

# Análisis de la efectividad de epirrubicina neoadyuvante de alta dosis al usar 4 vs. 6 ciclos en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

Nicolás Ramírez-Torres,\* Ancizar Pérez-Puentes,\*\* Horacio Astudillo-de la Vega\*\*\*

## RESUMEN

**Propósito:** Agentes citostáticos como las antraciclinas han demostrado ser eficaces en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). La epirrubicina puede utilizarse en dosis altas sin incrementar la toxicidad severa. Nuestro objetivo fue evaluar la dosis alta de epirrubicina al usar 4 vs. 6 ciclos. **Pacientes y métodos:** Pacientes diagnosticadas con CMLA se incluyeron en nuestro hospital. Una cohorte ( $n = 48$ ) recibió 5-fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, epirrubicina 100 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> (FE<sub>100</sub>C) por cuatro ciclos (4FE<sub>100</sub>C). Otra cohorte ( $n = 48$ ) recibió seis ciclos del mismo esquema (6FE<sub>100</sub>C). A todas las pacientes se les realizó cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante. **Resultados:** Se obtuvo una tasa significativa de respuesta objetiva (RO) de 87.5% para 6FE<sub>100</sub>C frente al 62.5% para 4FE<sub>100</sub>C ( $p < 0.004$ ). Al aumentar el número de ciclos administrados (6FE<sub>100</sub>C) hubo una mejora no significativa en las tasas de respuesta patológica completa (RPC) (20.8%;  $p = 0.273$ ) y de ganglios negativos postquimioterapia (37.5%;  $p = 0.960$ ). La toxicidad predominante para 6FE<sub>100</sub>C fue vómito (52.4%;  $p = 0.001$ ) y náusea (91.6%;  $p = .563$ ), ambos con grado 1-2. La *odds ratio* indicó que el uso de 6FE<sub>100</sub>C comparado con 4FE<sub>100</sub>C incrementó 1.6 veces la posibilidad de RPC y la dosis intensiva de epirrubicina fue el factor controlable más importante para determinar la RPC sin incrementar la toxicidad severa. **Conclusión:** El beneficio de la respuesta clínica y patológica fue mejor para el tratamiento prolongado de seis ciclos al usar una dosis alta de epirrubicina.

**Palabras clave:** Efectividad, quimioterapia neoadyuvante, cáncer de mama avanzado.

## ABSTRACT

**Purpose:** Cytostatic agents such as antracyclines have showed to be effective in locally advanced breast cancer (LABC). Epirubicin can be used in high dose without increasing severe toxicity. Our aim was to assess high dose epirubicin using 4 vs. 6 cycles. **Patients and methods:** Patients diagnosed with LABC in our hospital were included. One cohort ( $n = 48$ ) of patients received 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> (FE<sub>100</sub>C) every 21 days by 4 cycles (4FE<sub>100</sub>C). Other cohort ( $n = 48$ ) received 6 cycles (6FE<sub>100</sub>C) of the same scheme. All patients were followed by surgery, radiotherapy and chemotherapy adjuvant. **Results:** Objective response rate (ORR) was 62.5% for 4FE<sub>100</sub>C cohort and 85.7% for 6FE<sub>100</sub>C cohort ( $p < 0.004$ ). There was a no significative increase in the rates of pCR (20.8%;  $p = 0.273$ ) and negative lymph nodes after chemotherapy (37.5%;  $p = 0.960$ ) when number of cycles received was increased. The principal toxicity by 6FE<sub>100</sub>C was vomiting (52.4%,  $p = 0.001$ ) and nausea (91.6%;  $p = .563$ ), both toxicities were grade 1-2. Odds ratio indicated that the use of 6FE<sub>100</sub>C compared with 4FE<sub>100</sub>C increased 1.6 folds the pCR in patients with LABC and intensive dose is the most important controllable factor to determine the pCR without increasing severe toxicity. **Conclusion:** The benefit of clinical and pathological response was better with a longer treatment of 6 cycles using high dose epirubicin.

**Key words:** Effectiveness, neoadjuvant chemotherapy, advanced breast cancer.

\* Servicio de Oncología Ginecológica, Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México, D.F.

\*\* Servicio de Oncología Médica, Unidad Médica de Atención Ambulatoria 231, IMSS. Metepec, Estado de México.

\*\*\* Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Centro Médico Nacional «Siglo XXI», IMSS. México, D.F.

## INTRODUCCIÓN

Desde la década de los setenta del siglo pasado,<sup>1,2</sup> las antraciclina (doxorubicina y epirubicina) han sido empleadas en el tratamiento del cáncer de mama por ser altamente activas en combinación con otros agentes citostáticos (5-fluorouracilo y ciclofosfámid) y han dado origen a esquemas como AC, FAC, FEC.<sup>3-5</sup> Estos esquemas han demostrado su eficacia como primera línea en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) y de los tumores grandes operables.<sup>6-9</sup>

A la quimioterapia neoadyuvante (QN)<sup>10,11</sup> también se le conoce como quimioterapia de inducción<sup>10,12</sup> primaria<sup>3,9</sup> o preoperatoria.<sup>6</sup> Las respuestas clínicas y patológicas de la QN son muy variables dependiendo del esquema de elección del centro oncológico. Sin embargo, tiene varias ventajas: permite erradicar las micrometástasis a distancia, ha demostrado mayor eficacia con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años y 10 años de 35 a 70% y de 25 a 40%, respectivamente,<sup>8,9</sup> además permite la reducción del tumor, esto favorece la cirugía y en algunos casos se puede llevar a cabo una cirugía conservadora.<sup>13,14</sup>

La epirubicina es un análogo de la doxorubicina y es bien tolerada con menor toxicidad cardiovascular con relación a la doxorubicina.<sup>15,16</sup> The French Epirubicin Study Group ha realizado varios ensayos fase III en cáncer de mama avanzado y metastásico. En el primer estudio,<sup>17</sup> la tasa de respuesta completa fue superior para FEC 75 mg/m<sup>2</sup> con relación a FEC 50 mg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.006$ ). En el segundo ensayo,<sup>18</sup> FEC 100 mg/m<sup>2</sup> fue superior a FEC 50 mg/m<sup>2</sup> y en el tercer ensayo,<sup>19</sup> la tasa de respuesta con FEC 100 mg/m<sup>2</sup> fue superior a FEC 75 mg/m<sup>2</sup>.

Mediante los estudios antes mencionados se logró evaluar la relación dosis-respuesta de la epirubicina a través del estudio de la dosis acumulativa, intensidad de la dosis, duración del tratamiento o presencia de otros cambios en los esquemas de tratamiento, por lo que la dosis del fármaco puede incrementarse.<sup>17-20</sup> A pesar de tener un impacto limitado en la supervivencia en pacientes con cáncer de mama avanzado, existe un ligero incremento de ocho meses promedio en la supervivencia.<sup>17,18</sup> Estas observaciones pueden justificar la aplicación de dosis intensiva de epirubicina durante los primeros meses del tratamiento quimioterapéutico.

La epirubicina es el fármaco de elección en nuestro hospital con dosis que ha variado su uso de 50 a 90 mg/m<sup>2</sup>. Este estudio tuvo como finalidad evaluar la efectividad de la QN a base de epirubicina con un incremento de la dosis a 100 mg/m<sup>2</sup> y con un número diferente de ciclos aplicados de 4 vs. 6.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Población de estudio

Estudio retrospectivo no aleatorio de dos cohortes. La primera cohorte ( $n = 48$ ) recibió cuatro ciclos (4 FE<sub>100</sub>C) que inició de 2003 a 2004. A partir de 2005 en adelante, la segunda cohorte ( $n = 48$ ) recibió seis ciclos (6 FE<sub>100</sub>C) conforme a la práctica común del tiempo. Ambos tratamientos fueron seguidos de cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante.

Las pacientes fueron evaluadas en los servicios de Oncología Ginecológica y Oncología Médica en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) durante el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2006.

Criterios de inclusión. Las pacientes con diagnóstico clínico con cáncer de mama en etapa IIIA, IIIB y IIIC fueron elegidas de acuerdo con las guías del AJCC (2002).<sup>21</sup> Las pacientes debían presentar un Karnofsky mayor de 70<sup>22</sup> con funciones biológicas adecuadas. Se realizó una biopsia incisional o con aguja tipo tru-cut para obtener el diagnóstico histológico.

A cada paciente se le realizó historia clínica, exploración física completa, estudios de laboratorio (biometría hemática completa y pruebas de funcionamiento renal y hepático). Además se les realizó una radiografía de tórax, serie ósea radiográfica y un ultrasonido hepático. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica (IHQ) para los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RPG) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2/neu). Las pacientes con cáncer de mama tipo inflamatorio, con historia previa de cáncer de mama y de cualquier otra enfermedad maligna no se incluyeron.

### Esquema de tratamiento

La quimioterapia fue administrada de la siguiente manera: 5-fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina

100 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> (FE<sub>100</sub>C) por vía intravenosa (IV), de tres a cuatro semanas para ambas cohortes: 4FE<sub>100</sub>C y 6FE<sub>100</sub>C.

### Toxicidad

La toxicidad fue evaluada por clínica y por laboratorio en cada ciclo y expresada en grados de acuerdo con los criterios de la OMS. El tratamiento de rescate se estableció para cada evento adverso severo (grado 3-4) no hematológico, leucopenia-plaquetopenia severa y anemia moderada (grado 2), una vez superada la toxicidad se aplicó el siguiente ciclo de quimioterapia. Antes de cada ciclo y al final de la QN se realizaron evaluaciones de la hemoglobina, cuenta leucocitaria periférica y plaquetas, así como del examen físico.

### Definición de los criterios de respuesta

La respuesta clínica posterior a la QN se clasificó de acuerdo a la OMS<sup>23</sup> de la siguiente manera: respuesta clínica completa (RC) como la ausencia de actividad tumoral en la mama y en los ganglios axilares evaluados por medio radiográfico y por palpación. La respuesta clínica parcial (RP) se definió como una reducción de 50% o más en el producto de los dos diámetros perpendiculares más grandes del tumor primario. La definición de enfermedad estable (EE) como la reducción del tumor menor a 50%. La enfermedad progresiva (EP) se definió como un incremento mayor a 25% en el tamaño del tumor mamario o presencia de nuevas lesiones detectadas después de dos ciclos de tratamiento. La RO (RC + RP) se definió como la suma de la respuesta completa (RC) y la respuesta parcial (RP) y fue evaluada al término de la QN previo a la cirugía.

La respuesta patológica a la QN se clasificó conforme a los criterios de Chevallier.<sup>24</sup> Clase 1, se definió como la ausencia de actividad tumoral tanto en la mama como en los ganglios axilares (RPc). Clase 2, el hallazgo histológico de sólo carcinoma *in situ* fue incluido en la categoría RPc. La respuesta del tumor de la paciente debió haber recibido al menos dos ciclos de tratamiento preoperatorio para ser considerada evaluable.

### Tratamiento locorregional

La cirugía realizada fue una mastectomía radical modificada (MRM) que incluyó el vaciamiento axilar,

no se realizó ningún tratamiento quirúrgico conservador como norma del servicio. La radioterapia se indicó en las pacientes con cuatro o más ganglios positivos o con tumor mayor de 5 cm, se aplicó una dosis de 50 Gy en 25 fracciones con un incremento para un total de 65 Gy en la pared torácica y zonas linfoportadoras.

### Método estadístico

El criterio primario de valoración fue la tasa de RPc. Los criterios secundarios de valoración fueron las tasas de RO y de incidencia de la toxicidad.

Los datos se expresaron como frecuencias y porcentajes en las variables categóricas. El registro de la respuesta clínica y patológica fue analizado en porcentajes y los efectos adversos por grado de toxicidad en cada ciclo.

Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher según la tendencia para comparar las variables categóricas basales y evaluar las diferencias en los resultados de las respuestas clínicas, patológicas y grados de toxicidad de ambos tratamientos. Un poder estadístico de 80% y un nivel de significancia de 5% fueron considerados para ser estadísticamente significativos con una prueba de dos colas. La información de los datos y el análisis estadístico se realizó en el programa de Excel.

## RESULTADOS

Se evaluó un total de 96 pacientes con CMLA, la distribución de las características clínicas y patológicas fueron semejantes en las dos cohortes que se muestran en el *cuadro I*.

Para el grupo entero, la mediana de edad fue de 50 años (intervalo: 25-75), de acuerdo con la clasificación TNM del AJCC de 2002, la distribución de las pacientes fue 61 con EIIIA, 32 con EIIIB y sólo 3 con EIIC. La biopsia con aguja tru-cut fue empleada en 60.4% (n = 58) de los casos para establecer el diagnóstico histopatológico. El *cuadro II* muestra el tratamiento locorregional utilizado después de la quimioterapia sistémica. La MRM tipo Madden fue la cirugía que se practicó en la mayoría de los casos (88.5%) y en el grupo restante, una MRM tipo Patey. Se aplicó la modalidad de tratamiento local combinado (cirugía y radioterapia) en 70.8% (n = 68) de los casos.

### Respuesta clínica

El registro de la tasa de RO fue superior en la cohorte 6FE<sub>100</sub>C con 87.5% (RC 35.4%; RP 52.1%) en comparación con la cohorte 4FE<sub>100</sub>C con 62.5% (RC 16.7%; RP 45.8%). El beneficio clínico fue significativamente mejor con 6FE<sub>100</sub>C con una tasa RC de 35.4% (IC 95%: 21.9-48.9;  $p = 0.004$ ) (*Cuadro III*).

De los 96 casos, se documentó por medio de evaluación clínica una reducción del tumor  $\geq 50\%$  tras quimioterapia de los tumores T1-2 en 100% ( $n = 18$ ) y de los tumores T3-4 en 71.8% ( $n = 69$ ), lo que permitió realizar un mejor control local con cirugía. La mayoría de las remisiones completas ocurrieron en EIIIA y la subetapificación después de la quimioterapia ocurrió en la mayoría de los subgrupos.

**Cuadro I.** Características clínicas y patológicas de 96 pacientes con CMLA.

Variable de estudio	Cohorte 4 FE <sub>100</sub> C n = 48 (%)	Cohorte 6 FE <sub>100</sub> C n = 48 (%)	Valor de p*
Edad			
< 50 años	27 (56.2)	18 (37.5)	0.065
> 50 años	21 (43.3)	30 (62.5)	
Tamaño del tumor			
T2	4 (8.3)	7 (14.6)	0.409
T3	29 (60.4)	23 (47.9)	
T4	15 (31.2)	18 (37.4)	
Adenopatía axilar			
N1	13 (27.1)	14 (29.1)	0.830
N2	33 (68.7)	33 (68.8)	
N3	2 (4.1)	1 (2.0)	
Etapla clínica			
IIIA	31 (64.5)	30 (62.5)	0.788
IIIB	15 (31.2)	17 (35.4)	
IIIC	2 (4.2)	1 (2.0)	
Grado histológico SBR			
BD	4 (8.3)	4 (8.3)	0.187
MD	26 (54.1)	34 (70.8)	
PD	18 (37.5)	10 (20.8)	
Tipo histológico			
Ductal	28 (58.3)	29 (60.4)	0.977
Lobulillar	18 (37.4)	17 (35.4)	
Mixto	2 (4.2)	2 (4.2)	
Receptores de estrógeno			
Negativo	14 (29.1)	22 (45.8)	0.091
Positivo	34 (70.8)	26 (54.1)	
Receptores-progesterona			
Negativo	17 (35.4)	23 (47.9)	0.214
Positivo	31 (64.5)	25 (52.0)	
Receptores de HER-2/neu			
Negativo	32 (66.6)	33 (68.7)	0.827
Positivo	16 (33.3)	15 (31.2)	

## Respuesta patológica

Aunque hubo un incremento de la tasa de RPc para la cohorte 6FE<sub>100</sub>C (20.8%;  $p = 0.273$ ) comparado con la cohorte 4FE<sub>100</sub>C (12.5%), no alcanzó la significancia estadística (*Cuadro III*).

El odds ratio en relación con el número de ciclos administrados indicó que las pacientes tratadas con 6FE<sub>100</sub>C tuvieron 1.6 veces más probabilidad de tener una RPc en comparación con las pacientes tratadas con 4FE<sub>100</sub>C.

Se evaluó el estudio histopatológico del estado ganglionar axilar posterior a QN y cirugía, la persistencia de la metástasis ganglionar axilar con

4FE<sub>100</sub>C fue de 64.7% frente a 62.6% con 6FE<sub>100</sub>C ( $p = 0.96$ ), no hubo diferencia significativa entre los subgrupos con relación en el número de ciclos administrados (*Cuadro IV*).

## Toxicidad no hematológica

La alopecia (100%) y la náusea (de 88.5 a 91.6%) fueron los efectos adversos más comunes en ambas cohortes. La toxicidad gastrointestinal (náusea y vómito) se presentó a pesar de la terapia antiemética profiláctica. La diferencia clínica significativa más importante en la toxicidad gastrointestinal

**Cuadro II.** Características del tratamiento locorregional de acuerdo con la etapa clínica y número de ciclos administrados.

Tipo de tratamiento local	Cohorte 4 FE <sub>100</sub> C n = 48 (%)	Cohorte 6 FE <sub>100</sub> C n = 48 (%)	Total n = 96 (%)
Sólo cirugía			
IIIA	9 (18.7)	4 (8.3)	13 (13.5)
IIIB	9 (18.7)	5 (10.4)	14 (14.5)
IIIC	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cirugía y radioterapia			
IIIA	22 (45.8)	26 (54.2)	48 (50.0)
IIIB	6 (12.7)	12 (25.0)	18 (18.7)
IIIC	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.1)

F: 5-fluorouracilo; E: epirrubicina; C: ciclofosfamida.

**Cuadro III.** Magnitud de la respuesta clínica y patológica de las pacientes con CMLA posterior a FE<sub>100</sub>C de 4 y 6 ciclos.

Tipo de respuesta	Cohorte 4 FE <sub>100</sub> C		Cohorte 6 FE <sub>100</sub> C		p*
	n = 48 (%)	RC + RP	n = 48 (%)	RC + RP	
Respuesta clínica					
RCc	8 (16.7)	62.5%	17 (35.4)	87.5%	0.004
RPc	22 (45.8)		25 (52.1)		
EE	18 (37.5)		6 (12.5)		
Respuesta patológica completa (RPc)					
Sí	6 (12.5)	62.5%	10 (20.8)	87.5%	0.273
No	42 (87.5)		38 (77.1)		

CMLA: cáncer de mama localmente avanzado; F: 5-fluorouracilo; E: epirrubicina; C: ciclofosfamida; RCc: respuesta clínica completa; RPc: respuesta clínica parcial; EE: enfermedad estable.  
\* Un valor de  $p < 0.05$  indica significancia estadística.

causada por 6FE<sub>100</sub>C fue el vómito grado 1-2 con 52.4% (IC95%: 38-66; p = 0.001); sin embargo, en la cohorte 4FE<sub>100</sub>C predominó el vómito grado 3 (20.3%).

No hubo diferencia estadística significativa de la toxicidad en el efecto de la alopecia, náusea y mucositis oral con relación en el número de ciclos administrados. Predominó la toxicidad grado 1-2

**Cuadro IV.** Correlación del estado ganglionar patológico posterior a FE<sub>100</sub>C de 4 y 6 ciclos.

Quimioterapia neoadyuvante con FE <sub>100</sub> C (número de ciclos)	Grupo de ganglios positivos posterior a la quimioterapia sistémica				Valor de p*
	0 ganglios n (%)	1-3 ganglios n (%)	4-9 ganglios n (%)	> 10 ganglios n (%)	
4 ciclos	17 (35.4)	14 (29.2)	14 (29.2)	3 (6.3)	0.960
6 ciclos	18 (37.5)	15 (31.3)	13 (27.1)	2 (4.2)	

F: 5-fluorouracilo; E: epirrubicina; C: ciclofosfamida. \* Un valor de p < 0.05 indica significancia estadística.

**Cuadro V.** Toxicidad no hematológica y hematológica con FE<sub>100</sub>C de 4 y 6 ciclos.

Efecto adverso	Cohorte 4 FE <sub>100</sub> C n = 192 ciclos (%)	Cohorte 6 FE <sub>100</sub> C n = 288 ciclos (%)	Valor de p*
No hematológico			
Alopecia			
Grado 1-2	191 (99.4)	286 (99.3)	0.813
Grado 3	1 (0.5)	2 (0.6)	
Náusea			
Grado 1-2	170 (88.5)	264 (91.6)	0.563
Grado 3	1 (0.5)	3 (1.0)	
Vómito			
Grado 1-2	75 (39.0)	151 (52.4)	0.001
Grado 3	39 (20.3)	32 (11.1)	
Estomatitis			
Grado 1-2	109 (56.7)	154 (54.1)	0.776
Grado 3	1 (0.5)	2 (0.6)	
Hematológico			
Anemia			
Grado 1	25 (13.0)	33 (11.4)	0.142
Grado 2	1 (0.5)	6 (2.0)	
Leucopenia			
Grado 1-2	36 (18.7)	46 (15.9)	0.401
Grado 3-4	3 (1.5)	7 (2.4)	
Plaquetopenia			
Grado 1	2 (1.0)	3 (1.3)	0.438
Grado 2	0 (0.0)	1 (0.3)	

F: 5-fluorouracilo; E: epirrubicina; C: ciclofosfamida. \* Un valor de p < 0.05 indica significancia estadística.



y la incidencia de toxicidad grado 3 fue baja en las toxicidades antes mencionadas (*Cuadro V*).

### Toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica fue aceptable, la incidencia de toxicidad grado 3 fue baja y no hubo diferencia estadística significativa en ambas cohortes (*Cuadro V*).

El *odds ratio* indicó un riesgo de presentar anemia moderada cuatro veces más con  $6FE_{100}C$ , sin ser estadísticamente significativa ( $p = 0.14$ ). Se trató la manifestación de la leucopenia severa (2.4% vs. 1.5%,  $p = 0.401$ ) y anemia moderada (2.0% vs. 0.5%,  $p = 0.142$ ) causadas por  $6FE_{100}C$  y  $4FE_{100}C$ , respectivamente. La neutropenia severa se rescató con factor estimulante de colonias de granulocitos y la anemia moderada con transfusión sanguínea.

El número total de ciclos administrados fue de 192 y 288 para  $4FE_{100}C$  y  $6FE_{100}C$ , respectivamente. No se registraron eventos tromboticos, cardiopatía congestiva clínica, ni se reportaron muertes por toxicidad condicionada por la quimioterapia. La modificación de la dosis no ocurrió por toxicidad severa y el retardo del tratamiento fue excepcional.

### DISCUSIÓN

En este estudio investigamos la efectividad de la QN en pacientes con CMLA al incrementar la dosis de epirrubicina y el número de ciclos administrados. La eficacia de la quimioterapia parece depender de la respuesta inicial a la quimioterapia primaria sistémica.<sup>7-9,12,25,26</sup> Los estudios de epirrubicina han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento primario tanto en la terapia neoadyuvante<sup>4,5,7,12,18,25,26</sup> y adyuvante.<sup>27,28</sup>

Debido a la heterogeneidad de los diferentes diseños de los estudios se ha producido una amplia variabilidad en las tasas de respuestas. Se han reportado las tasas de RO en forma global de 57 a 90% con el uso de alguna antraciclina.<sup>1-9</sup> Varios estudios aleatorizados han demostrado la utilidad de las antraciclinas (epirrubicina, doxorubicina) como primera línea en la QN de 3-4 ciclos con una tasa de RPc variable de 3 a 16%,<sup>29-31</sup> por lo que se ha preferido una quimioterapia que contenga una antraciclina de seis ciclos que haya generado un incremento en las tasas de RPc de 15 a 24%.<sup>7,32,33</sup>

Los estudios de farmacodinamia establecen que la epirrubicina tiene la misma actividad anticáncer que la doxorubicina en pacientes con cáncer de mama avanzado cuando se administra en dosis equimolar.<sup>34</sup> El incremento de la dosis de  $100 \text{ mg/m}^2$  de epirrubicina<sup>7,35,36</sup> y con un rango de dosis máxima tolerada de 120 a  $150 \text{ mg/m}^2$ <sup>37-39</sup> ha mejorado la eficacia en pacientes con CMLA, por lo que la dosis intensiva es el factor controlable más importante para determinar la respuesta patológica sin incrementar la toxicidad severa.

Con base en lo anterior, se adoptó el esquema con  $6FE_{100}C$ , se logró un control local clínico de 87.5% y un incremento no significativo en la tasa de RPc (20.8%;  $p = .273$ ) en comparación con  $4FE_{100}C$  (12.5%) esta diferencia de 8.3% fue producto del tratamiento prolongado (6 ciclos) y principalmente, debido al aumento de la dosis de epirrubicina, esta modalidad terapéutica es semejante a otros estudios.<sup>7,35,36,40</sup>

La duración óptima de la quimioterapia no está bien esclarecida, sin embargo, el número aceptable de ciclos es un máximo de 6 (mínimo 4). En los tumores inoperables (etapa EIIIB y IIIC) deben ser administrados al menos seis ciclos (4 a 6 meses) para lograr una respuesta máxima. En las pacientes con etapa IIIC que respondan a la quimioterapia, debe evaluarse su respuesta en forma individual. A toda paciente con respuesta favorable a la quimioterapia se le debe realizar cirugía seguida de radioterapia.<sup>8</sup>

Por lo que es aceptable dar seis ciclos en los esquemas de QN, lo anterior con base en los ensayos de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en los que seis ciclos de antraciclinas fueron superiores a seis ciclos de CMF,<sup>41-43</sup> entonces seis ciclos de FEC son superiores a 3-4 ciclos de FEC.

### CONCLUSIÓN

Los dos esquemas fueron semejantes en términos de incidencia de toxicidad gastrointestinal y hematológica, con baja toxicidad severa manejable. El beneficio de la respuesta clínica y patológica fue mejor para el tratamiento prolongado de seis ciclos al usar una dosis alta ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) de epirrubicina en las pacientes con CMLA sin utilizar profilaxis de los factores de crecimiento hematopoyético.

## RECONOCIMIENTO

Este trabajo se presentó en forma de cartel (*Abstract number*: 851832) en el módulo de Quimioterapia Neoadyuvante (P1-11-21), dentro del marco del 33th Anual San Antonio *Breast Cancer Symposium*. San Antonio, TX, USA: Diciembre 8-12, 2010.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Lena M, Varini M, Zucali R et al. Multimodality treatment for locally advanced breast cancer. *Cancer Clin Trials*. 1981; 4: 229-236.
- Tranum BL, McDonald B, Thigpen T et al. Adriamycin combinations in advanced breast cancer. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer*. 1982; 49: 835-839.
- Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1988; 62: 2507-2516.
- Italian Multicentre Breast Study with epirubicin. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide vs. fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian multicentre trial. *J Clin Oncol*. 1988; 6: 976-982.
- French Epirubicin Study Group. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil and either doxorubicin or epirubicin. *J Clin Oncol*. 1988; 6: 679-688.
- Fisher B, Brown AM, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2483-2493.
- Mouret-Reynier MA, Abrial CJ, Ferriere JP et al. Neoadjuvant FEC100 for operable breast cancer: eight-year experience at Centre Jean Perrin. *Clin Breast Cancer*. 2004; 5: 303-307.
- Shenkier T, Weir L, Levine M et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*. 2004; 170: 983-994.
- Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *The Oncologist*. 2006; 11: 574-589.
- Jacquillat C, Baillet F, Weil M et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy and external irradiation and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). *Cancer*. 1988; 61: 1977-1982.
- Cocconi G, di Blasio B, Bisagni G et al. Neoadjuvant chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective randomised study. *Am J Oncol*. 1990; 13: 226-232.
- Feldman DL, Hortobagyi GN, Buzdar AU et al. Pathologic assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*. 1986; 46: 2578-2581.
- Jacquillat C, Weil M, Baillet F et al. Results of the neoadjuvant chemotherapy, and external and radiation therapy in breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990; 66: 119-129.
- Calais G, Berger C, Descamps P et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer*. 1994; 74: 1283-1288.
- Torti FM, Bristol MM, Lum BL et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res*. 1986; 46: 3722-3727.
- Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 6: 3502-3508.
- French Epirubicin Study Group. A prospective trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 305-312.
- Focan C, Andrien JM, Closon MT et al. Dose-response relationship of epirubicin based first-line chemotherapy for advanced breast cancer: a prospective randomised trial. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1253-1263.
- Bastit P, Roche H, Namer M et al. Final results of a randomized trial comparing three epirubicin based regimens as first line chemotherapy in metastatic breast cancer (MBC) patients (PTS). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18: 128 (Abstr 487).
- French Epirubicin Study Group. Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: role of dose-intensity and duration of treatment. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3115-3124.
- Singletary SE, Alfred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3628-3636.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer*. 1948; 1: 634-645.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981; 47: 207-214.
- Chevallier B, Roche H, Olivier JP et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993; 16: 223-228.
- Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 93-100.
- Broët P, Scholl SM, de la Rochefordière A et al. Short and long term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: updated analysis of a randomised trial. *Br Cancer Res Treat*. 1999; 58: 151-156.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998; 352: 930-942.
- Bonneterre J, Roche H, Kerbrat P et al. Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2686-2693.



29. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL 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: 460-469.
30. van der Hage JA, van de Velde CJ et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: nine-year results from the European Organization for Research and Treatment on Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4224-4237.
31. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4958-4965.
32. Chollet P, Amat S, Cure H et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2002; 86: 1041-1046.
33. Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert et al. 6 cycles of FEC vs. 6 cycles of epirubicin-docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: preliminary results of a randomized phase II trial of Girec S01 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000; 19: 92a, 355.
34. Camaggi CM, Comparsi R, Strocchi E et al. Epirubicin and doxorubicin comparative metabolism and pharmacokinetics. A cross-over study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1988; 21: 221-228.
35. Colajori E, Tosello C, Pannuit F et al. Randomized multinational trial comparing epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> vs. 100 mg/m<sup>2</sup> in combination with 5-fluorouracil and cyclophosphamide as front line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 1994; 5: s3023.
36. Brufman G, Colajori E, Ghilezan N et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m<sup>2</sup> versus 50 mg/m<sup>2</sup>) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomized phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study group. *Ann Oncol.* 1997; 8: 155-162.
37. Camaggi CM, Strocchi E, Carisi P et al. Epirubicin metabolism and pharmacokinetics after conventional-and high-dose intravenous administration: a cross-over study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993; 32: 301-309.
38. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 1146-1155.
39. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M 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 EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 843-850.
40. Velasco-Pérez F, Del Río-González L, Aldaco-Sarvide F et al. Comparación en eficacia y toxicidad del esquema FEC75 vs. FEC100 (fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Estudio retrospectivo en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE. GAMO. 2008; 7 (5): 174-178.
41. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2651-2658.
42. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin based adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 298-305.
43. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol.* 2003; 14: 833-842.

Correspondencia:

Horacio Astudillo-de la Vega  
Cuauhtémoc Núm. 330,  
Col. Doctores, 06720,  
México D.F., México.  
Tel +(525) 56276900 ext 22 784  
E-mail: hastud2@aol.com