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio;

RPC: respuesta patológica completa.

Modelo 1, OR ajustado por tipo tratamiento (OR, 2.1, IC 95%: 1.0 to 4.7; P=0.053).

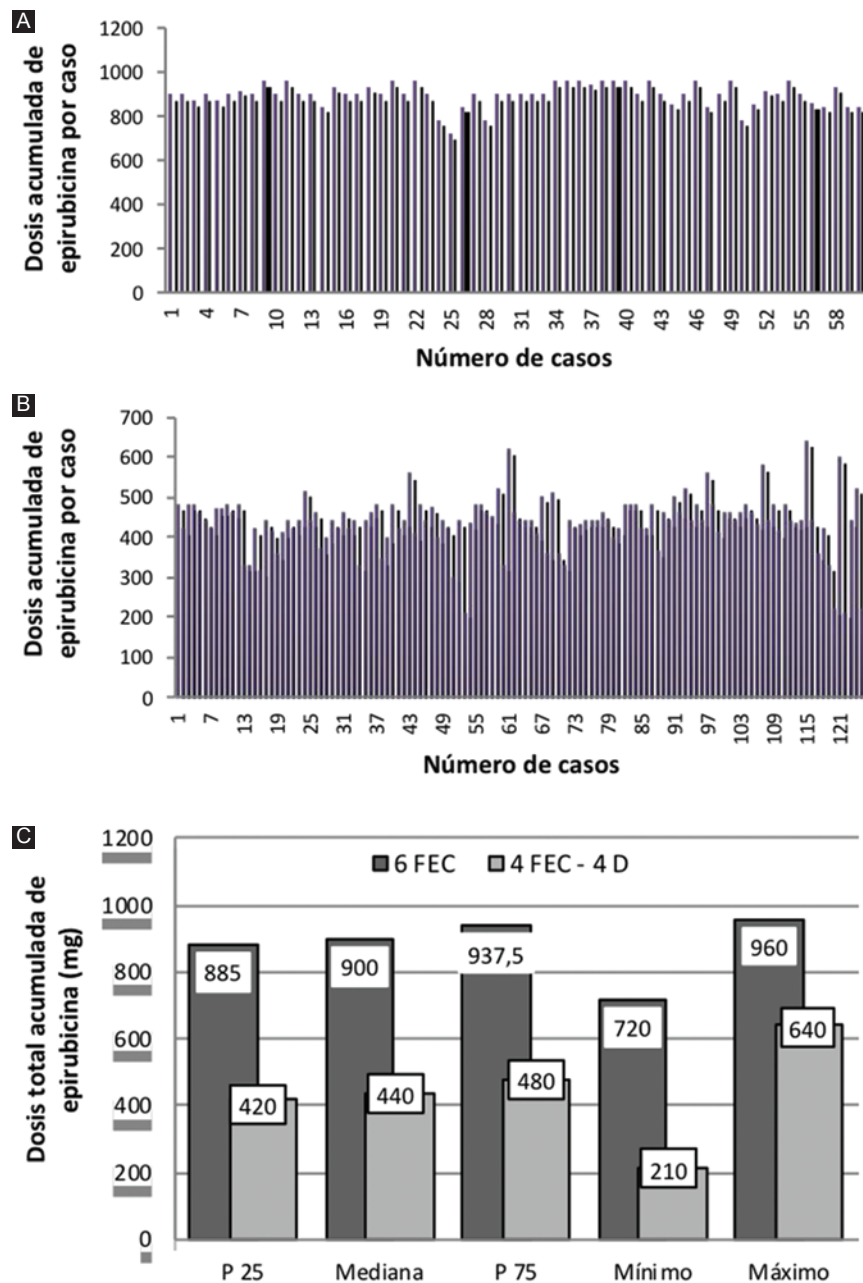


Figura 2. Distribución de la dosis acumulada de epirubicina. A: dosis acumulada de epirubicina por caso con 6FEC. B: dosis acumulada de epirubicina por caso con 4FEC→4D. C: mediana y rango intercuartílico de la dosis total de epirubicina por tipo de quimioterapia.

Tabla 4. Incidencia de efectos colaterales por tipo de tratamiento.

	6FE ₁₀₀ C (360 ciclos)			4FEC→4D (975 ciclos)			p
	Grado			Grado			
	1	2	3-4	1	2	3-4	
Efectos colaterales (%)							
Hematológicos							
Leucocitopenia	16.1	5.8	0.8	6.1	1.6	0.6	0.294
Neutropenia	9.7	4.2	0.6	7.0	3.2	0.7	0.482
Anemia	22.5	1.7	0.0	14.5	0.5	0.0	0.226
Plaquetopenia	0.8	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	NS
No hematológicos							
Alopecia	8.9	87.8	2.5	0.9	97.3	1.5	0.340
Náuseas	68.9	15.6	2.8	51.2	15.6	2.2	0.953
Vómitos	20.3	27.5	11.9	17.7	12.6	1.2	0.000
Mucositis oral	26.9	8.6	4.2	16.3	6.1	0.9	0.012
Diarrea	13.9	9.7	2.2	6.6	5.0	1.1	0.295
Mialgias/dolor óseo	11.5	4.1	0.8	19.9	5.8	2.0	0.848
Neuromotores	17.5	7.2	0.0	23.4	9.3	0.2	0.304
Neurosensoriales	8.7	2.1	0.0	13.1	6.2	0.2	0.471
Fatiga	30.4	4.3	0.4	36.1	8.2	1.4	0.161
Edema	2.1	0.6	0.0	8.3	1.1	0.0	0.096

C: ciclofosfamida; D: docetaxel; E: epirubicina; F: 5-fluorouracilo; NS: no significativo.

La cantidad de plaquetas solo disminuyó en las pacientes que recibieron 6FE₁₀₀C (1.1%) (Tabla 4).

La incidencia de leucocitopenia de grado 3-4 fue baja y no significativa en ambas cohortes, aunque hubo un ligero predominio en las pacientes tratadas con 6FE₁₀₀C (0.8) (Tabla 4). El factor estimulante de colonias de granulocitos se usó como tratamiento de rescate en las pacientes con neutropenia de grado 3-4, y fue necesario en el 3.3% de los 975 ciclos de quimioterapia con epirubicina y taxano (4FEC→4D) y en el 1.3% de los 360 ciclos de quimioterapia sin taxano (6FE₁₀₀C). Se realizó transfusión sanguínea en uno y tres casos de las cohortes 4FEC→4D y 6FE₁₀₀C, respectivamente. La incidencia de toxicidad de grado 3-4 fue baja y todos los casos fueron manejables y reversibles tras el tratamiento de rescate en ambos grupos.

Evaluación cardiovascular

El estudio de la FEVI se llevó a cabo en cinco y 19 pacientes que tenían una dosis acumulada de

epirubicina mayor de 900 mg con los regímenes 4FE-C→4D y 6FE₁₀₀C, respectivamente. No hubo valores por debajo del 50% en el estudio de la FEVI en ambas cohortes. Durante el periodo de aplicación de la QN no se registraron datos clínicos de insuficiencia cardíaca que motivaran la hospitalización, ni muertes asociadas a la QN, en ambas cohortes.

Discusión

La adición de taxanos a las antraciclinas en el tratamiento del CMLA y en el cáncer de mama operable ha logrado obtener mejores tasas de eficacia^{1,3-14}. El docetaxel neoadyuvante puede ser utilizado como fármaco secuencial^{3,4,9} o de forma simultánea^{6,8,10-14} con antraciclinas.

Los ensayos clínicos de fase II y de fase III señalan que el régimen secuencial (antraciclina seguida de docetaxel, con respuestas del 16 al 31%) es superior al régimen simultáneo o concurrente (antraciclina más docetaxel, con respuestas del 8 al 24%), con un beneficio mejorado en las tasas de respuestas clínicas y patológicas, y con aceptable tolerabilidad^{3,4,6,8,9,14}. También el docetaxel parece ser activo en la enfermedad refractaria al paclitaxel, lo que sugiere una resistencia parcial no cruzada entre los dos taxanos³⁰.

En varios estudios aleatorizados se ha logrado una mejor tasa de eficacia al añadir docetaxel secuencial a la doxorubicina más ciclofosfamida en la QN, como se muestra en la tabla 5. Los resultados confirman un beneficio significativo en las tasas de respuesta objetiva (85 a 94%), de RCc (32 a 63.6%) y de RPc (16 a 34%). Así, las observaciones de estos ensayos han confirmado que agregar un taxano a una antraciclina es superior a los tratamientos sin taxanos en la QN^{3,4,9,14}.

Basándose en los estudios previos se adoptó el régimen 4FEC→4D, que corresponde a un tratamiento de larga duración del que se venía usando tradicionalmente en nuestro hospital (6FE₁₀₀C). Hubo un beneficio importante a favor de la cohorte en la que se agregó docetaxel secuencial al esquema FEC preoperatorio, con un aumento en las tasas de RPc y de ganglios axilares negativos, con una diferencia a favor en términos del 13.5 y el 16.6%, respectivamente. Sin embargo, el control clínico locorregional fue semejante en ambos grupos de tratamiento.

El régimen FEC seguido de D parece ser un factor independiente controlable al incrementar las tasas de RPc (30.2%) y de ganglios axilares negativos (51.6%),

Tabla 5. Estudios con docetaxel secuencial a antraciclinas en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama avanzado.

Estudio	Quimioterapia neoadyuvante (dosis, mg/m ²)	Pacientes (n)	RO %	RCc %	RPc %
Smith, et al. ³	Respondedores a CVAP, con:	47	94	62.0	34.0
Aberdeen (2002)	D (100) c/21 días×4 ciclos→Qx	50	66	34.0	16.0
n = 162	o CVAP (1000/50/40/1.5) c/21 días×4 ciclos→Qx				
Bear, et al. ⁴	AC (60/600) c/21 días×4 ciclos→D (100)	767	90.7	63.6	26.1
NSABP-27 (2003)	c/21 días×4 ciclos→Qx	768	85.7	40.2	12.9
n = 2,411	o AC (60/600) c/21 días×4 ciclos→Qx	776	85.4	40.0	14.5
	o AC (60/600) c/21 días×4 ciclos→Qx→D (100) c/21 días×4 ciclos				
Von Minckwitz, et al. ⁹	AC (60/600) c/21 días×4 ciclos→D (100)	441	85.0	58.0	15.9
GEPARUO (2005)	c/21 días×4 ciclos→Qx	444	75.2	33.0	7.4
n = 913	o AD (50/75) c/14 días×4 ciclos→Qx				
Walker, et al. ¹⁴	AC (60/600) × 4 ciclos→D (100)	41	90.0	54.0	27.0
(2011)	c/21 días×4 ciclos→Qx	41	93.0	63.0	20.0
n = 89	o AC (60/600) × 4 ciclos→D (33)				
	c/7 días×12 ciclos→Qx				

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; D: docetaxel; Qx: cirugía; RCc: respuesta clínica completa; RO: respuesta objetiva; RPc: respuesta patológica completa; V: vincristina.

con una baja tasa de toxicidad grave. Además, podemos cambiar el régimen de quimioterapia si la enfermedad no muestra una adecuada respuesta inicial a la QN. Debido a que los dos regímenes de quimioterapia difieren en el número de fármacos, el número de ciclos y las semanas de tratamiento, estas diferencias podrían explicar la superioridad del tratamiento con FEC₁₀₀D de seis a ocho ciclos.

Nuestro estudio es similar a otros regímenes de quimioterapia en cuanto a la duración del tratamiento (ocho ciclos)^{3,4,9,31}, con diferencias en el tipo de antraciclina, la dosis y el número de fármacos citostáticos concurrentes. El régimen óptimo de QN no ha sido bien establecido, pero varios estudios recomiendan dar antraciclinas y taxanos simultáneamente, tres a cuatro ciclos, y de manera secuencial de seis a ocho ciclos, para obtener una máxima respuesta^{3,4,7,9-14}.

El análisis de regresión logística en los diferentes modelos multivariados demostró que solo dos predictores fueron independientes para obtener una RPc. La OR mantuvo un aumento constante, de dos y tres veces superior con respecto a sus contrapartes, a favor del tratamiento 4FEC→4D y en tumores en estadio IIIA, respectivamente.

En cuanto a los efectos colaterales (toxicidad) secundarios a la QN, la mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal significativa y del efecto mielotóxico más grave no significativo se debe principalmente a la dosis alta de epirubicina administrada a las pacientes en el grupo control (6FE₁₀₀C) en comparación con

aquellas que recibieron QN con 4FEC→4D, no obstante el mayor número de ciclos aplicados. La combinación de docetaxel y doxorubicina produce menos cardiotoxicidad grave (0.4-2%)²²⁻²⁴; en nuestro estudio no hubo registro de insuficiencia cardíaca en las pacientes de ambas cohortes. En cambio, la toxicidad neuromotora y la neuropatía sensorial periférica, además de la retención de líquidos, ocurren más a menudo en las pacientes que reciben quimioterapia con taxano²²⁻²⁴. Así, los tratamientos secuenciales con dosis estándar son mejor tolerados que los tratamientos con dosis alta. Tras evaluar los beneficios del régimen 6FE₁₀₀C, a pesar de ser efectivo^{9,32}, requiere la combinación de otros fármacos para potenciar su eficacia, ya que por sí mismo no parece ser una alternativa adecuada.

Varios ensayos aleatorizados han informado que las mujeres con tumores RE negativos, en comparación con aquellas con tumores RE positivos, tenían mayor probabilidad de obtener una RPc^{4,9,33}. A diferencia de los estudios previos, este mostró que los tumores RE positivos tuvieron una mayor tasa de RPc que los tumores RE negativos; una posible explicación es la mayor frecuencia de tumores RE positivos encontrados en nuestros resultados.

Este estudio tiene algunas limitaciones debido al análisis retrospectivo de ambas cohortes y a la probabilidad de sesgo de selección de pacientes en la cohorte 6FE₁₀₀C con esquema completo. En cuanto a los buenos resultados en la tasa de RPc, los datos

deben tomarse con cautela debido al tamaño limitado de la muestra. Sin embargo, los datos de este reporte reflejan la práctica clínica actual en las pacientes con CMLA tratadas con este régimen de quimioterapia.

Los reportes de varios ensayos y de este estudio han demostrado que la adición de un taxano a las antraciclina en la QN es muy eficaz en el tratamiento de las pacientes con CMLA^{1-14,19-24}. Por lo tanto, debemos dar seguimiento continuo con estos esquemas que han dado buenos resultados en las tasas de respuestas clínicas y un ligero aumento en la tasa de RPC posterior a la QN^{3,4,9,12-14}, aunque pueden surgir otras modalidades terapéuticas que cambien esta estrategia como práctica habitual^{12,13}.

Conclusión

El presente estudio mostró que la adición de docetaxel secuencial con dosis convencional al régimen de FEC fue el factor controlable más importante para determinar un aumento en las tasas de RPC y de ganglios linfáticos axilares negativos, sin aumentar la incidencia de mielotoxicidad grave como neutropenia y anemia. Por ello, la quimioterapia ambulatoria con 4FEC→4D parece ser un tratamiento adecuado en las pacientes con CMLA, porque es altamente activo y bien tolerado en nuestro hospital.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:3412-7.
- Mouret-Reynier MA, Abrial CJ, Ferrière JP, Amat S, Curé HD, Kwiatkowski FG, et al. Neoadjuvant FEC100 for operable breast cancer: eight-year experience at Centre Jean Perrin. *Clin Breast Cancer.* 2004;5:303-7.

- Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20:1456-66.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21:4165-74.
- Amat S, Bougnoux P, Penault-Llorca F, Fetissov F, Cure H, Kwiatkowski F, et al. Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate. *Br J Cancer.* 2003;88:1339-45.
- Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4958-65.
- Estevez LG, Gradishar WJ. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3249-61.
- Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:2988-95.
- von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR-2 study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:2676-85.
- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Hitzl W. Pathological complete response rates comparing 3 cycles versus 6 cycles of epirubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2005;16:867-70.
- Steger GG, Galid A, Gnani M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol.* 2007;25:2012-8.
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:1927-34.
- Untch M, von Minckwitz G. Recent advances in systemic therapy. Advances in neoadjuvant (primary) systemic therapy with cytotoxic agents. *Breast Cancer Res.* 2009;11:203-10.
- Walker LG, Eremin JM, Aloysisius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anti-cancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomized study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:179-86.
- Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:460-9.
- Chollet P, Amat S, Cure H, de Latour M, Le Bouedec G, Mouret-Reyner MA, et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2002;86:1041-6.
- Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, Ashely S, Walsh G, Smith IE. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer.* 2006;94:358-62.
- Ramírez-Torres N, Pérez-Puentes A, Rivas-Ruiz R, Talavera JO, Astudillo-de la Vega H. Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirubicina neoadyuvante. *GAMO.* 2016;15:128-37.
- Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonnetterre ME, Delozier T, et al. Phase II multicentre randomized study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;91:1466-71.
- Conte PF, Guarnieri V, Bruzzi P, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A, et al. Gruppo Oncologico Nord Ovest. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer.* 2004;101:704-12.
- Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. P. TAX 306 Study Group. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:968-75.

22. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5542-51.
23. Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, Krakowski Y, Misset JL, Maugard-Louboutin C, et al. A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann Oncol.* 1996;7:165-71.
24. Sessa C, Pagani O. Docetaxel and epirubicin in advanced breast cancer. *Oncologist.* 2001;6(Suppl 3):13-6.
25. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:37-47.
26. National Cancer Institute. CTC Version 2.0 Publish Date: April 30, 1999.
27. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-14.
28. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993;16:223-8.
29. Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. Regresión logística. En: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Toledo-Atucha EA, Faulin-Fajardo J, editores. *Bioestadística amigable.* 3.ªed. Madrid: Elsevier España; 2014. p. 397-436.
30. Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, Booser DJ, Mennel RG, Ravdin PM, et al. A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:3362-8.
31. Iwata H, Nakamura S, Toi M, Shin E, Masuda N, Ohno S, et al. Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. *Breast Cancer.* 2005;12:99-103.
32. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide plus filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORT-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol.* 2003;21:843-50.
33. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6622-8.