

ARTÍCULO ESPECIAL

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

Hernández-Hernández Carlos Alberto,*,** Reyes-Contreras Jessica Gricelda,***
Kuri-Exsome Roberto,**** Matadamas-Zarate Cuauhtémoc,*****
Valencia-Mijares Norma Miriam*,*****

*Oncología Médica. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

** Oncología Médica. Hospital Regional "Presidente Juárez" del ISSSTE Oaxaca.

*** Oncología Médica. Hospital General de Zona núm. 50, Instituto Mexicano del Seguro Social. San Luis Potosí.

**** Oncología Médica. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León Guanajuato.

***** Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca.

***** Oncología Médica y Radiooncología. Hospital General de Zona núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social de Oaxaca.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Carlos Alberto Hernández Hernández

Oncología Médica

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca

Calle Aldama sin número "Paraje El Tule"

San Bartolo Coyotepec, Oaxaca

Teléfono: 501 8080 Ext. 1166 o 1034

hehc10@gmail.com

DETALLES DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Marzo del 2011.

Aceptado el 29 de Marzo del 2011.

Rev Eviden Invest Clin 2011; 4 (2): 54-64.

Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.

Abstract

Key words: Breast, Neoplasm, Cancer, Treatment.

Breast cancer is the leading malignancy worldwide. Mexico, is no exception and since 2006, breast cancer ranks as the leading cause of death in women under 50 years. In this year 4,451 Mexican women died. Of the newly diagnosed patients, 50% of cases are in stages III and IV; their treatments are long, complex, costly and less effective. The goals of treatment with neoadjuvant chemotherapy are to increase the breast conserving surgery, determine response to neoadjuvant treatment *in vivo*, and increase disease-free survival. The main comparative studies with neoadjuvant chemotherapy using anthracyclines and taxanes either concomitantly or sequentially. The pathologic complete response is the main predictor survival. Her2 positive patients are considered for neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab. However, there are few comparative studies in locally advanced and/or inflammatory breast cancer, this gives an opportunity for research.

Resumen

Palabras clave: Glándula Mamaria, Neoplasia, Cáncer, Tratamiento.

El cáncer de mama es la principal neoplasia maligna a nivel mundial. México, no es la excepción y desde el año 2006 éste se ubica como la primera causa de muerte en mujeres menores de 50 años; en ese año fallecieron 4,451 mexicanas (un fallecimiento cada dos horas). De los pacientes de reciente diag-

nóstico, 50% de los casos se encuentran en estadios III y IV de cáncer de mama, requiriendo de tratamientos más largos, complejos, costosos y menos efectivos. Los objetivos del tratamiento con la quimioterapia neoadyuvante son incrementar las cirugías conservadoras de la mama, determinar la respuesta al tratamiento neoadyuvante *in vivo* y aumentar la supervivencia libre de enfermedad. Los principales estudios comparativos con quimioterapia neoadyuvante utilizan antraciclinas y taxanos ya sea en forma concomitante o secuencial. La respuesta patológica completa es el principal predictor de supervivencia. Los pacientes con Her2 positivo son considerados para recibir quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab. Sin embargo, existen pocos estudios comparativos en cáncer de mama localmente avanzado y/o inflamatorio, lo que crea un área de oportunidad para investigación.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la principal neoplasia maligna a nivel mundial, cada año se diagnostican más de un millón de casos y fallecen 548 mil mujeres. Alrededor de 55% se presentan en los países en vías de desarrollo.¹ En México desde el año 2006 el cáncer de mama se ubica como la primera causa de muerte entre las mujeres y fallecieron 4,451 mexicanas lo que representa un fallecimiento cada dos horas, la tasa de mortalidad por cáncer mamario es de 9 por 100 000 mujeres. De los 33,044 casos registrados durante el periodo 2000 a 2006 la mitad ocurrieron en menores de 50 años.^{1,2,3} Según el último reporte de salud en México, indica que 50% de los casos de reciente diagnóstico se encuentran en estadios III y IV de cáncer de mama.⁴ Por lo tanto se trata de estadios incurables (estadio IV) o bien relacionados a un alto riesgo de recurrencia y/o progresión (estadio III), requiriendo de tratamientos más largos, complejos, costosos y menos efectivos.

CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

No existe una definición aceptada de modo internacional de cáncer de mama localmente avanzado, se trata de una enfermedad heterogénea que presenta un incremento en la recurrencia local y una disminución de la supervivencia. Se acepta por cáncer de mama localmente avanzado a tumores mayores de 5cm (T3), fijos a piel y/o pared (T4) y/o involucro ganglionar fijo (N2) o supraclavicular (N3) esto es, los estadios IIB a IIIC de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.^{5,6}

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Ésta se entiende como la aplicación de terapia sistémica antes del manejo definitivo, que en este caso es

la cirugía. Esta modalidad de tratamiento fue introducida en 1970, donde ya se asumía que las células tumorales se habían diseminado antes del diagnóstico y existía la necesidad de tratar pacientes con tumores irresecables de manera inicial, aumentando con ello la tasa de resecabilidad. Los elevados porcentajes de respuesta tumoral establecieron a la quimioterapia neoadyuvante como manejo estándar en el cáncer localmente avanzado y carcinoma inflamatorio de la mama.⁷

Los porcentajes de supervivencia a 5 años varían respecto a las diferentes modalidades de tratamiento: cirugía como modalidad única 36%; radioterapia como modalidad única 29%; cirugía más radiación 33%; quimioterapia, cirugía y radiación 63%. Hoy día el tratamiento multidisciplinario es la opción más aceptada de manejo en este grupo de pacientes.⁵ Los objetivos del tratamiento con la quimioterapia neoadyuvante son: 1) mejorar las opciones quirúrgicas, incrementando las cirugías conservadoras de la mama, 2) determinar la respuesta al tratamiento neoadyuvante *in vivo*, lo que nos evalúa de modo indirecto la sensibilidad de la neoplasia a la quimioterapia, y 3) aumentar la supervivencia libre de enfermedad.⁸

La principal ventaja de la quimioterapia neoadyuvante es iniciar tratamiento para eliminar en forma temprana a las micrometástasis subclínicas distantes.⁹ La óptima duración del tratamiento neoadyuvante no ha sido establecida. Sin embargo, se sugiere llevar al menos a cuatro ciclos de quimioterapia.⁸ La magnitud de la quimioterapia neoadyuvante en la supervivencia no está muy clara, ya que existen pocos estudios comparativos de manera específica en cáncer de mama localmente avanzado y carcinoma inflamatorio.⁹

Los resultados de los estudios en cáncer de mama operable en donde se compara la quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante demuestran que la

supervivencia global, supervivencia libre de progresión y recurrencia a distancia son similares; sin embargo, se encuentra incremento en la probabilidad de recurrencia local y esto es debido a que en algunos estudios no se consideró la cirugía como tratamiento

definitivo sino la radioterapia por lo que la recurrencia local fue mayor en estos pacientes.¹⁰ Respuesta patológica completa (RPC), definida como la ausencia de células tumorales tanto en el tumor primario como en los ganglios axilares, muestran una mejor supervivencia

Cuadro 1. Principales estudios fase III con quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama operable.

Autor	Esquema	RPC %
Tratamiento con antraciclinas		
Jos A., et al. ¹²	FEC 4 ciclos → Cirugía	4
	Cirugía → FEC 4 ciclos	1
Fisher E., et al.¹³		
	AC 4 ciclos → Cirugía	13
	Cirugía → AC 4 ciclos	0
Tratamiento concomitante con antraciclinas y taxanos		
Günther G., et al. ¹⁵	ET 3 ciclos → Cirugía	7.7
	ET 6 ciclos → Cirugía	18.6
Minckwitz G., et al.¹⁶		
	TAC 2 ciclos → TAC 4 ciclos → Cirugía	21
	TAC 2 ciclos → TAC 6 ciclos → Cirugía	23.5
Minckwitz G., et al.¹⁷		
	TAC 2 ciclos → TAC 4 ciclos → Cirugía	5.3
	TAC 2 ciclos → NX 4 ciclos → Cirugía	6
Tratamiento secuencial con antraciclinas y taxanos		
Marjorie C., et al. ¹⁸	P semanal 12 → FAC 4 ciclos → Cirugía	28.2
	P 4 ciclos → FAC 4 ciclos → Cirugía	15.7
Bear H., et al.²¹		
	AC 4 ciclos → Cirugía	
	AC 4 ciclos → T 4 ciclos → Cirugía	13.7
	AC 4 ciclos → Cirugía → T 4 ciclos	26.1
Tratamiento con densidad de dosis		
Minckwitz G. ²⁴	TA + Tam → Cirugía	9.7
	TA → Cirugía	9.7
Tratamiento con antraciclinas y taxanos con trastuzumab		
Buzdar A., et al. ³⁴	P 4 ciclos → FEC 4 ciclos → Cirugía	26.2
	P 4 ciclos → FEC 4 ciclos + Trastuzumab → Cirugía	65.2
Untch M., et al.³⁶		
	EC 4 ciclos → T vs TX con Trastuzumab 4 ciclos → Cirugía	31.7
	EC 4 ciclos → T vs TX sin Trastuzumab 4 ciclos → Cirugía	15.7

FEC: 5FU-Epirubicina-Ciclofosfamida; **AC:** Doxorrubicina-Ciclofosfamida; **ET:** Epirubicina-Docetaxel; **TAC:** Docetaxel-Doxorrubicina-Ciclofosfamida; **NX:** Vinorelbine-Capecitabine; **P:** Paclitaxel; **T:** Docetaxel; **Tam:** Tamoxifeno; **TA:** Docetaxel-Doxorrubicina; **EC:** Epirubicina-Ciclofosfamida; **TX:** Docetaxel-Capecitabine.

contra los pacientes que no alcanzaron este tipo de respuesta.

En la práctica clínica diaria, se prefiere iniciar el manejo multidisciplinario con quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Aunque los datos son muy escasos, los pocos estudios que han incluido tumores T4 sugieren que puede realizarse cirugía conservadora con pocas recurrencias locorregionales;¹¹ sin embargo, en el carcinoma inflamatorio a pesar de que se cuente con una buena respuesta clínica estaría contraindicado la cirugía conservadora.⁹

ESTUDIOS CLÍNICOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA OPERABLE

TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS

Hage y cols., compararon en 698 pacientes dos brazos de tratamiento, el primero con 5FU-epirrubicina-ciclofosfamida (FEC) cuatro ciclos preoperatorios versus FEC cuatro ciclos posoperatorios; en los resultados no se encontraron diferencias en supervivencia global (SVG) o en supervivencia libre de progresión (SVLP), se documentó una RPC en 4% versus 1% en el brazo preoperatorio comparado al posoperatorio.¹²

En el estudio del NSABP B18 se sortearon 1,523 pacientes a dos brazos de tratamiento, el primero con doxorrubicina 50 mg/m² más ciclofosfamida 500 mg/m² (AC) cuatro ciclos preoperatorios versus AC cuatro ciclos posoperatorios; como resultado, se realizaron más cirugías conservadoras (67.8%) con la quimioterapia preoperatoria versus 59.8% con quimioterapia posoperatoria.

Se obtuvo 13% de RPC en los pacientes (cuadro 1).¹³

En el seguimiento de 5, 8 y 16 años no se encontró ningún beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (SVLE) y SVG entre los brazos de tratamiento. Al evaluarse a los pacientes con RPC se observó un beneficio en SVG y SVLE comparado contra los que no lograron RPC (SVLE RR 0.47 $p=0.0001$, SVG RR 0.32 $p=0.0001$).¹⁴

TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS

Steger y cols., compararon tres versus seis ciclos de epirrubicina 75mg/m² más docetaxel 75mg/m² preoperatorio apoyados con factor estimulante de colonias, se incluyeron 292 pacientes, se lograron RPC del 18.6% versus 7.7% ($p=0.0045$) a favor de seis ciclos y un porcentaje mayor de cirugías conservadoras de 75.9% versus 66.9% de nuevo a favor de seis ciclos.¹⁵

Minckwitz y cols., en el estudio *GeparTrio*, iniciaron tratamiento con dos ciclos de docetaxel 75 mg/m² más doxorrubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² (TAC), más tarde aquellos tumores con respuesta > 50% fueron sorteados a 4 o 6 ciclos del mismo esquema. Del total, 1,390 fueron respondedores (66.5%), las respuestas patológicas completas logradas fueron del 21% con seis ciclos y 23.5% con ocho ciclos (no significativo -NS-), los porcentajes de cirugía conservadora fueron similares en ambos brazos con 67.5 versus 68.5% con seis y ocho ciclos respectivamente.¹⁶

De los pacientes no respondedores después de dos ciclos de manejo (disminución tumoral < 50%), 622 pacientes (29.8%) se sortearon a cuatro ciclos de TAC versus cuatro ciclos de vinorelbine (N) 25 mg/m² días 1 y 8 más capecitabine (X) 2000 mg/m² días 1-14 (NX). Se lograron cirugías conservadoras en 57.3% en el brazo de TAC versus 59.8% en el brazo de NX, con respuestas patológicas completas de 5.3 versus 6% con TAC versus NX respectivamente (cuadro1).¹⁷

TRATAMIENTO SECUENCIAL CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS

ANTRACICLINAS Y PACLITAXEL

Green y cols., incluyeron a 258 pacientes y los sortearon a recibir paclitaxel semanal (150 mg/m² en ganglios positivos y 80 mg/m² en negativos) por 12 aplicaciones versus paclitaxel cada tres semanas (225 mg/m²) por cuatro ciclos, ambos brazos continuaron con 5FU 500 mg/m² más doxorrubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² (FAC) cuatro ciclos, se encontró un incremento en las RPC a favor del paclitaxel

semanal 28.2 *versus* 15.7% para paclitaxel cada tres semanas y un incremento en las cirugías conservadoras de mama 47 *versus* 38% a favor de nuevo de paclitaxel semanal (cuadro 1).¹⁸

En el Hospital MD Anderson se evaluaron siete estudios con quimioterapia neoadyuvante que incluyeron 1079 pacientes de los cuales 426 recibieron quimioterapia con taxanos, las RPC fueron mayores en el grupo que utilizó taxanos comparados con el grupo de antraciclinas sólo; en paciente receptor de estrógeno negativo la RPC fue del 29 *versus* 15% y en receptor de estrógeno positivo de 8 *versus* 2% ambos a favor de esquemas con taxano.¹⁹

ANTRACICLINAS Y DOCETAXEL

En el estudio NSABP B-27 se incluyeron 2,411 pacientes, se aleatorizaron a tres brazos de tratamiento: 1) doxorrubicina 50 mg/m² más ciclofosfamida 500 mg/m² (AC) cuatro ciclos → cirugía, 2) AC cuatro ciclos → docetaxel 100 mg/m² cuatro ciclos → cirugía y 3) AC cuatro ciclos → cirugía → docetaxel 100 mg/m² cuatro ciclos. Hubo un incremento en la RPC en el brazo de AC → Docetaxel 26.1 *versus* 13.7% con AC.²⁰ En el seguimiento del estudio a 5 y 8 años no se encontró beneficio en la SVG ni en la SVLE entre los brazos de tratamiento. En el seguimiento de ocho años se encuentra un beneficio de SVLE y SVG a favor de los pacientes que lograron RPC (SVLE RR= 0.49 *p*=0.0001, SVG RR= 0.36, *p*=0.0001)²¹ (cuadro 1).

El estudio Aberdeen incluyó 162 pacientes con cáncer de mama etapas clínicas II y III. Recibieron cuatro ciclos de CVAP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y prednisolona). De los sujetos que alcanzaron respuesta parcial, se sortearon a cuatro ciclos más de CVAP vs. cuatro ciclos de docetaxel. Los que no respondieron, recibieron cuatro ciclos de docetaxel. La tasa de respuestas clínicas tras los cuatro ciclos iniciales de CVAP fue del 66%.

De éstos, el brazo que continuó con docetaxel alcanzó una mayor respuesta clínica parcial adicional al inicial: 28 *versus* 0% (94 *versus* 66% en el acumulado de ocho ciclos, *p*= 0.001), registrándose una RPC del 34 *versus* 16% (*p*< 0.04). Del brazo no respondedor, se alcanzó una respuesta patológica parcial del 44%, pero sólo una RPC del 2%.²²

ANTRACICLINAS SEGUIDO DE TAXANO *VERSUS* TAXANO SEGUIDO DE ANTRACICLINAS

De modo reciente, se publicó un estudio retrospectivo (MD Anderson Cancer Center) de 3 010 pacientes (1,414 con quimioterapia neoadyuvante y 1,596 con adyuvante) con etapas clínicas I-III, probando la eficacia de la secuencia de antraciclinas seguida de paclitaxel (A-P) *versus* paclitaxel seguido de antraciclinas (P-A), excluyendo aquellos con manejo con docetaxel, trastuzumab o A/C. En el grupo de neoadyuvancia, se encontró un beneficio estadísticamente significativo para el brazo de P-A en SVLR a cinco años (61.2 *versus* 79%, HR= 1.49, CI 1.1-2.03, *p*= 0.01), pero no en SVG 71.3% *versus* 84.2%, (HR= 1.28, CI 0.9-1.84, *p*=0.17).²³

TRATAMIENTO CON DENSIDAD DE DOSIS

Minckwitz y cols., compararon cuatro ciclos de docetaxel 75 mg/m² y doxorrubicina 50 mg/m² preoperatoria cada 14 días con o sin tamoxifeno apoyados con factor estimulante de colonias (250 pacientes), se logró una RPC del 9.7% sin diferencias entre ambos brazos (cuadro 1).²⁴

ESTUDIOS CLÍNICOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA INOPERABLE (CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O INFLAMATORIO)

Therasse y cols., realizaron un estudio clínico en cáncer de mama localmente avanzado donde se comparó el manejo considerado estándar 5FU 500 mg/m² días 1 y 8 más epirrubicina 60mg/m² días 1 y 8 más ciclofosfamida 75 mg/m² vía oral del día 1 al 14 por seis ciclos *versus* epirrubicina 120mg/m² día 1 más ciclofosfamida 830 mg/m² más factor estimulante de colonias cada 14 días, de los 448 pacientes la SVG reportada fue similar en ambos grupos 53 *versus* 51%.²⁵

El estudio publicado más reciente en este grupo de pacientes fue realizado por Ellis y cols., donde incluyeron individuos con cáncer de mama localmente avanzado y carcinoma inflamatorio y se sortearon al tratamiento estándar con doxorrubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² por cinco ciclos *versus* doxorrubicina 24 mg/m²/semanal 15 aplicaciones y ciclofosfamida

oral 60 mg/m²/día por 15 semanas, todos los pacientes recibieron paclitaxel semanal 12 aplicaciones antes de la cirugía, en los resultados no hubo diferencias en RPC entre ambos brazos de tratamiento (20.7 versus 24.3%), sin embargo en el subgrupo IIIB y carcinoma inflamatorio hubo más RPC con la quimioterapia metronómica, pero no hubo diferencia en SVG ni SVLE; en pacientes con RPC se encontró un incremento en SVLE.²⁶

RESPUESTA PATOLÓGICA

Aunque las definiciones de respuesta patológica varían dependiendo del estudio realizado existe una preferencia de utilizar la siguiente: respuesta patológica completa (RPC) es la ausencia de cáncer invasivo residual en la mama y los ganglios linfáticos.⁷ La presencia de carcinoma *in situ* no afecta la SVG o la SVLE por tanto puede estar presente al analizarse la pieza sin que existan cambios en la definición mencionada.²⁷

Existe una propuesta realizada en 2003 por los patólogos Miller-Payne en donde se clasifica la enfermedad residual en cinco grados:

- 1) No existen cambios en la celularidad global.
- 2) Pérdida de hasta 30% de celularidad global.
- 3) Reducción en la celularidad global entre 30-90%.
- 4) Marcada desaparición de células tumorales con permanencia de pequeñas agrupaciones, desaparición del 90% de células tumorales.
- 5) No existe identificación de células tumorales, puede existir carcinoma *in situ*. Dicha clasificación se relacionó con la SVG de 176 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratados con quimioterapia y llevados a cirugía, se encontró a 26 enfermos con grado 1, 41 pacientes grado 2, 46 sujetos grado 3, 34 individuos grado 4 y 23 personas grado 5. Se demostró un beneficio en SVLE y SVG en pacientes grado 5.²⁸

Otro sistema de evaluación de la respuesta patológica es el de Pinder siendo la principal diferencia de esta clasificación en que toma en cuenta las adenopatías axilares, su clasificación es la siguiente:²⁹

- 1) Respuesta completa no carcinoma residual, puede haber carcinoma *in situ*.
- 2) Respuesta parcial, que se subdivide en:
 - i) Mínima enfermedad residual tumoral (< 10% del resto de tumor).
 - ii) 10-50% de enfermedad residual tumoral.
 - iii) Más de 50% de enfermedad tumoral residual.
- 3) No evidencia de respuesta.

Obtener una RPC está relacionado con un mejor pronóstico para la paciente ya que tiene un menor riesgo de recurrencia y una mejoría en supervivencia global.²⁷

Los factores vinculados con mayor probabilidad de presentar RPC son: tamaño tumoral < 5 cm, tipo histológico (carcina ductal-lobulillar), subtipo intrínseco tumoral (basal-luminal), estado de receptor hormonal (receptor estrógeno negativo-positivo) y grado (alto grado- bajo grado).²⁷

Aunque estos resultados en neoadyuvancia no son muy alentadores al adicionar taxanos a las antraciclinas, los meta-análisis en adyuvancia prueban el beneficio de agregar estos fármacos al arsenal quimioterapéutico. De Laurentiis y cols., informaron un meta-análisis de 13 estudios sorteados, fase III, en adyuvancia, donde se demostró que el agregar taxanos al manejo basado en antraciclinas proporciona un beneficio absoluto en la supervivencia libre de recurrencia del 5% (HR= 0.83, CI 0.79-0.8, p< 0.00001) y del 3% en supervivencia global (HR= 0.85, CI 0.79-0.91, p< 0.00001), indistinto del tipo de taxano que se utilice, el estado hormonal o el número de ganglios involucrados. Tampoco hubo diferencias entre el manejo concomitante de antraciclinas y taxanos o secuencial.³⁰

Resultados similares encontraron Bria y cols., en un meta-análisis de nueve estudios sorteados, fase III, con un total de 15,598 pacientes. El beneficio absoluto en SVLR fue entre 3.3-4.6% (RR para todo el grupo de 0.86, CI 0.81-0.9, p< 0.00001 y del 0.84, CI 0.79-0.89, p< 0.00001 para los pacientes con ganglios positivos) y entre el 2-2.8% para la SVG (RR del todo el grupo del 0.87, CI 0.81-0.83, p< 0.00001 y del 0.84, CI 0.77-0.92, p< 0.00001 para el grupo con ganglios positivos).³¹

Como resultado de estudios en adyuvancia, se ha demostrado que la mejor manera de administrar el paclitaxel es cada semana y el docetaxel cada tres. Este dato lo proporcionó un estudio fase III que sorteó 4,950 pacientes. Posterior a recibir un esquema basado en antraciclinas, recibieron paclitaxel o docetaxel cada semana o cada tres. El paclitaxel administrado cada tres semanas mostró una menor SVLR comparado con paclitaxel semanal ($HR= 1.27, p= 0.006$) y con docetaxel cada tres semanas ($HR= 1.23, p= 0.02$), pero igual con el docetaxel semanal ($HR= 1.09, p=0.29$); así como una menor SVG en comparación con el paclitaxel semanal ($HR= 1.32, p= 0.01$), pero igual en comparación con el docetaxel cada tres semanas ($HR= 1.13, p=0.2$) y con el docetaxel semanal ($HR= 1.02, p= 0.08$).³²

TERAPIA BLANCO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

TERAPIA ANTIHER2

Trastuzumab

Veinte por ciento de los pacientes con cáncer de mama sobreexpresan el receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico (Her2), confiriéndole un peor pronóstico. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige a la porción extracelular de este receptor, inhibiéndolo e interrumpiendo su función.

En los últimos 10 años, el trastuzumab se ha convertido en parte esencial del tratamiento para este subgrupo de pacientes, afectando con fuerza la evolución de la enfermedad, tanto en el terreno metastásico como en el adyuvante. Un meta-análisis de cinco ensayos clínicos sorteados que incluyó 13,497 mujeres con cáncer de mama Her2 positivo recibieron quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab, reportó mejorías a favor del brazo experimental en la supervivencia libre de recurrencia ($RR= 0.62, CI 0.56-0.68, p< 0.0001$), en la supervivencia global ($RR= 0.66, CI 0.57-0.77, p< 0.0001$) pero un aumento en el riesgo de insuficiencia cardiaca ($RR= 7.6, CI 4.07-14.1, p< 0.0001$), siendo este evento adverso una toxicidad que no se puede descuidar.³³

Buzdar y cols., probaron el fármaco en el espectro neoadyuvante, teniendo como punto de desenlace primario la tasa de RPC. Se sortearon pacientes a recibir cuatro ciclos de pacitaxel seguidos de cuatro ci-

clos de FEC con o sin trastuzumab, encontrando una tasa de RPC del 65.2 versus 26.2%, $p= 0.016$, con una supervivencia libre de recurrencia a los tres años del 100 versus 85.3%. El estudio fue detenido de modo prematuro por el comité de monitoreo de datos al evidenciar el beneficio consistente entre los primeros 42 pacientes reclutados (de 164 que se habían planeado). La tasa de cardiotoxicidad fue del 30 versus 26%, en contra del brazo con trastuzumab (cuadro 1).³⁴

El estudio NOAH reclutó 228 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (T3-4 N1-3) que sobreexpresaron Her2 y los sorteó para recibir quimioterapia de inducción en base a tres ciclos de doxorrubicina/paclitaxel seguido de cuatro ciclos de paclitaxel y tres ciclos de CMF con o sin trastuzumab. Más tarde, se le agregó un tercer brazo con pacientes con Her2 negativo para recibir el mismo esquema de quimioterapia. La tasa de RPC fue del 38 versus 19 versus 16% ($p= 0.002$), resultado similar al subgrupo de pacientes con cáncer de mama inflamatorio. La supervivencia libre de recurrencia a tres años fue del 71 versus 56% ($HR= 0.59, p= 0.01$) a favor del grupo con trastuzumab. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global ($HR= 0.62, p= 0.1$). La tasa de cardiotoxicidad grado 1 fue del 26.6 versus 15.9% en contra del grupo con trastuzumab. La cardiotoxicidad grados 2 y 3 fue infrecuente: 1.7 versus 0.9%.³⁵

El estudio alemán fase III, GeparQuattro, reclutó 1,509 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que sobreexpresan Her2 para sortearlos a recibir cuatro ciclos de EC seguido de cuatro ciclos de docetaxel +/- capecitabine y +/- trastuzumab. La RPC fue del 31.7 versus 15.7% ($p< 0.001$) a favor del brazo con el anticuerpo. Sólo tres pacientes presentaron fracciones de eyección ventricular menores de 45%.³⁶ El adicionar el capecitabine al docetaxel no resultó en un aumento en la tasa de respuestas patológicas y sí en una mayor toxicidad (cuadro 1).³⁷

El análisis en conjunto de los estudios de Buzdar y Gianni arroja un aumento en la probabilidad de RPC ($RR= 2.07, CI 1.41-3.03, p= 0.0002$) y de supervivencia libre de recurrencia ($RR= 0.67, CI 0.48-0.94, p= 0.02$) a favor de los pacientes que recibieron trastuzumab. La supervivencia global ($RR= 0.67, CI 0.39-1.15, p=0.15$) y la cardiotoxicidad ($RR= 1.09, CI 0.6-1.98, p=0.77$) no tuvieron diferencias significativas.³⁸

Lapatinib

El lapatinib es un inhibidor de tirosincinasa (TKI), una molécula pequeña, dirigida contra la porción intracelular de los receptores tipos 1 y 2 del factor de crecimiento epidermoide (EGFR y Her2). Ya se ha establecido y aprobado su función (mejorando la supervivencia libre de progresión) en el cáncer de mama metastático refractario a trastuzumab, junto con quimioterapia y hormonoterapia. Los estudios de adyuvancia y neoadyuvancia apenas se están documentando.

Los primeros resultados del estudio NeoALTTO recién se informaron. Se sortearon 455 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo para recibir lapatinib, trastuzumab o la combinación de ambos por seis semanas, seguido de lapatinib/paclitaxel, trastuzumab/paclitaxel o lapatinib/trastuzumab/paclitaxel por 12 semanas seguido de cirugía seguido de tres ciclos de FEC seguido de la terapia blanco correspondiente por un año más. La RPC fue de manera significativamente mayor para el brazo de la combinación: 24.7 versus 29.5 versus 51.3%, respectivamente ($p < 0.01$). No se evidenciaron toxicidades cardíacas grado 3-5.³⁹

Pertuzumab

El pertuzumab es otro anticuerpo monoclonal dirigido contra la porción extracelular del Her2, pero a un epítope diferente que el trastuzumab. En un reporte preliminar del estudio NeoSphere, sorteando 417 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo etapas clínicas II y III para recibir cuatro ciclos de docetaxel/trastuzumab, docetaxel/trastuzumab/pertuzumab, trastuzumab/pertuzumab o docetaxel/pertuzumab seguidos de cirugías y tres ciclos de FEC adyuvante junto con la terapia blanco correspondiente por un año.

La tasa de RPC fue de forma significativa mayor para el grupo del triplete: 21.5 versus 39.3 versus 11.2 versus 17.7%, respectivamente ($p = 0.014$). Un paciente del grupo trastuzumab/pertuzumab presentó insuficiencia cardiaca congestiva y cinco más pacientes presentaron disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda asintomática y tuvieron recuperación completa.⁴⁰

Esto abre la oportunidad para un subgrupo de enfermos que no requieren de quimioterapia para alcanzar una respuesta patológica completa (brazo de los dos anticuerpos solamente).

OTRAS TERAPIAS

Bevacizumab

Se han realizado algunos estudios piloto con bevacizumab en cáncer de mama localmente avanzado. Wedan y cols., incluyeron 21 sujetos con cáncer de mama localmente avanzado (incluyendo carcinoma inflamatorio). Se administró bevacizumab (15 mg/kg) – doxorubicina (50 mg/m²) – docetaxel (75 mg/m²) por seis ciclos. Después de la terapia locorregional los pacientes recibieron ocho ciclos más de bevacizumab.

Las respuestas globales fueron del 67%, un enfermo tuvo RPC. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 25.3 meses.⁴¹ Balduzzi y cols., incluyeron 30 pacientes con cáncer de mama localmente avanzados. Se manejaron con epirrubicina (25 mg/m² días 1 y 2) – cisplatino (60 mg/m² día 1) - 5FU (200 mg/m² días 1-21) por tres ciclos, seguidos de paclitaxel (90 mg/m² días 1, 8, 15 cada 28 días) más bevacizumab (10 mg/kg cada 14 días) por 3 tres ciclos.

Las respuestas objetivas fueron del 87%, diez pacientes (33%) presentaron respuesta patológica completa.⁴² Greil y cols., incluyeron 18 individuos con cáncer de mama localmente avanzado con Her2 negativo. Se trajeron con bevacizumab (15 mg/kg día 1) – capecitabine (950 mg/m² dos veces al día por 14 días) – docetaxel (75 mg/m² día 1) por seis ciclos.

Las respuestas globales obtenidas fueron del 72%. Se obtuvieron cuatro pacientes (22%) con RPC. Se logró realizar cirugía conservadora de mama en 15 enfermos (83%).⁴³ Hoy día el bevacizumab se encuentra en estudios fase III para evaluar el beneficio en el manejo neoadyuvante en cáncer de mama operable.

Everolimus

No existen reportes preliminares sobre la eficacia de everolimus. El único reporte es de GeparQuinto, pero sólo fue de seguridad, no de eficacia.

CONCLUSIONES

La quimioterapia neoadyuvante es una de las estrategias de tratamiento para el cáncer de mama operable de manera potencial y el cáncer de mama localmente avanzado y/o inflamatorio, con la evidencia disponible en los estudios antes mencionados cualquier paciente con cáncer de mama de reciente diagnóstico que sea candidata a recibir tratamiento sistémico podría recibir el tratamiento neoadyuvante sin ningún compromiso a largo plazo. Si se cuenta con una tumoración pequeña y no se palpan adenopatías axilares o si con la quimioterapia neoadyuvante es improbable que cambie el tratamiento local definitivo entonces lo más oportuno sería ofrecer manejo quirúrgico. En caso de recibir quimioterapia neoadyuvante deberán utilizarse esquemas probados en estudios clínicos y que de modo ideal hubieran sido validados en regímenes adyuvantes.²⁷

Los principales estudios comparativos con quimioterapia neoadyuvante fase III se han realizado en cáncer de mama operable por lo que uno de los estándares de tratamiento sería utilizar antraciclinas y taxanos ya sea en forma concomitante o secuencial para lograr obtener un incremento en la RPC, en caso de preferir el manejo concomitante seis ciclos de tratamiento en pacientes que responden después de dos ciclos iniciales se considera suficiente, ya que seis ciclos más no han demostrado un incremento significativo en RPC y si han demostrado mayor toxicidad como lo muestra el estudio GeparTrio.¹⁶ En caso de preferir antraciclinas y taxanos en forma secuencial puede utilizarse esquemas como el propuesto por el NSABP B 27 ya que demostraron un incremento en la RPC con un total de ocho ciclos, cuatro de antraciclinas y cuatro de taxanos.²⁰ Además, puede utilizarse esquemas como los propuestos por el MD Anderson en donde iniciar con taxanos como el paclitaxel semanal ha demostrado un incremento en la RPC; sin embargo no existen estudios prospectivos que comparen hasta el momento antraciclinas seguidas de taxanos *versus* taxanos seguidos de antraciclinas por lo que cualquier régimen puede considerarse estándar.^{19, 23}

La RPC sigue siendo el mejor factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante como ha quedado demostrado en el seguimiento de dos de los principales estudios como lo son el NSABP B 18 y 27.^{13,14, 20}

Sin embargo, no existe una definición uniforme de lo que se considera RPC ya que en algunos estudios se ha utilizado sólo la desaparición de la lesión tumoral de la mama y en otros se ha utilizado la desaparición tumoral de la mama y axila, así también se desconoce cual es la mejor forma de reportar la lesión residual aunque en apariencia la utilizada por Miller – Payne podría ser de utilidad.²⁷

Hasta el momento existen pocos estudios comparativos en cáncer de mama localmente avanzado y/o inflamatorio por lo que se traspala la información de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama operable con antraciclinas y taxanos; sin embargo, no podemos concluir que en realidad se cuente con una información adecuada, por lo que no existiría un tratamiento denominado estándar en estos pacientes y nos abre una ventana para investigación ya que hasta 50% de los pacientes manejados en la población se encuentran en estadios III y IV.^{4, 25, 26}

El objetivo en estas etapas es iniciar tratamiento temprano para las micrometástasis a distancia que existen en el momento del diagnóstico, disminuir el tamaño tumoral es lo que nos puede permitir llevar a cirugía inclusive conservadora, excepto en carcinoma inflamatorio de la mama y valorar la respuesta *in vivo* a la quimioterapia; sin embargo, se desconoce el beneficio del tratamiento en supervivencia como ha quedado demostrado en pacientes con cáncer de mama operable.⁹ Hasta el momento sólo los enfermos que tengan el Her2 positivo (3+ ó FISH positivo) pueden ser considerados para recibir quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab. Las otras terapias blanco o dirigidas como lapatinib, bevacizumab, everolimus, pertuzumab, etcétera, no se consideran parte del tratamiento neoadyuvante fuera de un estudio clínico; por lo que habrá que esperar el seguimiento de los principales estudios en pacientes con Her2 positivo (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib) o en Her2 negativo (bevacizumab, everolimus).

El manejo definitivo de un cáncer de mama debe ser multidisciplinario e individualizar cada caso para poder así ofrecer el mejor tratamiento a los pacientes y se deberá poner mayor énfasis en aquellos con cáncer de mama localmente avanzado ya que al no existir una evidencia acerca del mejor tratamiento en éstos será importante determinar el esquema de quimioterapia y los pasos a seguir en su manejo debido a que este tipo de neoplasias tienen una conducta más agresiva que el cáncer de mama operable.

REFERENCIAS

- 1.- JULIO FRENK. EDITORIAL. SENSIBILIZACIÓN, DETECCIÓN TEMPRANA Y COMBATE A LOS PREJUICIOS. CLAVES EN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA. SALUD PÚBLICA DE MÉXICO 2009;51; 51(2):SUPLEMENTO: SUPLEMENTO S135-S137.
- 2.- LOZANO R., KNAUL F.M., GÓMEZ DANTÉS H., ET AL. TENDENCIAS EN LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO, 1979–2006. OBSERVATORIO DE LA SALUD. DOCUMENTO DE TRABAJO. COMPETITIVIDAD Y SALUD, FUNDACIÓN MEXICANA PARA LA SALUD; 2008.
- 3.- FELICIA MARIE KNAUL, GUSTAVO NIGENDA, RAFAEL LOZANO, HECTOR ARREOLA-ORNELAS, ANA LANGER, JULIO FRENK. BREAST CANCER IN MEXICO: A PRESSING PRIORITY. REPRODUCTIVE HEALTH MATTERS 2008;16; 16(32):113–123.
- 4.- JACOBO ALEJANDRO GÓMEZ-RICO, MARINA ALTAGRACIA-MARTÍNEZ, JAIME KRAZOV-JINICH, ROSARIO CÁRDENAS-ELIZALDE, CON SUELO RUBIO-POO. THE COSTS OF BREAST CANCER IN A MEXICAN PUBLIC HEALTH INSTITUTION. RISK MANAGEMENT AND HEALTH-CARE POLICY 2008;1 15–21.
- 5.- J. MATHEW. K.S. ASGEIRSSON A, K.L. CHEUNG A, S. CHAN B, A. DAHDA B, J.F.R. ROBERTSON. NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER: A REVIEW OF THE LITERATURE AND FUTURE DIRECTIONS. EUR J SURG ONCOL 2009;35:113; 35:113-122.
- 6.- SHARON H. GIORDANO. UPDATE ON LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER. ONCOLOGY 2003;8:521; 8:521-530.
- 7.- MANFRED KAUFMANN, GUNTER VON MINCKWITZ, ROY SMITH, VICENTE VALERO, ET AL. INTERNATIONAL EXPERT PANEL ON THE USE OF PRIMARY (PREOPERATIVE) SYSTEMIC TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER: REVIEW AND RECOMMENDATIONS. J CLIN ONCOL 2003;21:2600; 21:2600-2608.
- 8.- MANFRED KAUFMANN, GABRIEL N. HORTOBAGYI, ARON GOLDHIRSH, SUZY SCHOLL, ET AL. RECOMMENDATIONS FROM AN INTERNATIONAL EXPERT PANEL ON THE USE OF NEOADJUVANT (PRIMARY) SYSTEMIC TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER: AN UPDATE. J CLIN ONCOL 2006;24:1940; 24:1940-1949.
- 9.- STEPHEN CHIA, SANDRA M. SWAIN, DAVID R. BYRD, AND DAVID A. MANKOFF. LOCALLY ADVANCED AND INFLAMMATORY BREAST CANCER. J CLIN ONCOL 2008;26:786; 26:786-790.
- 10.- DAVIDE MAURI, NICHOLAS PAVLIDIS, JOHN P. A. IOANNIDIS. NEOADJUVANT VERSUS ADJUVANT SYSTEMIC TREATMENT IN BREAST CANCER: A META-ANALYSIS. J NATL CANCER INST 2005;97:188; 97:188–94)
- 11.- SHEN J., VALERO V., BUCHHOLZ T.A., ET AL. EFFECTIVE LOCAL CONTROL AND LONG-TERM SURVIVAL IN PATIENTS WITH T4 LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER TREATED WITH BREAST CONSERVATION THERAPY. ANN SURG ONCOL 2004;11:854; 11:854-860.
- 12.- JOS A. VAN DER HAGE, CORNELIS J.H. VAN DE VELDE, JEAN-PIERRE JULIEN, MICHELLE TUBIANA-HULIN, CECILE VANDERVELDEN, LUC DUCHATEAU. PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN PRIMARY OPERABLE BREAST CANCER: RESULTS FROM THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER TRIAL 10902. J CLIN ONCOL 2001;19:4224; 19:4224-4237.
- 13.- FISHER B., BRYANT J., WOLMARK N., MAMOUNAS E., ET AL. EFFECT OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY ON THE OUTCOME OF WOMEN WITH OPERABLE BREAST CANCER. J CLIN ONCOL 1998;16:2672; 16:2672-2685.
- 14.- PRIYA RASTOGI, STEWART J. ANDERSON, HARRY D. BEAR, CHARLES E. GEYER, ET AL. PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY: UPDATES OF NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT PROTOCOLS B-18 AND B-27. J CLIN ONCOL 2008;26:778; 26:778-785.
- 15.- GÜNTHER G. STEGER, ARIK GALID, MICHAEL GNANT, BRIGITTE MLINERITSCH, 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; 25:2012-2018.
- 16.- MINCKWITZ G., KÜMMEL S., VOGEL P., HANUSCH C., ET AL. INTENSIFIED NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN EARLY-RESPONDING BREAST CANCER: PHASE III RANDOMIZED GEPA TRIO STUDY. J NATL CANCER INST 2008;100; 100: 552 – 562.
- 17.- MINCKWITZ G., KÜMMEL S., VOGEL P., HANUSCH C., ET AL. NEoadjuvant VINORELBINE – CAPECITABINE VERSUS DOCEPATEXEL – DOXORUBICIN – CYCLOPHOSPHAMIDE IN EARLY NONRESPONSIVE BREAST CANCER: PHASE III RANDOMIZED GEPA TRIO TRIAL. J NATL CANCER INST 2008;100:542; 100:542-551.
- 18.- MARJORIE C. GREEN, AMAN U. BUZDAR, TERRY SMITH, NUHAD K. IBRAHIM, ET AL. WEEKLY PACLTAXEL IMPROVES PATHOLOGIC COMPLETE REMISSION IN OPERABLE BREAST CANCER WHEN COMPARED WITH PACLTAXEL ONCE EVERY 3 WEEKS. J CLIN ONCOL 2005;23:5983; 23:5983-5992
- 19.- C. MAZOUNI, S.-W. KAU, D. FRYE, F. ANDRE, ET AL. INCLUSION OF TAXANES, PARTICULARLY WEEKLY PACLTAXEL IN PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IMPROVES PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE RATE IN ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCERS. ANNALS OF ONCOLOGY 2007;18:874; 18:874-880.
- 20.- BEAR H., ANDERSON S., BROWN A., SMITH R., ET AL. THE EFFECT ON TUMOR RESPONSE OF ADDING SEQUENTIAL PREOPERATIVE DOCETAXEL TO PREOPERATIVE DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE: PRELIMINARY RESULTS FROM THE NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT PROTOCOL B-27. J CLIN ONCOL 2003; 21:4165-4174.
- 21.- PRIYA RASTOGI, STEWART J. ANDERSON, HARRY D. BEAR, CHARLES E. GEYER, ET AL. PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY: UPDATES OF NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT PROTOCOLS B-18 AND B-27. J CLIN ONCOL 2008;26:778; 26:778-785.
- 22.- SMITH I.C., HEYS S.D., HUTCHEO A.W., ET AL. NEoadjuvant CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER: SIGNIFICANTLY ENHANCED RESPONSE WITH DOCETAXEL. J CLIN ONCOL 2002;20:1456; 20:1456-1466.
- 23.- ALVAREZ R.H., BIANCHINI G., HSU L., ET AL. CLINICAL OUTCOME OF TWO SEQUENCES OF ADMINISTERING PACLTAXEL (P) AND ANTHRACYCLINES (A) AS PRIMARY SYSTEMIC THERAPY (PST) AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY (ACT) IN BREAST CANCER (BC) PATIENTS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS FROM THE M.D. ANDERSON CANCER CENTER (MDACC). SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2010. Abst. P5-10-02.

- 24.- MINCKWITZ G., COSTA S., RAAB G., BLOHMER J., ET AL. DOSE-DENSE DOXORUBICIN, DOCETAXEL, AND GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR SUPPORT WITH OR WITHOUT TAMOXIFEN AS PREOPERATIVE THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE CARCINOMA OF THE BREAST: A RANDOMIZED, CONTROLLED, OPEN PHASE IIb STUDY. *J Clin Oncol* 2001;19:3506; 19:3506-3515.
- 25.- P. THERASSE, L. MAURIAC, M. WELNICKA-JASKIEWICZ, P. BRUNING, ET AL. FINAL RESULTS OF A RANDOMIZED PHASE III TRIAL COMPARING CYCLOPHOSPHAMIDE, EPIRUBICIN, AND FLUOROURACIL WITH A DOSE-INTENSIFIED EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE + FILGRASTIM AS NEOADJUVANT TREATMENT IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER: AN EORTC-NCIC-SAKK MULTICENTER STUDY. *J Clin Oncol* 2003; 21:843-850.
- 26.- GEORGINA K. ELLIS, WILLIAM E. BARLOW, JULIE R. GRALOW, GABRIEL N. HORTOBAGYI, ET AL. PHASE III COMPARISON OF STANDARD DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS WEEKLY DOXORUBICIN AND DAILY ORAL CYCLOPHOSPHAMIDE PLUS GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR AS NEOADJUVANT THERAPY FOR INFLAMMATORY AND LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER: SWOG 0012. *J Clin Oncol* 2011;28:1; 28:1-8.
- 27.- JULIE R. GRALOW, HAROLD J. BURSTEIN, WILLIAM WOOD, GABRIEL N. HORTOBAGYI, ET AL. PREOPERATIVE THERAPY IN INVASIVE BREAST CANCER: PATHOLOGIC ASSESSMENT AND SYSTEMIC THERAPY ISSUES IN OPERABLE DISEASE. *J Clin Oncol* 2008;26:814; 26:814-819.
- 28.- KEITH N. OGSTON, IAIN D. MILLER, SIMON PAYNE, ANDREW W. HUTCHEON, ET AL. A NEW HISTOLOGICAL GRADING SYSTEM TO ASSESS RESPONSE OF BREAST CANCERS TO PRIMARY CHEMOTHERAPY: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE AND SURVIVAL. *The Breast* 2003;12:320; 12:320-327.
- 29.- FANG FAN. EVALUATION AND REPORTING OF BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT CHE-
- MOTHERAPY. *THE OPEN PATHOLOGY JOURNAL* 2009;3:58; 3:58-63.
- 30.- DE LAURENTIIS M., CANCELLA G., D'AGOSTINO D., ET AL. TAXANE-BASED COMBINATIONS AS ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF EARLY BREAST CANCER: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS. *J Clin Oncol* 2008;26:44; 26:44-53.
- 31.- BRIA E., NISTICO C., CUPPONE F., ET AL. BENEFIT OF TAXANES AS ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR EARLY BREAST CANCER : POOLED ANALYSIS OF 15,500 PATIENTS. *Cancer* 2006;106:2337; 106:2337-2344.
- 32.- SPARANO J.A., WANG M., MARTINO S., ET AL. WEEKLY PACLITAXEL IN THE ADJUVANT TREATMENT OF BREAST CANCER. *N Engl J Med* 2008;358:1663; 358:1663-1671.
- 33.- DAHABREH I.J., LINARDOU H., SIANNIS F., FOUNTZILAS G., MURRIA S. TRASTUZUMAB IN THE ADJUVANT TREATMENT OF EARLY-STAGE BREAST CANCER: A SYSTEMIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *Oncologist* 2008;13:620; 13:620-630.
- 34.- BUZDAR A.U., IBRAHIM N.K., FRANCIS D., ET AL. SIGNIFICANTLY HIGHER PATHOLOGIC COMPLETE REMISSION RATE AFTER NEOADJUVANT THERAPY WITH TRASTUZUMAB, PACLITAXEL AND EPIRUBICIN CHEMOTHERAPY: RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL IN HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-POSITIVE OPERABLE BREAST CANCER. *J Clin Oncol* 2005;23:3676; 23:3676-3685.
- 35.- GIANNI L., EIERMANN W., SEMIGLAZOV V., ET AL. NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH TRASTUZUMAB FOLLOWED BY ADJUVANT TRASTUZUMAB VERSUS NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ALONE IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER (THE NOAH TRIAL): A RANDOMISED CONTROLLED SUPERIORITY TRIAL WITH A PARALLEL HER2-NEGATIVE COHORT. *Lancet* 2010;375:377; 375:377-384.
- 36.- UNTCH M., REZAI M., LOIBL S., ET AL. NEOADJUVANT TREATMENT WITH TRASTUZUMAB IN HER2-POSITIVE BREAST CANCER: RESULTS FROM THE GEPARQUATTRO STUDY. *J Clin Oncol* 2009;35:1048; 35:1048-54.
- 37.- VON MINCKWITZ G., REZAI M., LOIBL S., ET AL. CAPECITABINE IN ADDITION TO ANTHRACYCLINE- AND TAXANE-BASED NEOADJUVANT TREATMENT IN PATIENTS WITH PRIMARY BREAST CANCER: PHASE III GEPAQUATTRO STUDY. *J Clin Oncol* 2010;28:2015; 28:2015-2023.
- 38.- PETRELLI F., BORGONOVO K., CABIDDU M., GHILARDI M., BARNI S. NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND CONCOMITANT TRASTUZUMAB IN BREAST CANCER: A POOLED ANALYSIS OF TWO RANDOMIZED TRIALS. *Anti-Cancer Drugs* 2011;22:128; 22:128-135.
- 39.- BASELGA J., BRADBURY I., EIDTMANN H., ET AL, ON THE BEHALF OF THE NeoALTTO STUDY TEAM. SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2010. ABSTR. S3-3.
- 40.- GIANNI L., PIENKOWSKI T., IM Y.-H., ET AL. NEOADJUVANT PERTUZUMAB (P) AND TRASTUZUMAB (H): ANTITUMOR AND SAFETY ANALYSIS OF A RANDOMIZED PHASE III STUDY ('NEOSPHERE'). SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2010. ABSTR. S3-2.
- 41.- SUPARNA BONTHALA WEDAM, JENNIFER A. LOW, SHERRY X. YANG, CATHERINE K. CHOW, ET AL. ANTIANGIOGENIC AND ANTITUMOR EFFECTS OF BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY AND LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER. *J Clin Oncol* 2006;24:769; 24:769-777.
- 42.- ALESSANDRA BALDUZZI, EMILIA MONTAGNA, VINCENZO BAGNARDI, ROSALBA TORRISI, ET AL. INFUSIONAL FLUOROURACIL, EPIRUBICIN, AND CISPLATIN FOLLOWED BY WEEKLY PACLITAXEL PLUS BEVACIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER WITH UNFAVORABLE PROGNOSTIC FEATURES. *Anti-Cancer Drugs* 2009, 20:197-203.
- 43.- R. GREIL, M. MOIK, R. REITSAMER, S. RESSLER, ET AL. NEOADJUVANT BEVACIZUMAB, DOCETAXEL AND CAPECITABINE COMBINATION THERAPY FOR HER2/NEU-NEGATIVE INVASIVE BREAST CANCER: EFFICACY AND SAFETY IN A PHASE II PILOT STUDY. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1048; 35:1048-54.