

ARTÍCULO ORIGINAL

# Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxel secuencial a fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral\*\*



Nicolás Ramírez-Torres<sup>a,\*</sup>, Christian Moctezuma-Meza<sup>a</sup>, Juan Asbun-Bojalil<sup>b</sup>, Larissa Antonieta Valenzuela-Martínez<sup>c</sup>, Rosalia Victoria-Ayala<sup>c</sup>, Kenia Ortiz-Rodríguez<sup>c</sup>, María Eugenia Ayala-Anzures<sup>c</sup>, Fidel Navarro-Muñoz<sup>d</sup>, Germán Castelazo-Rico<sup>a</sup>, Rosa María Patlán-Pérez<sup>a</sup>, Gilberto Tena-Aláñez<sup>e</sup> y Horacio Astudillo-de la Vega<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Ginecología Oncológica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia, N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

<sup>b</sup> Sección Posgrado, Escuela Superior de Medicina, IPN, México, D.F., México

<sup>c</sup> Servicio de Oncología Médica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia, N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

<sup>d</sup> Servicio de Patología, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia, N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

<sup>e</sup> Director General de la UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia, N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F., México

<sup>f</sup> Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS, México, D.F., México

## PALABRAS CLAVE

Tratamiento sistémico neoadyuvante;  
Docetaxel secuencial;  
Cáncer de mama localmente avanzado

## Resumen

**Objetivo:** Estudio retrospectivo diseñado para evaluar la efectividad y tolerabilidad de docetaxel secuencial a epirrubicina como tratamiento sistémico neoadyuvante (TSN) en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado.

**Pacientes y métodos:** Participó un total de 126 pacientes diagnosticadas con CMLA (70 etapa IIIA; 53 etapa IIIB; 3 etapa IIIC). Las pacientes recibieron FEC (500 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente) cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido por docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas por 4 ciclos. La cirugía se realizó al término de la quimioterapia.

**Resultados:** El análisis del esquema 4FEC→4D por grupos mostró un significativo incremento de respuestas clínicas completas (RCC) al agregar docetaxel a FEC preoperatorio (Wilcoxon:  $z = -2.35$ ;  $p = 0.019$ ). Se obtuvo una tasa de respuesta objetiva (RO) del 78.5% (intervalo de

\*Autor para correspondencia: Departamento de Ginecología Oncológica, UMAE del Hospital de Gineco-obstetricia N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F. Czada. Vallejo Esq. con Antonio Valeriano S/N, col. CP 07300, Ciudad de México, D.F., México. Teléfono: +(525) 55 57245900, ext. 23 726. Correo electrónico: nicolasestudio14@hotmail.com (N. Ramírez-Torres).

\*\* Este trabajo obtuvo el Premio Nacional de Investigación en Oncología en el área de Cirugía Oncológica otorgado por la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C., dentro del marco del XXXII Congreso Nacional de Oncología llevado a cabo del 22 al 25 de octubre del 2014 en Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero, México.

confianza del 95% [IC 95%], 71.4-85.7) y de respuesta patológica completa (RPc) del 30.2% (IC 95%, 22.2-38.2). En el grupo con RPc, los tumores con etapa IIIA, menor grado nuclear y RE-positivos exhibieron mayores respuestas al TSN (71.1, 84.2 y 61.7%, respectivamente). La proporción de pacientes con ganglios negativos fue del 51.6% (IC del 95%: 42.9 -60.3).

El régimen con FEC produjo mayores efectos emetizantes severos como náusea (3.3%) y emesis (2.1%). El régimen con docetaxel reportó toxicidades severas como mialgia (2.0%), fatiga (1.4%) y neuropatía sensorial periférica (0.4%).

**Conclusión:** Este estudio mostró que la adición de docetaxel secuencial en dosis estándares a FEC es un régimen sumamente activo, factible y bien tolerado en pacientes con CMLA.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

## KEYWORDS

Neoadjuvant systemic therapy;  
Sequential docetaxel;  
Locally advanced breast cancer

## Analysis of the efficacy of neoadjuvant treatment on adding preoperative sequential fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in patients with advanced breast cancer: preliminary tumor response results

### Abstract

**Objective:** Retrospective study, designed to assess the effectiveness and tolerability of docetaxel sequential to epirubicin as neoadjuvant systemic therapy (NST) in women with locally advanced breast cancer (LABC).

**Patients and Methods:** A total of 126 LABC-diagnosed patients were included (70 stage IIIA; 53 stage IIIB; 3 stage IIIC). The patients received FEC (500 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, respectively) every 3 weeks for 4 cycles, followed by docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks for 4 cycles. Surgery was performed at the end of the chemotherapy.

**Results:** In the analysis of the 4FEC-4D scheme by groups, a significant increase in clinical complete response (cCR) was observed when docetaxel was added to preoperative FEC (Wilcoxon test,  $z = -2.35$ ;  $P = .019$ ). An objective response rate (ORR) of 78.5% (95% confidence interval [95% CI], 71.4 - 85.7) and pathological complete response (pCR) of 30.2% (95% CI, 22.2 - 38.2) were obtained. In the pCR group, tumors with stage IIIA lower nuclear grade and ER-positiveness showed higher response to NST (71.1%, 84.2% and 61.7%, respectively). The proportion of patients with negative lymph nodes was 51.6%. (95% CI: 42.9 - 60.3). The FEC regimen had more severe emetic effects, such as nausea (3.3%) and vomiting (2.1%). The docetaxel regimen produced severe toxicities, including myalgia (2.0%), fatigue (1.4%), and peripheral sensory neuropathy (0.4%).

**Conclusion:** This study showed that the sequential addition of standard-dose docetaxel to FEC is highly active, feasible and well tolerated in patients with LABC.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

## Introducción

El tratamiento sistémico neoadyuvante (TSN) se ha establecido actualmente como la estrategia clínica de referencia más importante para tratar el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), el cáncer de mama inflamatorio y el cáncer de mama operable<sup>1-3</sup>.

Sin embargo, las respuestas clínicas y patológicas no son lo suficientemente óptimas y tienen repercusiones limitadas en la supervivencia de las pacientes. Por tal motivo, se han emprendido ensayos clínicos con combinaciones de antraciclina y taxanos<sup>4,5</sup>.

En la década de los noventa, surgen fármacos como los taxanos (docetaxel y paclitaxel), cuya actividad antitumoral es significativa. Por tal motivo, se realizaron estudios fase II<sup>4-8</sup> y fase III<sup>9-11</sup> en el entorno de cáncer de mama metastásico, los cuales mostraron tasas de respuesta significativas. Asimismo, los taxanos también han demostrado altos

niveles de actividad en las pacientes con enfermedad refractaria a las antraciclina<sup>12-14</sup>.

En virtud de los prometedores resultados de dichos ensayos, se desarrollaron con gran interés estudios clínicos aleatorizados en los que se demostró la utilidad de adicionar un taxano secuencial o concomitante (simultáneo) a esquemas que contienen antraciclina antes de la cirugía, con mejoras de los resultados en las tasas de respuestas clínicas y patológicas, así como en la cirugía conservadora de mama<sup>15-21</sup>.

Docetaxel es uno de los agentes más activos en el tratamiento del cáncer de mama<sup>9-10</sup>. La combinación de docetaxel con doxorubicina es una de las opciones más efectivas que pueden probarse como TSN en el CMLA. En Europa y en muchos otros países constituye la primera línea de tratamiento, con la ventaja de que puede combinarse con otros fármacos citostáticos sin que se presente un incremento en la incidencia de toxicidad severa<sup>15-21</sup>.

La actividad antitumoral significativa y la fácil administración de docetaxel en forma ambulatoria, aunadas a los bajos índices de toxicidad cardíaca de epirrubicina, en combinación con los bajos niveles de toxicidad hematológica acumulativa de ambos fármacos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, y la relativa ausencia de resistencia cruzada debido a las diferencias en los mecanismos de acción de estos agentes permiten evaluar de manera segura la combinación de antraciclina con docetaxel<sup>9,22-26</sup>.

Con base en lo anterior, se llevó a cabo este estudio, el cual consistió en agregar docetaxel secuencial a 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) preoperatorio con el objeto de evaluar la actividad y la tolerabilidad de ambos agentes citostáticos. El esquema 4FEC→4D se aplicó a mujeres con CMLA, y se evaluó principalmente la tasa de respuesta patológica.

## Pacientes y métodos

### Selección de pacientes

Este fue un ensayo retrospectivo que se realizó en los Servicios de Oncología Ginecológica y Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Gineco-obstetricia N.º 3, Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Las pacientes, tratadas con TSN seguido por cirugía, fueron incorporadas en el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2012.

Los criterios de inclusión en este estudio fueron: mujeres menores de 75 años con diagnóstico clínico de CMLA (IIIA, IIIB, IIIC) sin metástasis a distancia, de acuerdo con las normas del American Joint Committee on Cancer (2003)<sup>27</sup>. El tumor primario se midió bidimensionalmente mediante palpación con calibrador, mamografía o ultrasonido mamario; el diagnóstico histológico de carcinoma invasor se obtuvo por biopsia con aguja trucut o biopsia incisional. Las pacientes debieron presentar un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud de 0 o 1, con funciones biológicas adecuadas y sin antecedentes de función cardíaca anormal.

Las pacientes fueron excluidas en caso de presentar antecedentes de cáncer de mama o de otra patología maligna con tratamientos oncológicos previos, infección activa, neurotoxicidad preexistente (grado  $\geq 2$ ) y otras enfermedades que pudieran influir en el tratamiento oncológico.

A cada paciente se le realizó una historia clínica completa, una exploración física y análisis celular sanguíneo (pruebas funcionales hematológicas, renales y hepáticas). Los estudios de gabinete realizados fueron: radiografía de tórax, mastografía, gammagrafía ósea y ultrasonido hepático. También se efectuaron estudios de IHQ para determinar el estado de los receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RPg), así como del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Todas las pacientes elegibles otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de iniciar el tratamiento.

### Quimioterapia neoadyuvante

Las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante intravenosa consistente en 5-fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, epirrubina

75 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada 3 semanas por 4 ciclos, seguida por docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, en una infusión IV de 1 h el día, el día 1 de cada 3 semanas por 4 ciclos. Las pacientes no recibieron ciclos adicionales de quimioterapia tras la cirugía.

La premedicación IV indicada en cada ciclo de quimioterapia fue, para FEC: ondansetrón 8 mg, dexametasona 8 mg y 50 mg de ranitidina; previamente a la infusión IV de docetaxel, cada paciente recibió el mismo esquema de premedicación con un aumento de la dosis de dexametasona a 16 mg, y se agregó difenhidramina 50 mg. Como tratamiento antiemético posquimioterapia se indicó granisetron 1 mg por vía oral (1 a 5 días, a criterio del médico).

### Toxicidad

Los eventos adversos provocados por los antineoplásicos se evaluaron de conformidad con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer. La toxicidad se clasificó como leve (grado 1), moderada (grado 2) y severa (grado 3-4). La neutropenia febril se definió como una elevación de la temperatura oral  $> 38.5$  °C y un recuento de neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/l$  o ausencia de recuperación del recuento de neutrófilos el día del siguiente ciclo sin infección simultánea.

Se indicó tratamiento de rescate en caso de toxicidad no hematológica grado 3-4 (con la exclusión de alopecia y náusea grado 3-4), ante la presencia de leucocitopenia o trombocitopenia grado 3-4 y anemia grado 2. Las pacientes solo recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos si experimentaron neutropenia grado  $\geq 2$  o neutropenia febril. Se indicó transfusión sanguínea con niveles de hemoglobina  $\leq 9.0$  g/l. Una vez superada la toxicidad, se administró el siguiente ciclo de quimioterapia.

La función cardiovascular se evaluó clínicamente ante la sospecha de cardiotoxicidad y, en aquellas pacientes que presentaron un electrocardiograma anormal, se solicitó un estudio de fracción de eyección ventricular izquierda y valoración cardiológica. La reducción de la dosis se evaluó en función de la mielosupresión.

### Evaluación de la respuesta clínica

La respuesta tumoral clínica se clasificó conforme a los criterios de la Unión Internacional Contra el Cáncer<sup>28</sup>. La respuesta clínica completa (RCc) se definió como la ausencia de actividad tumoral en la mama y en ganglios axilares, evaluados por medio de palpación. La respuesta clínica parcial (RCp) se definió como una reducción del 50% o más en el producto de los 2 diámetros perpendiculares más grandes del tumor primario. La enfermedad progresiva (EP) se definió como un incremento superior al 25% en el tamaño del tumor de la mama o presencia de nuevas lesiones detectadas después de 2 ciclos de tratamiento, y la definición de enfermedad estable (EE) se determinó cuando los resultados de las pacientes no pudieron ser clasificados como RC, RP o EP. La respuesta clínica objetiva (RO) se definió como la suma de la respuesta clínica completa (RCc) y la respuesta clínica parcial (RCp). La respuesta tumoral de las pacientes se consideró valorable si se administraron al menos 2 ciclos de tratamiento.

## Evaluación de la respuesta patológica

La mama y los ganglios axilares fueron examinados por los patólogos del hospital. Cada tumor se preparó con el método de tinción con hematoxilina y eosina. La respuesta tumoral patológica se clasificó conforme a los criterios de Chevallier<sup>29</sup>: clase 1, ninguna evidencia de tumor residual en la mama ni en los ganglios axilares observados (respuesta patológica completa, RPC); clase 2, el hallazgo histológico de solo carcinoma *in situ* se incluyó en la categoría de RPC.

## Tratamiento locorregional

La cirugía convencional realizada a cada paciente consistió en una mastectomía radical modificada tipo Madden que incluyó la disección de ganglios axilares (nivel II o III, a criterio del cirujano). La cirugía fue programada en un intervalo no mayor a 6 semanas. Tras la cirugía se indicó radioterapia con dosis de 50 Gy en 25 fracciones, administrada en la pared torácica y en las regiones ganglionares.

## Estudio de marcadores tumorales

Antes del tratamiento, se determinó el estado de RE y RPg por medio de inmunohistoquímica (IHQ). En general, los tumores teñidos con más del 10% se clasificaron como positivos a RE y RPg. El estado de HER2 del tumor se determinó por IHQ o por análisis de hibridación cromogénica *in situ*. Los tumores HER2 positivos se definieron con puntuación 3+ con la tinción IHQ. Los tumores HER2 negativos se definieron con puntuación 0 y 1+ con IHQ o puntuación 2+ con IHQ y resultado negativo en la hibridación cromogénica *in situ*.

## Métodos estadísticos

El criterio principal de valoración del estudio fue la tasa de pacientes con RPC posquimioterapia. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de pacientes que presentaron una mejor respuesta tumoral clínica (RO: RCc + RCp) y la incidencia de eventos adversos relacionados con la quimioterapia.

Las estimaciones de mejor respuesta tumoral patológica y clínica estuvieron acompañadas de intervalos de confianza del 95%. Con una potencia estadística del 80% y un nivel de significancia del 5% fueron consideradas estadísticamente significativas con una prueba de hipótesis bilateral.

Se utilizó la prueba de Pearson de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher de acuerdo con la tendencia para detectar cualquier diferencia entre las proporciones de respuestas clínicas y patológicas, así como para determinar las diferencias en las proporciones de los diferentes grados de toxicidad por grupo de tratamiento. La respuesta patológica se evaluó por estado de receptores hormonales y de HER2.

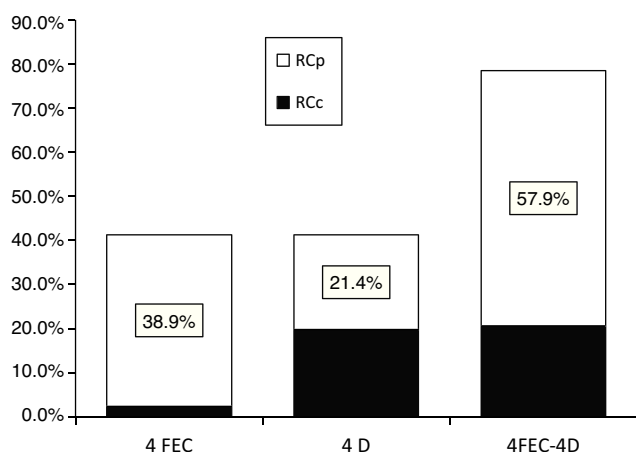
Las tasas de respuesta tumoral clínicas y patológicas se evaluaron para detectar una mejora en la tasa de RO en el intervalo del 70 al 90%, con tasas de RCc del 20 al 40% y de RPC del 20 al 34%, previstas con base en estudios similares reportados en la literatura. Los datos se registraron en Excel y se utilizaron para el análisis estadístico. El proyecto se realizó con recursos propios de la institución.

## Resultados

Todas las pacientes con CMLA ( $n = 126$ ) fueron evaluables en cuanto a respuesta clínica, respuesta patológica y efectos adversos relacionados con el TSN. En la tabla 1 se muestran las características clínicas y patológicas de la población de estudio.

**Tabla 1** Características clínicas y tumorales de 126 pacientes

Características	Número de pacientes	%
<b>Edad</b>		
< 50 años	58	46.0
> 50 años	68	54.0
<b>Menopausia</b>		
Premenopausia	54	42.9
Posmenopausia	72	57.1
<b>Tamaño del tumor</b>		
T2	6	4.8
T3	64	50.8
T4	56	44.4
<b>Ganglios clínicos</b>		
N1	60	47.6
N2	63	50.0
N3	3	2.4
<b>Etapas clínicas</b>		
IIIA	70	55.5
IIIB	53	42.1
IIIC	3	2.3
<b>Grado histológico SBR</b>		
Moderadamente diferenciado	104	82.5
Poco diferenciado	22	17.5
<b>Tipo histológico</b>		
Adenocarcinoma ductal	77	61.1
Adenocarcinoma lobulillar	46	36.5
Adenocarcinoma, otro	3	2.3
<b>Receptores de estrógeno</b>		
Negativo	42	33.3
Positivo	84	66.7
<b>Receptores de progesterona</b>		
Negativo	61	48.4
Positivo	65	51.6
<b>Receptores Her2-neu</b>		
Negativo	101	80.2
Positivo	25	19.8
<b>Tipo inflamatorio</b>		
No	115	91.3
Sí	11	8.7
<b>Triple negativo</b>		
No	98	77.8
Sí	28	22.2



**Figura 1** Respuesta tumoral clínica, análisis por grupos con 4FEC y 4D: La adición de docetaxel a epirrubicina preoperatoria incrementó la tasa de RCc (2.4% vs. 19.8%; prueba de Wilcoxon:  $z = -2.35$ ;  $p = 0.019$ ). Con el efecto sinérgico del esquema 4FEC→4D, se obtuvo una tasa de respuesta clínica objetiva (RO) del 78.5% con 4FEC→4D, ajustada a la respuesta clínica completa (RCc) y a la respuesta clínica parcial (RCp).

La mediana de edad fue de 50 años (intervalo: 27-75). El tumor se localizó en el CSE en el 60.2%, con ligero predominio de la mama izquierda en el 54.8% de los casos. El promedio de las dimensiones tumorales fue de  $7.8 \pm 2.4$  cm (intervalo: 4-17), un tamaño relativamente grande en el momento del diagnóstico tardío para la mujer mexicana. El diagnóstico histológico se realizó con biopsia de aguja de corte grueso en el 50.5% de los casos.

### Cirugía y radioterapia

En el 86.5% de los casos se empleó la modalidad de tratamiento local combinado (cirugía y radioterapia). La cirugía

con márgenes libres de lesión en cáncer primario inoperable (etapa IIIB y IIIC) fue posible en 54 de 56 pacientes. Dos pacientes presentaron enfermedad progresiva durante el tratamiento con docetaxel, motivo por el cual no se les sometió a cirugía. La radioterapia se administró tras la cirugía.

### Respuestas clínicas

El análisis por grupos de la respuesta clínica de las lesiones mostró que, al agregar docetaxel a epirrubicina preoperatoria, la tasa de RCc se incrementó significativamente (2.4 vs. 19.8%; prueba de Wilcoxon:  $z = -2.35$ ;  $p = 0.019$ ) con 4FEC y 4D, respectivamente. Sin embargo, se debe tomar en cuenta el resultado final del efecto sinérgico de ambos fármacos sobre los tumores (fig. 1 y tabla 2).

La tasa de respuesta clínica objetiva (RO: RCc + RCp) fue del 78.5% (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 71.3 a 85.7), lo cual incluyó una tasa de RCc del 20.6% (IC del 95%, 13.6 a 27.7) y de RCp del 57.9% (IC del 95%, 49.3 a 66.5) (fig. 1 y tabla 2). También se analizaron los factores predictivos tradicionales (edad, estadio, grado nuclear, grado histológico, RE, RPg, HER2). El análisis de los factores predictivos en relación con la respuesta clínica mostró que la mayoría de las RCc ocurrió en tumores en etapa IIIA, lo cual permitió un mejor control local con cirugía. No se registraron casos de enfermedad progresiva en pacientes con RCc.

### Respuestas patológicas

Al término del TSN, en el estudio de las piezas quirúrgicas no se encontraron células tumorales residuales invasoras en la mama en el 35.7% ( $n = 45$ ). La tasa de RPC (ausencia de actividad tumoral en la mama y ausencia de metástasis en ganglios axilares) fue del 30.2% (IC del 95%, 22.2 a 38.2) (tabla 2). Después de administrar como máximo 8 ciclos en 101 casos, se obtuvo una RPC en 33 casos, y solo en 5 casos se logró con un esquema incompleto.

Se realizó un análisis de la respuesta patológica con relación a los factores predictivos tradicionales y solo fue esta-

**Tabla 2** Análisis de la respuesta clínica y respuesta patológica posquimioterapia de pacientes con CMLA

Tipo de respuesta	Esquema 4FEC→4D			RC + RP %
	$n = 126$ pacientes			
	Respuesta a FEC $n = 126$ (%)	Respuesta a Docetaxel $n = 126$ (%)	Respuesta global $n = 126$ (%)	
<b>Respuesta clínica</b>				
RC	3 (2.4)	25 (19.8)	26 (20.6)	78.5%
RP	49 (38.9)	27 (21.4)	73 (57.9)	
EE	74 (58.7)	72 (57.1)	25 (19.8)	
EP	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)	
<b>Respuesta patológica completa (RPC)</b>				
Sí			38 (30.2)	
No			88 (69.8)	

FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; D: docetaxel; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable, EP: enfermedad progresiva.

dísticamente significativo en los tumores en etapa IIIA ( $p = 0.021$ ) y en los tumores con ausencia de invasión linfocelular ( $p = 0.000$ ). La incidencia de RPc también fue directamente proporcional en los tumores con menor grado nuclear y en las pacientes de mayor edad (tabla 3).

La respuesta patológica puede ser dependiente del estado hormonal del tumor, como lo sugieren otros ensayos acerca del beneficio de agregar un taxano a las antracilinas. Como se observa en la tabla 4, las pacientes con tumores RE-positivos (19%) exhibieron mejores tasas de RPC en comparación con los tumores RE-negativos (11.2%). Con respecto al estado de los RE y el HER2, los datos indicaron que ejercieron pocos efectos favorables a la RPC conforme a la capacidad de docetaxel secuencial preoperatorio.

Se evaluó el estado ganglionar axilar patológico posquimioterapia y se encontró presencia de ganglios negativos axilares en el 51.6% de los casos; no se observó ninguna diferencia significativa entre subgrupos (fig. 2).

**Tabla 3** Análisis de las características clínico-patológicas asociadas a la respuesta patológica del tumor primario y los ganglios linfáticos axilares a la quimioterapia neoadyuvante

Variable de estudio	Respuesta completa	Respuesta incompleta	valor $p$
	$n = 38$ (%)	$n = 88$ (%)	
Edad, años			
< 50	18 (47.4)	40 (45.5)	0.843
> 50	20 (52.6)	48 (54.5)	
Etapa clínica			
IIIA	27 (71.1)	43 (48.8)	0.021
IIIB-IIIC	11 (28.9)	45 (51.2)	
Grado nuclear			
2	32 (84.2)	70 (79.5)	0.540
3	6 (15.8)	18 (20.5)	
Invasión linfocelular			
Ausente	38 (100.0)	51 (57.9)	0.000
Presente	0 (0.0)	37 (42.1)	
Receptores de estrógeno			
Negativo	14 (38.3)	28 (31.8)	0.582
Positivo	24 (61.7)	60 (68.2)	
Estado del HER-2/neu			
Negativo	27 (71.1)	74 (84.1)	0.092
Positivo	11 (28.9)	14 (15.9)	
Triple negativo			
No	30 (78.9)	68 (77.2)	0.835
Sí	8 (21.1)	20 (22.8)	
Tipo inflamatorio			
No	35 (92.1)	80 (90.9)	0.827
Sí	3 (7.9)	8 (9.1)	

**Tabla 4** Respuesta completa patológica conforme al estado de RE, RPg y HER2

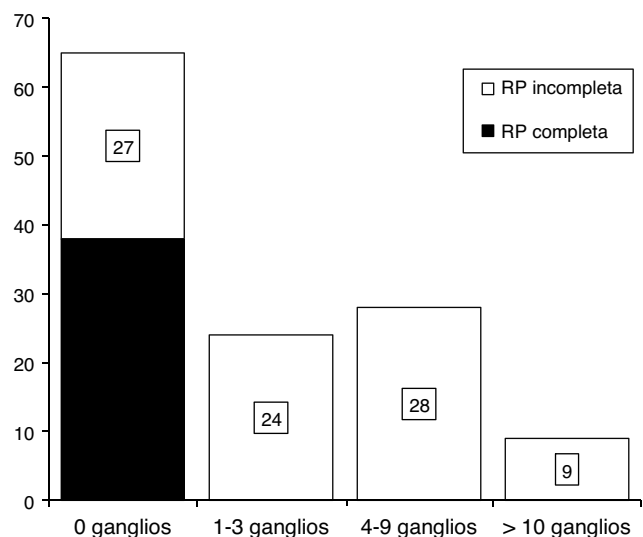
Estado de los receptores hormonales y del HER2	Número de pacientes	Tasa de RPC	Valor $p$
		(%)	
Receptores de estrógeno			
Negativo	14	11.2	0.854
Positivo	24	19.0	
Receptores de progesterona			
Negativo	19	15.1	1.000
Positivo	19	15.1	
Estado del HER2/neu			
Negativo	27	21.4	0.502
Positivo	11	8.8	

RE: receptores de estrógeno; RPg: receptores de progesterona.

## Intensidad de la dosis

Se administraron un total de 975 ciclos en 126 pacientes: 484 ciclos con epirrubicina y 491 ciclos con docetaxel; 101 (80%) pacientes recibieron el esquema completo de 8 ciclos. Veinticinco pacientes recibieron al menos 6 o 7 ciclos de la combinación 4FEC→4D, en contra de la recomendación del protocolo.

La mediana del número de ciclos de epirrubicina fue de 4 (de 2 a 4), en tanto que la de docetaxel secuencial como monoterapia fue de 4 (2 a 4). Las medianas de la dosis total



**Figura 2** Análisis histopatológico del estado ganglionar axilar posquimioterapia: se obtuvo una tasa de ganglios negativos del 51.6% ( $n=65$ ) y una tasa de ganglios positivos del 48.3% ( $n=61$ ) ajustadas a la respuesta patológica de los ganglios afectados posquimioterapia con 4FEC→4D.

RP: respuesta patológica.



real de epirrubicina y docetaxel fueron de 440 mg/m<sup>2</sup> (límites: 210-640) y de 464 mg/m<sup>2</sup> (límites: 280-605), respectivamente. La mayoría de los ciclos se administraron cada 3 semanas, como se especificó en el protocolo.

En 18 ciclos se aplicaron reducciones de la dosis de epirrubicina debido a la aparición de toxicidades grado 3, lo cual motivó que en 17 casos no se complementaran los 4 ciclos de FEC. La dosis de docetaxel se redujo en 12 casos por toxicidad grado 3. Solo 12 casos de las 126 pacientes no recibieron el tratamiento con docetaxel como estaba previsto.

## Toxicidad

### Toxicidad no hematológica

La incidencia de eventos adversos grado 1-2 relacionados con el tratamiento (por grupos: 4FEC y 4D) fue variable. Después de la administración de epirrubicina (4FEC), la toxicidad grado 3-4 fue baja y no significativa. La náusea grado 3-4 estuvo presente en el 3.3% con 4FEC y 1% con 4D. Se registraron episodios de emesis grado 3-4 que hicieron nece-

saria la hospitalización en el 2.1% de las pacientes con 4FEC y en el 0.4% con 4D (tabla 5).

Tras la administración de docetaxel (4D) secuencial, la toxicidad grado 1-2 fue la más común. Las pacientes se vieron afectadas por náusea, emesis, fatiga, mialgias, neuropatías y diarrea, como se muestra en las tablas 5 y 6. El esquema 4FEC→4D fue en términos generales bien tolerado.

### Toxicidad hematológica

El número de pacientes con eventos adversos grado 3-4 fue bajo. Tras la administración de epirrubicina sin factor estimulante de colonias de granulocitos, se registró anemia grado 1 en el 11.6% y anemia moderada en el 0.4% de las mujeres. Epirrubicina ejerció un efecto supresor más profundo sobre los leucocitos en comparación con docetaxel, con un predominio no significativo de toxicidad grado 1-2 (leucopenia en el 10.5% y neutropenia en el 14%). En contraste, la administración de docetaxel derivó en un ligero predominio de anemia grado 1 en el 17.3% ( $p = 0.989$ ), el cual no llegó a ser significativo (tabla 6).

**Tabla 5** Toxicidad no hematológica por grupos con 4FEC→4D

Esquema 4FEC→4D:	Grupo 4FEC		Grupo 4D		valor <i>p</i>
	(2 a 4 ciclos)		(2 a 4 ciclos)		
	Total ciclos:		Total ciclos:		
	484		491		
Efecto adverso	nEA	%	nEA	%	valor <i>p</i>
<b>No hematológico</b>					
<b>Alopecia</b>					
Grado 1-2	479	98.9	476	96.9	0.004
Grado 3-4	3	0.6	15	3.1	
<b>Náusea</b>					
Grado 1-2	382	78.9	271	55.2	0.104
Grado 3-4	16	3.3	5	1.0	
<b>Emesis</b>					
Grado 1-2	164	33.8	132	26.9	0.055
Grado 3-4	10	2.1	2	0.4	
<b>Diarrea</b>					
Grado 1-2	30	6.2	83	16.9	0.183
Grado 3-4	5	1.0	6	1.2	
<b>Mucositis oral</b>					
Grado 1-2	84	17.4	135	27.5	0.761
Grado 3-4	3	0.6	6	1.2	
<b>Fatiga</b>					
Grado 1-2	181	37.4	251	51.2	0.235
Grado 3-4	2	0.4	7	1.4	
<b>Mialgias/osteodinia</b>					
Grado 1-2	87	17.9	164	33.4	0.640
Grado 3-4	4	0.8	10	2.0	

nEA: número de efectos adversos.

**Tabla 6** Toxicidad no hematológica y hematológica por grupos de 4FEC→4D

Esquema 4FEC→4D:	Grupo 4FEC		Grupo 4D		valor <i>p</i>
	(2 a 4 ciclos)		(2 a 4 ciclos)		
	Total ciclos:		Total ciclos:		
	484		491		
Efecto adverso	nEA	%	nEA	%	valor <i>p</i>
<b>No hematológico</b>					
<b>Neuromotor</b>					
Grado 1-2	151	31.2	168	33.5	0.181
Grado 3-4	0	0.0	2	0.4	
<b>Neurosensorial</b>					
Grado 1-2	39	8.0	150	30.6	0.471
Grado 3-4	0	0.0	2	0.4	
<b>Edema</b>					
Grado 1-2	13	2.7	79	15.9	NS
Grado 3-4	0	0.0	0	0.0	
<b>Hematológico</b>					
<b>Leucocitopenia</b>					
Grado 1-2	51	10.5	24	4.9	0.085
Grado 3-4	2	0.4	4	0.8	
<b>Neutropenia</b>					
Grado 1-2	68	14.0	31	6.3	0.527
Grado 3-4	4	0.8	3	0.6	
<b>Anemia</b>					
Grado 1	56	11.6	85	17.3	0.989
Grado 2	2	0.4	3	0.6	

nEA: número de efectos adversos.

Se requirió un tratamiento de 5 días con factor estimulante de colonias de granulocitos (días 3-5) en 20 de 484 ciclos (4.1%) de epirrubicina y en 13 de 491 ciclos (2.6%) con docetaxel. Solo en un caso se requirió transfusión sanguínea (ciclo 3 con epirrubicina).

En términos generales, los síntomas severos fueron manejables y reversibles. No se registraron eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca congestiva clínica ni otro evento adverso grave. La fracción de eyección ventricular izquierda se midió antes de la cirugía en 5 pacientes con 4FEC→4D; ninguna paciente presentó un valor por debajo del 50%.

## Discusión

El cáncer de mama es un problema de salud en nuestro país<sup>30,31</sup>. En la primera década de este siglo, la combinación primaria de taxanos con otros fármacos como TSN ha producido tasas elevadas de respuesta en el tratamiento del CMLA<sup>1-3,16-21</sup>.

Los estudios en cáncer de mama han hecho posible establecer la dosis de docetaxel. Normalmente se recomienda una dosis de 60-100 mg/m<sup>2</sup> en una infusión IV de 1 h cada 3 semanas. Cuando se administra en combinación con una antraciclina, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>. En cambio, la posología recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup> en una infusión IV de 3 h cada 3 semanas<sup>32-34</sup>. Los taxanos también difieren con respecto a la magnitud de la eficacia y la toxicidad en relación con la dosis y el esquema<sup>1-3</sup>.

Tres importantes estudios aleatorizados han logrado obtener un beneficio importante en las tasas de respuesta clínica y patológica al adicionar docetaxel en forma secuencial a doxorubicina-ciclofosfamida preoperatorias como tratamiento neoadyuvante, como a continuación se describe.

El ensayo aleatorizado fase III de Aberdeen incluyó a 162 pacientes con cáncer de mama en etapas II-III. Las pacientes fueron tratadas con ciclofosfamida 1,000 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> y prednisolona 40 mg por 5 días (CVAP), cada 3 semanas por 4 ciclos. Las pacientes que respondieron fueron asignadas aleatoriamente a 4 ciclos adicionales de CVAP ( $n = 52$ ) o a otro grupo ( $n = 52$ ) con 4 ciclos de docetaxel (D). El grupo con 4CVAP→4D, en comparación con el grupo con 8CVAP, demostró tasas significativamente superiores de RO (94 vs. 64%;  $p = 0.002$ ), de RCc (62 vs. 34%;  $p = 0.001$ ) y de RPc (34 vs. 16%;  $p = 0.04$ ) y, en el análisis por intención de tratar, demostró tasas superiores de RO (85 vs. 64%;  $p = 0.03$ ) y RPc (31 vs. 15%;  $p = 0.06$ ), respectivamente. Este estudio demostró que las pacientes que no respondieron a un régimen neoadyuvante con antraciclinas pueden lograr mejores respuestas cuando se cambian a docetaxel<sup>19</sup>.

El ensayo fase III NSABP B-27 distribuyó aleatoriamente en 3 grupos a 2,411 pacientes con cáncer de mama etapas I-III y evaluó la utilidad de 4 ciclos de docetaxel administrados antes o después de la cirugía tras 4 ciclos de quimioterapia preoperatoria con AC (doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> más ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>) administrados cada 3 semanas. El brazo II con AC seguido por docetaxel (D) por 4 ciclos (AC→D→cirugía) resultó superior al demostrar una tasa más elevada de respuestas frente a los brazos I (AC→cirugía) y III (AC→cirugía→D). La adición de docetaxel preoperatorio a AC se aso-

ció a tasas significativamente superiores de RO (90.7 vs. 85.7%;  $p = 0.001$ ), de RCc (63.6 vs. 40.2%;  $p = 0.001$ ) y de RPc (26.1 vs. 12.9%;  $p = 0.001$ ) e incrementó la proporción de ganglios negativos (58.2 vs. 50.8%;  $p = 0.001$ ) en comparación con AC solo. En el subgrupo de pacientes con RPc, la adición de docetaxel preoperatorio mostró una tasa más elevada de supervivencia libre de enfermedad en comparación con el esquema AC solo<sup>20</sup>.

El estudio fase III GEPARUO asignó al azar a 913 mujeres con cáncer de mama operable sin tratamiento previo (T2-3, N0-2, M0) a doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> más docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días por 4 ciclos con apoyo de filgrastim (ADOC) o a doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> más ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días, seguidas por docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 4 ciclos (AC→DOC). El grupo con AC→DOC, en comparación con ADOC, demostró tasas significativamente superiores de RO por palpación (85 vs. 75.2%;  $p = 0.001$ ) y por imagen (78.6 vs. 68.6%;  $p = 0.001$ ), así como de RPc (15.9 vs. 7.4%;  $p = 0.001$ ). Los resultados a favor de docetaxel secuencial obligaron a concluir el estudio, dado que el esquema AC→DOC (secuencial) fue más eficaz en la inducción de RPc en comparación con ADOC (simultáneo) con dosis densa como quimioterapia preoperatoria<sup>21</sup>.

En el presente estudio, la suma de los 8 ciclos mostró más efectos adversos grado 1-2, de modo que los 8 ciclos no pueden ser recomendados a todo el grupo de pacientes que responden inicialmente a los 2 primeros ciclos con FEC preoperatorio, como lo señalan otras investigaciones<sup>35,36</sup>. Los resultados obtenidos por diversos estudios son comparables mediante un régimen compuesto por fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) o EC seguido por docetaxel para tratar a pacientes con cáncer de mama avanzado no metastásico<sup>37-39</sup>.

El beneficio de agregar taxanos puede ser limitado en los tumores RE-negativos<sup>1,20,21,40</sup>. A diferencia de otros ensayos, en el presente estudio los tumores RE-positivos fueron más propensos a exhibir RPc que los tumores RE-negativos con la adición de docetaxel a epirrubicina preoperatoria.

Los datos de este trabajo y de varios estudios aleatorizados han mostrado tasas elevadas de respuesta clínica tras el TSN. Además, han demostrado que existe un ligero incremento en las tasas de RPc<sup>19-21</sup>, de modo que, actualmente, los estudios sugieren que la práctica en general debe ser continuar con la administración de docetaxel secuencial a las pacientes que exhiben una respuesta inicial a las antraciclinas en el tratamiento primario del cáncer de mama avanzado no metastásico, si bien este enunciado puede modificarse con observaciones a largo plazo<sup>1,35</sup>.

## Conclusión

En resumen, el alto índice de respuestas y los bajos niveles de toxicidad severa observados en este estudio indicaron que las dosis convencionales de epirrubicina y de docetaxel secuencial son una opción adecuada en el tratamiento del CMLA.

La adición de docetaxel al esquema FEC preoperatorio es el factor controlable más importante para mejorar la efectividad sin incrementar la toxicidad severa en el tratamiento de pacientes con CMLA debido a que proporciona un beneficio terapéutico importante.



## Referencias

- Estevez LG, Gradishar WJ. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3249-61.
- Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *The Oncologist.* 2006;11:574-89.
- Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, 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;24:1940-9.
- Chevallier B, Fumoleau P, Kerbrat P, et al. Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:314-22.
- Nabholtz JM, Gelman K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1858-1867.
- Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2341-54.
- Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:3033-7.
- Misset JL, Dieras V, Gruia G, et al. Dose-finding study of docetaxel and doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 1999;10:553-60.
- Sparano JA. Taxanes for breast cancer: an evidence-based review of randomized phase II and phase III trials. *Clin Breast Cancer.* 2000;1:32-40.
- Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. 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.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5542-51.
- Ravdin PM, Burris HA 3rd, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:2879-85.
- Valero V, Holmes FA, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:2886-94.
- Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomized phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer.* 1999;35:1194-201.
- Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, 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.
- Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, 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.
- Evans TR, Yellowlees A, Foster E, 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.
- Amat S, Bounoux P, Penault-Llorca 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.
- Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, 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, 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.
- Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, 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-DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:2676-85.
- Sparano JA. Doxorubicin/taxane combinations: cardiac toxicity and pharmacokinetics. *Semin Oncol.* 1999;26(3 Suppl 9):14-9.
- Trudeau M, Pagani O. Epirubicin in combination with the taxanes. *Semin Oncol.* 2001;28(4 Suppl 12):41-50.
- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. Pathologic complete response rates comparing 3 cycles versus 6 cycles of epidoxorubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2005;16:867-70.
- Steger GG, Galid A, Gnant M, 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.
- Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B, 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.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Staging system for breast cancer: Revisions for the 6<sup>th</sup> edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am.* 2003;83:803-19.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-14.
- 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;16:223-8.
- Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario GAMO 2008;(7), suplemento 6:2.
- Knaut FM, Nigenda B, Lozano R, Arreola H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Reprod Health Matters.* 2008;16:113-23.
- Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol.* 1996;7:687-93.
- Giani L, Vigano L, Locatelli A, et al. Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:1906-15.
- Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, et al. Current status of Taxotere (docetaxel) as a new treatment in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1995;33:39-46.
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, 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;11 203-9.

37. Iwata H, Nakamura S, Toi M, 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.
38. Ohno S, Toi M, Kuroi K, et al. Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2005;59 Suppl 2:S323-4.
39. Hirano A, Shimizu T, Watanabe O, et al. Epirubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel as primary systemic chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Anticancer Research*. 2008;28:4137-42.
40. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, 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.