

11235

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

***“DOCETAXEL ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER  
DE MAMA EN ETAPAS LOCALMENTE AVANZADAS”***

**TRABAJO QUE PRESENTA EL  
*DR. EDWIN EFRAÍN FRANCO GONZÁLEZ*  
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE  
ONCOLOGÍA MÉDICA**

328727

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



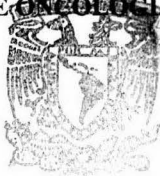
CENTRO MEDICO NACIONAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

*Serafin Delgado*  
DR. SERAFÍN DELGADO GALLARDO

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y ASESOR DE TESIS



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en forma electrónica el contenido de mi trabajo intelectual.

NOMBRE: Edwin Efraim  
Franco González

FECHA: 3 marzo 2004

FIRMA: 

## AGRADECIMIENTOS

### *A DIOS*

Por permitirme alcanzar esta meta y por estar conmigo en todo momento, como amigo que nunca falla.

### *A MI PADRE, EMILIO JOSÉ FRANCO HERRERA (†)*

Por tu ejemplo inigualable de trabajo y dedicación que me ayudaron a lograr este objetivo. Siempre te recuerdo con cariño.

### *A MI MADRE, MARIA DEL S. GONZÁLEZ ALONZO*

Por tus desvelos y oraciones que han sido fortaleza de mi espíritu, pero sobre todo gracias por tu inmenso amor.

### *A EMILIO, WILMA, FREDY, JORGE Y RAYMUNDO*

Gracias por ser su hermanito consentido. Por estar a mi lado y brindarme su amor en todo momento.

### *A MIS SOBRINOS (son 15)*

Por dar alegría y vida a mi familia

### *A DR. JUAN ALEJANDRO SILVA*

Por ser un maestro excepcional, por enseñarme el lado humano, a veces olvidado de la oncología, pero sobre todo gracias por haberme brindado su amistad.

### *A TODOS MIS MAESTROS*

Por su esfuerzo y dedicación en dirigir mi formación.

### *A TODOS LOS QUE OLVIDE MENCIONAR*

Mil gracias. Que Dios los bendiga.

## CONTENIDO

1.- TÍTULO .....	ii
2.- AGRADECIMIENTOS .....	iii
3.- ANTECEDENTES	
3.1.- Cáncer de mama localmente avanzado .....	1
3.2.- Terapia sistémica primaria .....	1
3.3.- Terapia adyuvante con docetaxel .....	2
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
5.- OBJETIVOS	
5.1.- Objetivo primario .....	8
5.2.- Objetivos secundarios .....	8
6.- MATERIAL Y MÉTODOS	
6.1.- Tipo de estudio .....	8
6.2.- Población de estudio .....	8
6.3.- Criterios de inclusión .....	8
6.4.- Criterios de exclusión .....	9
6.5.- Definición de variables operacionales .....	9
7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
8.- RESULTADOS	
8.1.- Pacientes .....	11
8.2.- Etapas .....	11
8.3.- Edad .....	11
8.4.- Quimioterapia neoadyuvante .....	11
8.5.- Radioterapia .....	11
8.6.- Cirugía .....	11
8.7.- Histología .....	12
8.8.- Grado histológico .....	12
8.9.- Tamaño tumoral patológico .....	12
8.10.- Permeación vascular/linfática .....	12
8.11.- Ganglios linfáticos .....	12
8.12.- HER-2/neu .....	12
8.13.- Estrógenos .....	13
8.14.- Ciclos de docetaxel .....	13

8.15.- Recurrencias .....	13
8.16.- Estado actual .....	14
9.- SOBREVIDA	
9.1.- Período Libre de Enfermedad .....	15
9.2.- Supervivencia Global .....	16
9.2.1.- De acuerdo al tamaño tumoral .....	17
9.2.2.- De acuerdo al estado ganglionar .....	18
9.2.3.- De acuerdo al estado ganglionar .....	19
9.2.4.- De acuerdo al estado estrogénico .....	20
10.- DISCUSIÓN .....	22
11.- CONCLUSIÓN .....	25
12.- BIBLIOGRAFÍA.....	26



## ANTECEDENTES

### ***CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO***

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) representa un subgrupo de cánceres que comparten un amplio espectro de tumores malignos de la mama y representan entre el 10 % y 30% de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama, dependiendo del área geográfica. El CMLA comprenden las Etapas II-B, III-A, III-B, III-C, y Carcinoma Inflamatorio (CI) de acuerdo a la clasificación TNM<sup>1</sup>, es decir tumores mayores a 5 cm en su diámetro mayor, tumores de cualquier tamaño con invasión directa a la piel de la mama o la parilla costal o con extensión a los ganglios linfáticos regionales<sup>2</sup>.

***Terapia sistémica primaria.***- El manejo óptimo del CMLA generalmente incluye una combinación de quimioterapia sistémica primaria también llamada quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante<sup>3,4</sup>, seguida de cirugía (si es posible) y radioterapia local y quimioterapia adyuvante con o sin terapia hormonal<sup>5</sup>. Debido al pobre resultado a largo plazo después del tratamiento locorregional como modalidad de tratamiento único<sup>6</sup>, se originó la introducción de quimioterapia y hormonoterapia. La inducción con quimioterapia seguida de radioterapia y/o cirugía ha sido estudiado por múltiples grupos en pequeños estudios que indican un mejor resultado en el tiempo a la progresión y duración de la sobrevida<sup>7</sup>. El beneficio de la quimioterapia y hormonoterapia fue posteriormente confirmado en un gran estudio aleatorizado<sup>8,9</sup>.

La terapia sistémica primaria esta basada en hipótesis de modelos experimentales animales<sup>10, 11, 12, 13, 14</sup>, e introducida en la práctica clínica en los 70' asumiendo que las células tumorales tienden a diseminarse antes del diagnóstico e independientemente de la manipulación mecánica del tumor por el cirujano, estando considerablemente mas sensible a la terapia sistémica primaria que a la terapia sistémica adyuvante. Altas tasas de regresión tumoral de aproximadamente 70% se han logrado con la terapia sistémica primaria como una opción de tratamiento estándar para pacientes con CMLA inoperable o inflamatorio<sup>15</sup>. En 1980s, el uso de terapia sistémica primaria mostró mejorar las tasas de cirugía conservadora de la mama en mas del 98% en pacientes con grandes tumores mamarios<sup>16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23</sup>. Durante el mismo período, Forrest y cols.<sup>24</sup> demostraron que la terapia sistémica primaria permite la respuesta tumoral primaria y sirve como una prueba in vivo de la quimiosensibilidad<sup>25</sup>. Una reducción en el volumen del tumor primario puede ser usado para predecir una reducción del volumen tumoral micrometastásico con un mejor beneficio clínico.

La intención de administrar tempranamente el tratamiento sistémico con quimioterapia antes del tratamiento radical, es reducir el tamaño del tumor primario (downstage), permitiendo 1) Tratamientos conservadores de la mama, 2) Facilitar el tratamiento local (cirugía o radioterapia). 3) Eliminar enfermedad micrometastásica oculta con la esperanza de mejor la sobrevida y 4) Obtener información in vivo, relacionada con la respuesta tumoral<sup>26, 27, 28</sup>.

Revisando las guías para el tratamiento del cáncer de mama publicadas por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y por el Panel de expertos del Consenso de St. Gallen (St. Gallen, Suiza)<sup>29, 30</sup>, nos podemos dar cuenta que estas recomendaciones, se aplican a pacientes con etapas tempranas de cáncer de mama, así mismo una gran proporción de casos de CMLA son excluidos de estudios prospectivos de terapia sistémica y por lo tanto no se incluyen en los metaanálisis realizados periódicamente por el Grupo Colaborativo de Estudios de Cáncer de Mama Temprano<sup>31, 32</sup>,<sup>33</sup> en el que muchos clínicos basan sus recomendaciones para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama. Estos pacientes por lo tanto requieren diferentes estrategias de tratamiento.

Mucha de la evidencia comparable de terapia sistémica primaria con terapia sistémica adyuvante, proviene de estudios clínicos aleatorizados controlados de pacientes con cáncer de mama operable. Estos estudios han mostrado que la terapia sistémica primaria con ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo<sup>34</sup>; doxorubicina y ciclofosfamida (NSABP B-18)<sup>35</sup>; fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida<sup>36</sup> o fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (Estudio 10902)<sup>37</sup>, ofrecen los mismos beneficios en Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) y Sobrevida Global (SG), que con el tratamiento sistémico adyuvante con la misma combinación de drogas. Adicionalmente la terapia sistémica primaria aumenta la proporción de pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos para enfermedad metastásica y las tasas de cirugía conservadora de la mama con altas tasas de respuesta clínica, pero bajas tasas de respuesta patológica.

Múltiples estudios clínicos en cáncer de mama operable han comparado diferentes esquemas de terapia sistémica primaria, en pacientes con tumores tan pequeños como de 1 a 2 cm. La respuesta completa patológica (pRC) de estos tumores se correlaciona fuertemente tanto con prolongación de la SLE como de la SG<sup>38, 39, 40, 41</sup> (Aunque la progresión tumoral durante la terapia sistémica primaria es rara [aproximadamente 3%] su presencia predice un peor pronóstico)<sup>18, 37, 38</sup>. La pRC (ausencia de células tumorales identificables en la pieza de mastectomía) ha sido reportado en 6% a 19% en pacientes que reciben terapia sistémica primaria<sup>42, 43, 44, 45, 46, 47, 48</sup>. En la mayoría de los grandes estudios clínicos que comparan terapia sistémica primaria con terapia sistémica adyuvante, los esquemas de quimioterapia primaria que resultan en altas tasas de pRC, están asociadas con altas tasas de conservación exitosa de la mama y una gran proporción de pacientes se encuentran libres de enfermedad metastásica ganglionar axilar. Ninguno de grandes estudios clínicos ha demostrado ventaja en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a favor de la terapia sistémica primaria.

El papel de la quimioterapia sistémica para el cáncer de mama operable y CMLA continua siendo evaluado en estudios clínicos aleatorizados.

**Terapia adyuvante con Docetaxel (Taxotere).**- La quimioterapia adyuvante también llamada posoperatoria<sup>49</sup>, es un componente integral del tratamiento curativo multidisciplinario del cáncer de mama y sus beneficios obtenidos en sobrevida con regímenes de poliquimioterapia basados en antraciclinas se encuentran ahora con un nivel basado en evidencia 1<sup>50</sup> Esta adyuvancia, después de terapia sistémica primaria, en pacientes con CMLA es parte integral del tratamiento, sin embargo se ha argumentado que

es más apropiado administrar la máxima quimioterapia antes de la cirugía, cuando su eficacia puede ser fácilmente valorada. A la fecha no hay datos que apoyen o nieguen el uso de quimioterapia adyuvante cuando la respuesta del tumor primario o de los ganglios linfáticos a la terapia sistémica primaria es inadecuada. Tampoco se conoce si el uso de quimioterapia preoperatoria y adyuvante juntos proporcione mejores o peores resultados que los resultados obtenidos con la administración de toda la quimioterapia preoperatoriamente<sup>4</sup>. Datos concluyentes a este respecto podrán estar disponibles en un futuro próximo mediante los estudios de el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial B-27 o del European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer<sup>46, 47, 51</sup>.

Durante la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2002, se centró la atención en el estudio del Grupo de Investigación Internacional en Cáncer de Mama BCIRG 001<sup>52</sup> que comparó 6 ciclos del esquema con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) contra 6 ciclos de fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC) en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos.

Por muchos años, se consideró 6 ciclos del régimen fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) 100 (6 FEC 100), como el tratamiento adyuvante estándar para pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares positivos. Esta posición de basa en 2 estudios principales. El primer estudio GFEE 01<sup>53</sup> en el marco metastásico, demostró que epirrubicina fue efectiva y menos tóxica que doxorubicina cuando se administró a dosis equimolares (50 mg/m<sup>2</sup>). El segundo estudio FASG-05<sup>54</sup>, que compara 6 ciclos de FEC 50 (5 FEC 50) con 6 FEC 100 en pacientes con cáncer de mama ganglios positivos de pobre pronóstico, demostrando mejoría significativa tanto en SLE a 5 años como en SG con el régimen de FEC 100. Usando el estudio FASG-05 como base, se analizó la SLE y SG usando el método de Kaplan-Meier con un seguimiento de 33 meses y ajustando a los pacientes y los criterios tumorales, fue posible compararlos con los pacientes del BCIRG 001. En pacientes con mas de 3 ganglios y sin ningún ajuste, la comparación homogénea mostró una SLE a 33 meses de 69% con TAC y 77.3% con FEC 100, a los 33 meses la SG fue de 86% y 88% respectivamente. Estos resultados confirman que el régimen de FEC 100 debe permanecer como uno de los tratamientos estándar en el marco adyuvante para pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares positivos. En efecto, este régimen parece ser por lo menos similar al régimen de TAC, aunque con menos toxicidad en términos de efectos adversos hematológicos y cardiacos. Es necesario un seguimiento a largo plazo para examinar tanto eficacia como seguridad, antes de concluir en alguna ventaja del régimen de TAC. Al momento actual nosotros postulamos que el tratamiento adyuvante en cáncer de mama debe ser basado en antraciclina usando una dosis óptima y que epirrubicina a 100 mg/m<sup>2</sup>, permanece como una mejor opción entre estos fármacos<sup>55</sup>.

La integración de taxanes en el marco adyuvante es actualmente sujeto de intensa discusión. Los resultados del primer análisis interno del (BCIRG) 001, mostró que a los 33 meses de seguimiento el régimen TAC fue superior a FAC en términos del objetivo principal SLE [Riesgo Relativo (RR) TAC/FAC, 0.68;  $P = 0.0011$ ]<sup>52</sup> Estos resultados fueron mas sorprendentes en pacientes que presentaron 1 a 3 ganglios linfáticos afectados (definidos prospectivamente) en quienes el RR de recurrencia fue de 0.50 ( $P = 0.0002$ ). En pacientes con 4 o mas ganglios afectados no se encontró diferencia estadísticamente

significativa en SLE (RR, 0.86;  $P = 0.33$ ) Estas diferencias significativas se trasladan absolutamente al número de pacientes que están libres de enfermedad a los 33 meses (TAC 82%; FAC 74%). Entre aquellos con 1 a 3 ganglios positivos, 90% en el grupo TAC permanecieron libres de enfermedad, comparados con 79% tratados con FAC. También hay una tendencia a mejorar la Sobrevida Global (SG) en el grupo de TAC, pero esta tendencia no logró una diferencia estadísticamente significativa (RR, 0.76;  $P = 0.11$ ). No hay diferencias en SG en pacientes con 4 o mas ganglios axilares positivos. Globalmente el 92% de aquellos tratados con TAC estaban vivos al momento del análisis interno, comparado con 87% de los tratados con FAC. El análisis primario con respecto a SLE y sobrevida global fue confirmado por un análisis no ajustado al estado ganglionar y por modelo multivariable de Cox. En adición, la superioridad de TAC en términos de SLE ha sido también observado en otros cohortes seleccionados de pacientes. En particular TAC parece mejorar los beneficios sin tener en cuenta el estado de receptores hormonales o nivel de expresión de HER2<sup>56</sup>.

Haciendo a un lado el hecho de que comparar retrospectivamente subgrupos homogéneos de diferentes estudios prospectivos aleatorizados puede ser debatible, es claro que el FASG-05 incluye principalmente un subgrupo con ganglios positivos (4 o mas ganglios positivos). En el estudio BCIRG 001, el análisis planeado de SLE y SG por estado ganglionar, fue definido prospectivamente con mayor poder estadístico y no mostró diferencias entre TAC y FAC para pacientes con mas de 3 ganglios, mientras que la principal diferencia a favor de TAC fue vista claramente en pacientes con 1 a 3 ganglios. Adicionalmente, cuando analizamos SLE para pacientes con mas de 3 ganglios, estratificados retrospectivamente en 4 a 10 ganglios y mas de 10 ganglios, RR para TAC/FAC fue de 0.78 y 1.06 respectivamente, indicando que los pacientes con mas de 3 ganglios no logran ningún beneficio de TAC sobre FAC. Esto también puede indicar una potencial relación lineal entre el número de ganglios positivos y el potencial beneficio esperado de TAC sobre FAC (a menor número de ganglios, un mayor beneficio y viceversa), con el número de ganglios como una variable continua<sup>56</sup>.

Globalmente, no hay duda que regímenes tales como FEC 100 y el FEC canadiense son combinaciones óptimas de antraciclinas y a la fecha permanecen como una opción para pacientes con cáncer de mama ganglios positivos, principalmente para aquellos con mas de 3 ganglios positivos. Sin embargo, TAC representa una clara opción para pacientes en el marco adyuvante, conociendo que el beneficio adicional puede ser inversamente proporcional al número de ganglios positivos. Consecuentemente, este beneficio de TAC sobre FAC es máximo para pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, después parece descender linealmente con el número de ganglios positivos, iniciando de 4 a 9, llegando a no existir para pacientes con mas de 10 ganglios positivos. Son necesarios mayores datos y mayor seguimiento de estudios de investigación que integren taxanes y en particular docetaxel y así poder prever posibles cambios en la terapia de pacientes con cáncer de mama temprano<sup>56</sup>.

Recientes estudios se han dirigido para integrar a los taxanes, paclitaxel y docetaxel, en el marco adyuvante, pero a la fecha, los estudios aún están en etapas tempranas. Estudios de adyuvancia requieren miles de pacientes y muchos años para alcanzar su madurez. Muchos estudios se iniciaron en 1990 y aún no están maduros. Para pacientes con ganglios

positivos, la evidencia disponible suporta el uso de taxanes como tratamiento adyuvante, desde que son seguros y parecen proporcionar beneficio. De ahí en adelante, docetaxel promete ser significativo en el marco adyuvante y estudios futuros así como un futuro seguimiento de los estudios existentes, se esperan ansiosamente para ayudar a determinar si docetaxel es mejor darlo secuencialmente o concurrentemente con doxorubicina o epirubicina<sup>57</sup>. A este respecto, Cardoso y cols.<sup>58</sup> realizó un estudio que demostró la posibilidad de administrar doxorubicina seguida de docetaxel ó docetaxel seguida de doxorubicina en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos, con limitados efectos adversos grado 3 y 4, sin embargo no fue posible obtener alguna conclusión debido al número limitado de pacientes.

En la práctica clínica, los taxanes actualmente son la terapia estándar en cáncer de mama metastásico después de quimioterapia previa, en particular cuando las antraciclinas han fallado. Su papel en combinación con antraciclinas en la terapia de primera línea para cáncer de mama avanzado esta emergiendo y aporta una luz en el potencial beneficio de los taxanes en el marco adyuvante. Sin embargo, el impacto de los taxanes en la historia natural del cáncer de mama aún no se ha definido, a pesar de la tendencia de resultados que sugieren que estos agentes tienen un potencial significativo de mejoría en avanzada y mas importantemente, terapia adyuvante de cáncer de mama. Los resultados de todos los estudios fase III finalizados y en marcha, como primera línea en el marco metastásico y en adyuvancia, ayudarán a determinar si los taxanes pueden en un futuro mejorar los resultados en cáncer de mama o no<sup>59</sup>.

Debido a la toxicidad cardíaca relacionada con las interacciones farmacocinéticas entre las antraciclinas y el paclitaxel, las estrategias adyuvantes con este fármaco se enfocaron principalmente en un manejo secuencial (AC seguido de paclitaxel). En contraste, las estrategias adyuvantes con docetaxel fueron implementadas tanto en forma secuencial como combinado con antraciclinas. Los resultados de todos estos estudios en el marco adyuvante son esperados con mucho interés con la finalidad de poder establecer el papel de los taxanes en cáncer de mama adyuvante<sup>60</sup>.

Es indiscutible que en los últimos 20 años, el pronóstico de las mujeres con diagnóstico de CMLA ha mejorado significativamente con el reconocimiento de la eficacia del tratamiento multimodal para reducir tanto local como recurrencias distantes, incluso en pacientes con cáncer inflamatorio. La mayoría de los pacientes con tumores grandes que responden a la terapia sistémica primaria con un régimen basado en antraciclinas, son susceptibles de cirugía conservadora de la mama y permiten la resección en la mayoría de pacientes con enfermedad operable. Sin embargo con este manejo, únicamente un pequeño porcentaje de pacientes logran una respuesta patológica completa. La SLE y SG están correlacionadas con la extensión de enfermedad residual en la mama y los ganglios axilares después de la terapia sistémica primaria. La adición de docetaxel, tanto en combinación con antraciclinas o como un régimen separado administrado antes o después de la terapia basada en antraciclinas, incrementa las tasas de respuesta clínica y patológica y puede mejorar la SLE. Con la excepción de las pacientes con cáncer inflamatorio, la cirugía conservadora de la mama seguida de radioterapia, no compromete los resultados. La mastectomía parcial debe acompañarse de disección nodal estándar en pacientes con axila positiva clínica o radiográfica; En pacientes con axila negativa, muestras del ganglio

centinela, con subsecuente disección axilar se reserva para pacientes con ganglios afectados, y de esta manera puede reducirse la morbilidad posoperatoria. Los pacientes que reciben únicamente terapia sistémica primaria con antraciclinas, son quienes tienen mayor enfermedad residual en la mama y la axila al momento de la cirugía y deben recibir quimioterapia adyuvante con Taxanes. La radiación posoperatoria a la mama residual, o a la parilla costal y a las áreas ganglionares axilares reduce las recurrencias locorreregionales, pero su impacto en la SG, permanece controversial, pero no así en el período libre de enfermedad (PLE) o en la recurrencia local. La terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno mejora la SLE y SG en pacientes con tumores receptores hormonal positivos (RH +), y la ablación ovárica puede ser considerada en pacientes premenopáusicas con tumores RH + y múltiples ganglios afectados. La terapia hormonal neoadyuvante tanto con tamoxifeno como con inhibidores de aromatasas pueden beneficiar a pacientes de edad avanzada con tumores RH +, en quienes la quimioterapia no es una opción. Ninguna ventaja ha sido demostrada con altas dosis de quimioterapia tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia en CMLA. Las nuevas modalidades de tratamiento incluyendo trastuzumab en pacientes cuyos tumores sobreexpresan Her-2 y otros agentes biológicos, no tienen hasta el momento un papel esclarecido en el manejo del CMLA<sup>61</sup>.

La mayoría de los estudios clínicos en desarrollo de quimioterapia adyuvante con docetaxel están efectuándose en uno de las siguientes estrategias: 1) Adición secuencial de docetaxel a las combinaciones existentes; 2) La combinación simultánea de docetaxel a un régimen existente y 3) La sustitución de uno de los fármacos de una combinación estándar por docetaxel. Estos tres enfoques se encuentran bajo intensa investigación en grandes estudios multicéntricos y multinacionales. Los resultados de estos estudios prospectivos y aleatorizados fase III, podrán probablemente en el futuro, establecer la contribución del docetaxel en el tratamiento curativo del cáncer de mama y determinar la manera óptima de su incorporación en la terapia adyuvante estándar<sup>49</sup>.

Dado que los taxanes, representan los agentes de quimioterapia (QT) más activos desarrollados en el tratamiento de cáncer de mama avanzado en la década pasada, actualmente empiezan a incorporarse en estudios de QT adyuvante para cáncer de mama con ganglios positivos con la esperanza de mejorar los resultados logrados con CMF o esquemas basados en antraciclinas. Hasta el momento existen 3 estudios aleatorizados fase III de quimioterapia adyuvante secuencial con doxorubicina y ciclofosfamida seguido de taxanes: El Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9344) que ha enrolado a 3,170 mujeres que demostró una reducción del 22% en el riesgo relativo de recurrencia y un 26% de reducción en el riesgo de muerte en el grupo de paclitaxel<sup>62</sup>, el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Cancer (NSABP B-28) con 3,060 pacientes y el M. D. Anderson con 54 pacientes, y que han sido reportados con un seguimiento medio de 52, 34 y 43 meses respectivamente, los cuales sugieren que los taxanes son componentes valiosos de la quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, incluyendo aquellas con receptor estrogénico positivo y/o afectación extensa de los ganglios linfáticos. La revisión crítica de estos 3 estudios y teniendo una visión general de la mayoría de los otros estudios clínicos aleatorizados, hay acumuladas más de 17,000 mujeres en las cuales se está investigando el potencial de los taxanes en la terapia adyuvante del cáncer de mama<sup>63</sup>. Dado que el beneficio inicial de los taxanes sugerido por el CALGB 9344 no fue confirmada por los otros 2 estudios, con esos datos únicamente se

ha logrado alcanzar un nivel de evidencia 2 con respecto a la contribución positiva de estos agentes en los resultados del marco adyuvante en cáncer de mama. Argumentando que el nivel de evidencia 1 es altamente deseable antes de adoptar regímenes basados en taxanes en la práctica estándar, son necesarios mas estudios prospectivos que valoren la utilidad de los taxanes en el CMLA<sup>64</sup>.

Varios estudios clínicos que evalúan la utilidad de la terapia adyuvante con taxanes se encuentran actualmente en desarrollo o recientemente han completado su reclutamiento; Pero los resultados de muchos de estos estudios aún son inconclusos y no apoyan el uso rutinario de taxanes en el marco adyuvante, con excepción del BCIRG 001<sup>65</sup>.

A la fecha actual, los esquemas TAC y doxorrubicina/taxotere han sido comparados con esquemas que no contienen taxanes en estudios adyuvantes aleatorizados los cuales han completado su reclutamiento, sin embargo los resultados aún son prematuros para emitir conclusiones. Existe además una segunda generación de estudios adyuvantes que comparan la quimioterapia con taxotere secuencial contra la sincrónica. Mas aún, existen datos preclínicos que sugieren un interacción sinérgica entre docetaxel, sales de platino y trastuzumab, como lo demuestran los datos preliminares de un estudio piloto en pacientes con enfermedad metastásica positiva a HER-2, mostrando tolerabilidad y actividad. Estudios adyuvantes de esta nueva combinación de tres agentes están en desarrollo en pacientes con cáncer de mama HER-2 positiva en etapas tempranas<sup>66</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a que el beneficio real del docetaxel adyuvante en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas aun no se ha definido, y dada la importancia del cáncer de mama en etapas localmente avanzadas en países como México, donde continúa siendo un problema importante en la práctica clínica oncológica, se realizó el presente estudio con la finalidad de evaluar la influencia del docetaxel adyuvante como parte de un tratamiento multimodal en pacientes con cáncer de mama en etapa localmente avanzada, después del tratamiento neoadyuvante con un esquema basado en antraciclinas.

### **OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar sobrevida global y periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama con etapa localmente avanzada, después de completar un manejo multimodal basado en un esquema neoadyuvante con antraciclinas, mastectomía radical modificada y radioterapia, seguido de tratamiento adyuvante con docetaxel.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1.- Identificar los factores que contribuyen de manera significativa en los resultados de sobrevida global y periodo libre de enfermedad: a) Etapa clínica, b) Histología, c) Grado tumoral, d) Tamaño tumoral patológico, e) Permeación vascular/linfática, f) Estado ganglionar axilar, g) Sobreexpresión de HER-2/neu, y h) Estado estrogénico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Tipo de estudio***

Retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

### ***Población de estudio***

Se revisaron los expedientes clínicos, de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con etapa clínica localmente avanzada que inicialmente fueron tratadas con un esquema de quimioterapia neoadyuvante basado en antraciclinas, y que después de completar su tratamiento radical recibieron un manejo adyuvante con un mínimo de 4 ciclos de docetaxel.

### ***Criterios de inclusión***

- 1.- Pacientes con Reporte Histopatológico de cáncer de mama.
- 2.- Etapas clínicas localmente avanzadas [II-B (T3N0), III-A, III-B y III-C)] que fueron tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 3.- Tratamiento inicial completo con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas.
- 4.- Tratamiento radical completo con cirugía ± RT.
- 5.- Tratamiento adyuvante completo con mínimo 4 ciclos de docetaxel.



### **Criterios de exclusión**

- 1.- Pacientes con etapas tempranas (I y II-A).
- 2.- Pacientes que recibieron alguna modalidad de tratamiento fuera de este hospital.
- 3.- Paciente con cáncer de mama recurrente, o metastásico (etapa IV).
- 4.- Pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante con fármacos diferentes a docetaxel.
- 5.- Pacientes que no hayan recibido tratamiento quirúrgico completo.
- 6.- Haber recibido taxanes (docetaxel o paclitaxel) durante la neoadyuvancia.

### **Definición de variables operacionales:**

**Edad.-** Número de años cumplidos según lo registrado en el expediente clínico.

**Etapas clínicas.-** Se incluyeron etapas localmente avanzadas II-B (T3N0M0), III-A, III-B y III-C de acuerdo a la Clasificación de Tumores Malignos de la UICC (6<sup>a</sup> edición).

**Quimioterapia neoadyuvante.-** Esquema de quimioterapia administrado como terapia sistémica primaria basado en antraciclinas.

**Radioterapia.-** Se reportó si recibió ciclo mamario completo, el cual consistió en radiar el lecho tumoral mediante 2 campos tangenciales equivalente a 50 Gy. en 25 fracciones y a las zonas linfoportadoras en un solo campo directo a una profundidad de 3 cm con una dosis de 50 Gy. en 25 fracciones. Indicando si recibieron esta modalidad preoperatoriamente o posoperatoriamente y si completaron esta modalidad de tratamiento.

**Cirugía.-** El tipo de cirugía registrada en la nota posoperatoria.

**Histología.-** Variante histopatológica del cáncer de mama registrada en el reporte histopatológico definitivo.

**Grado histológico.-** El reportado en el reporte histopatológico definitivo.

**Tamaño tumoral patológico.-** El reportado en el reporte histopatológico definitivo. Para el análisis de los datos se agruparon de acuerdo a la clasificación patológica del TNM (pT1 = ≤ 2 cm, pT2 = >2 – 5 cm, pT3 = > 5 cm, pT4 = afectación de la piel o parilla costal).

**Permeación vascular/linfática.-** Reportado como presente, ausente o no valorado en el reporte histopatológico definitivo.

**Ganglios linfáticos.-** El número de ganglios linfáticos axilares positivos para metástasis y el número del total de la disección axilar registrados en el reporte histopatológico definitivo.

**HER-2/neu.-** Reportada como positivo únicamente si la sobreexpresión fue +++ o, negativa si la expresión fue de ++ o menor.

**Estrógenos.-** El estado de los receptores estrogénicos, reportado como positiva cuando la expresión fue de + a ++++ (5 – 100%) o negativa.

**Ciclos de docetaxel.-** El número de ciclos de quimioterapia con docetaxel administrado en forma adyuvante, con mínimo de 4.

**Período Libre de Enfermedad (PLE).-** Se consideró el intervalo de tiempo entre la fecha de aplicación del último ciclo de docetaxel y la fecha de recurrencia.

**Supervivencia Global (SG).-** Se consideró el intervalo de tiempo entre la fecha del diagnóstico y la última consulta registrada en el expediente clínico o la fecha de defunción. Se tomaron en cuenta a los vivos sin enfermedad, vivos con enfermedad y los muertos por otra causa diferente al cáncer de mama. En el análisis de muertes se incluyeron las muertes por enfermedad y los perdidos con enfermedad.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó el análisis descriptivo del grupo de estudio, obteniendo los porcentajes de las variables cualitativas que se representarán en tablas y gráficas y resumiendo por medio de las medidas de tendencia central y dispersión de los datos de las variables cuantitativas.

Se obtuvo la supervivencia libre de enfermedad y global del grupo, mediante el método de Kaplan-Meier. Posteriormente, se realizó un análisis multivariado de supervivencia de acuerdo a los factores pronósticos clínicos e histopatológicos que influyen en la sobrevida global mediante la regresión de Cox.

## RESULTADOS

**Pacientes.-** Se revisaron los expedientes clínicos de 761 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama que recibieron docetaxel en algún momento de su enfermedad de enero 1999 a marzo 2003.

Se incluyeron en el análisis las pacientes (n = 130) con etapas localmente avanzadas que completaron su tratamiento en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el cual consistió en una primera fase con quimioterapia neoadyuvante con un esquema basado en antraciclinas, en una segunda fase recibieron tratamiento radical con cirugía ± radioterapia y finalmente en la tercera fase completaron su manejo con quimioterapia adyuvante basada en mínimo 4 ciclos de docetaxel.

**Etapas.-** En relación a las etapas clínicas 4 pacientes (3.1%) tuvieron II-B, 67 (51.5%) III-A, 52 (40%) tuvieron III-B y 7 pacientes (5.4%) tuvieron III-C.

**Edad.-** La media de edad fue de 49.2 años  $\pm$  9.65 años (rango de 25 a 72 años). Todas las pacientes fueron del sexo femenino.

**Quimioterapia neoadyuvante.-** 66 pacientes (50.8%) recibieron FEC (Fluorouracilo, 4-Epirrubicina y Ciclofosfamida a 500 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup> y 500 mg/m<sup>2</sup> respectivamente), 57 (43.8%) recibieron EC (4-Epirrubicina y Ciclofosfamida a 75 mg/m<sup>2</sup> y 500 mg/m<sup>2</sup> respectivamente), 2 pacientes (1.5%) recibieron 4-Epirrubicina/Nabelvine (75 mg/m<sup>2</sup> y 25 mg/m<sup>2</sup> respectivamente), 3 (2.3%) recibieron 4-Epirrubicina/Gemcitabine (75 mg/m<sup>2</sup> y 1000 mg/m<sup>2</sup> respectivamente) y los 2 pacientes restantes recibieron otras combinaciones con antraciclinas. El 83.1% de los pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (La mediana de tratamientos previos fue de 4, rango de 3 a 6 ciclos).

**Radioterapia.-** En general 127 pacientes (97.6%) recibieron radioterapia, 31 pacientes en forma preoperatoria y 96 en forma postoperatoria. En solo 2 pacientes el ciclo mamario fue incompleto debido a la morbilidad de la misma.

**Cirugía.-** 124 pacientes (95.4%) fueron sometidos a Mastectomía Radical Modificada (90% tipo Madden, y 5.4% Patey). En solo 5 pacientes (3.9%) fue posible realizar cirugía conservadora, en una de ellas no se realizó disección radical de axila, por no haber evidencia clínica ni radiográfica de enfermedad axilar (T4bN0M0). En una paciente solo se realizó disección radical de axila por no haber evidencia clínica ni radiográfica de enfermedad en la mama (TxN2M0). Las características preoperatorias y el tratamiento radical de las pacientes se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.- Características pre-operatorias y tratamiento radical realizado**

<b>VARIABLE</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
<b>ETAPA CLÍNICA</b>			<b>RADIOTERAPIA</b>		
II-B	4	3.1	Pre-operatoria	31	23.84
III-A	67	51.5	Ciclo incompleto	1	
III-B	52	40.0	Post-operatoria	96	73.84
III-C	7	5.4	Ciclo incompleto	1	
Total	130	100	Nunca	3	2.32
			Total	130	100
<b>QT NEOADYUVANTE</b>			<b>CIRUGÍA</b>		
FEC	66	50.8	MRM	124	95.4
EC	57	43.8	Madden	117	90
4-EPI/Navelbine	2	1.5	Patey	7	5.4
4-EPI/Gemcitabine	3	2.3	Conservadora	5	3.9
OTROS	2	1.5	Solo DRA	1	0.8
Total	130	100	Total	130	100

**Histología.-** Se encontraron 4 principales tipos histológicos. el mas frecuente fue el Carcinoma Ductal Infiltrante en 102 pacientes (78.4 %), y sus principales variantes histológicas encontradas fueron el subtipo micropapilar en 3 pacientes, mucinoso en 3 pacientes, poco diferenciado en 3 pacientes y asociado a enfermedad de Paget en una paciente. La segunda histología mas frecuente fue el Carcinoma Lobulillar Infiltrante en 10 pacientes (7.7 %). El Carcinoma Mixto Infiltrante (Ductal y lobulillar) se reportó en 9 pacientes (6.9 %) y en una paciente (0.8 %) se reportó Carcinoma Ductal *in situ*. En solo 8 pacientes (6.2 %) se encontró una Respuesta Completa patológica (pRC).

**Grado histológico.-** En 3 pacientes (2.3%) el grado histológico fue I, en 66 (50%) fue II y en 16 (12.3%) fue III. Sin embargo en 37 pacientes (29.2%) no fue posible su determinación.

**Tamaño tumoral patológico.-** La mediana del tamaño encontrado en el reporte histopatológico fue de 3 cm, con un rango de 0 a 13 cm.

**Permeación vascular/linfática.-** Estuvo presente en 53 pacientes (40.8%), sin embargo desafortunadamente en 71 pacientes (54.6%) no fue posible su determinación.

**Ganglios linfáticos.-** Con una media de  $17.67 \pm 7.57$  ganglios linfáticos axilares obtenidos en la disección (rango de 3-38), en 20 pacientes (15.4%) no se encontró evidencia de afectación metastásica axilar, 37 (28.5%) tuvieron afectación de 1-3 ganglios axilares, 36 (27.6%) tuvieron afectación de 4-9 ganglios axilares y 37 pacientes (28.5%) presentaron metástasis en mas de 10 ganglios axilares.

**HER-2/neu.-** La sobreexpresión del HER-2/neu. se encontró en 13 pacientes (10%), sin embargo en mas del 60% de las pacientes no se realizó su determinación.

**Estrógenos.-** En el 30% de las pacientes la expresión del receptor estrogénico fue positiva y negativa en el 26.2%, sin embargo desafortunadamente en mas del 43.8% no fue realizada la determinación. Los hallazgos del registro histopatológico se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.- Hallazgos encontrados en el reporte histopatológico definitivo**

<b>VARIABLE</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
<b>HISTOLOGÍA</b>			<b>HER-2/neu</b>		
Ductal infiltrante	102	78.4	Sobre-expresión	13	10
* micropapilar	3	2.3	Negativo	38	29.2
* mucinoso	3	2.3	No evaluado	79	60.8
* poco diferenciado	3	2.3	Total	130	100
* asociado a Paget	1	0.8			
Lobulillar infiltrante	10	7.7			
Mixto infiltrante	9	6.9			
Ductal <i>in situ</i>	1	0.8			
pRC	8	6.2			
Total	130	100			
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			<b>ESTRÓGENOS</b>		
I	3	2.3	Positivos	39	30
II	66	50	Negativos	34	26.2
III	16	12.3	No evaluado	57	43.8
No evaluado	37	29.2	Total	130	100
pRC	8	6.2			
Total	130	100			
<b>PERMEACIÓN VASCULAR/LINFÁTICA</b>			<b>PROGESTERONA</b>		
Presente	53	40.8	Positivos	24	18.4
No evaluado	71	54.6	Negativos	40	30.8
			No evaluado	66	50.8
			Total	130	100
<b>ESTADO GANGLIONAR</b>					
0	20	15.4			
1-3	37	28.5			
4-9	36	27.6			
≥ 10	37	28.5			
Total	130	100			

**Ciclos de Docetaxel.-** El 94.6% de las pacientes recibieron 4 ciclos de docetaxel adyuvante, media de  $4 \pm 0.4$  (rango de 4-6) a una dosis de 75-100 mg/m<sup>2</sup> c/21 días.

**Recurrencias.-** En los pacientes que recurrieron la mediana del periodo libre de enfermedad fue de 7 meses con un rango de 1-38 meses. En 9 pacientes (6.9%) se documentó recurrencia locoregional, en 27 (20.8%) a distancia y en 2 pacientes (1.5%) en ambos. Los sitios de recurrencia distante fueron pulmón (6.9%), ósea (5.4%), hígado

(3.1%), SNC (3.1%) y axilar contralateral (1.5%). A la fecha del cohorte 92 pacientes (70.8%) permanecen sin evidencia de recurrencia (Tabla 3).

**Estado actual.-** Con una mediana de seguimiento de 26.5 meses (rango de 9-55 meses) 86 pacientes (66.2%) se mantienen vivos sin evidencia de enfermedad y 20 (15.4%) están vivos con enfermedad. Cinco pacientes se perdieron durante su seguimiento (4 sin evidencia de enfermedad) y 19 pacientes (14.6%) han fallecido, en 2 de ellas se documentó leucemia aguda y fallecieron por complicaciones atribuidas a esta segunda neoplasia hematológica (Tabla 3).

**Tabla 3.- Recurrencias y estado actual de las pacientes**

<b>VARIABLE</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
<b>RECURRENCIAS</b>			<b>ESTADO ACTUAL</b>		
Locorreional	9	6.9	Viva sin AT	86	66.2
Distante	27	27	Viva con AT	20	15.4
* pulmonar	9	6.9	Perdida sin AT	4	3.1
* hueso	7	5.4	Perdida con AT	1	0.8
* hígado	4	3.1	Muertas sin AT	2	1.5
* SNC	4	3.1	Muertas con AT	17	13.1
* axila contralateral	2	1.5	Total	130	100
Ambos	2	1.5			
Sin recurrencia	92	70.8			
Total	130	100			

## SOBREVIDA

*PLE.*- La mediana de seguimiento fue de 14 meses con un rango de 1-41 meses. Se obtuvo la supervivencia libre de enfermedad con el estimador de Kaplan-Meier encontrando una probabilidad de supervivencia a 36 meses de  $60\% \pm 7.8\%$  (Figura 1).

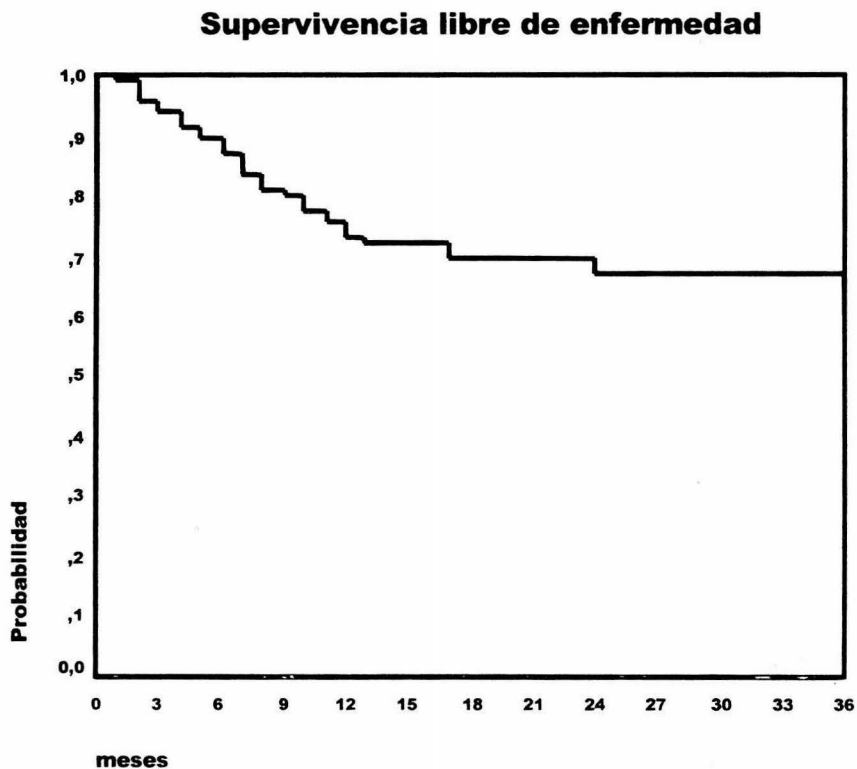


Figura 1

**SG.-** La mediana de seguimiento fue de 26.5 meses con un rango de 9-55 meses. Se obtuvo la SG por el método de Kaplan-Meier encontrando una probabilidad de SG a 48 meses (4 años) de  $71.52 \% \pm 8.9 \%$  (Figura 2).

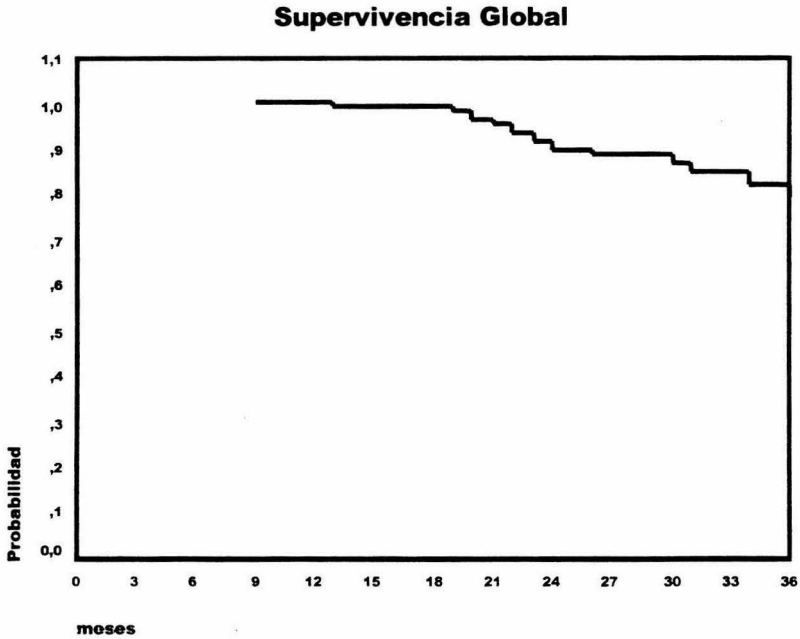


Figura 2

Se determinó la SG por el método de Kaplan-Meier de acuerdo a las etapas clínicas, encontrando que el número de casos de las etapas II-B y III-C es muy pequeño, por lo que los valores de la tabla no tienen significado estadístico ( $p = 0.5681$ ). Las etapas III-A y III-B tampoco alcanzaron un significado estadístico ( $p = 0.5681$ ). Haciendo un análisis agrupando las etapas en II-B/III-A y III-B/III-C con 71 y 59 pacientes respectivamente, se encontró una SG a 36 meses de  $81.7 \% \pm 6.9 \%$  para el grupo II-B/III-A y de  $76.7 \% \pm 8.2 \%$  para el grupo III-B/III-C, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.6987$ ). El PLE a 36 meses fue de  $71.3 \% \pm 3.8 \%$  y  $45.5 \% \pm 14.3 \%$  para los dos grupos respectivamente, nuevamente sin encontrar significancia estadística ( $p = 0.2456$ ).



También se analizó la estimación de Sobrevida Global por el método Kaplan-Meier de acuerdo al tamaño tumoral patológico del TNM, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (pT1 vs. pT2  $p = 0.5660$ , pT1 vs. pT3  $p = 0.8116$  y pT2 vs. pT3  $p = 0.2001$ ). Las probabilidades de SV a 36 meses para pT1 es de  $72.51 \% \pm 12.7 \%$ , para el pT2 es de  $82.89 \% \pm 6.8 \%$  y para pT3 de  $74.56 \% \pm 11.6 \%$  (Figura 3).

## Supervivencia Global

### Tamaño tumoral

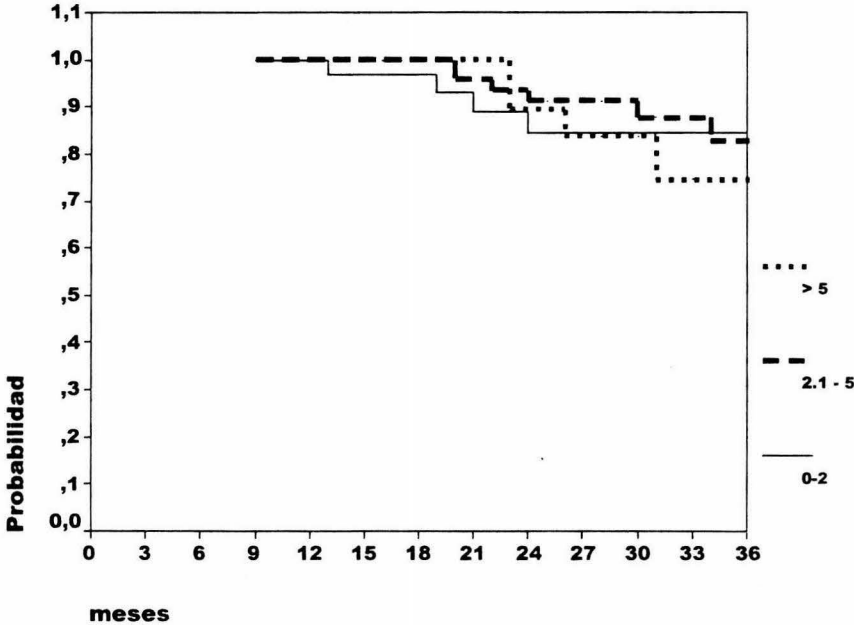


Figura 3

En el análisis univariado del número de ganglios linfáticos axilares afectados, las probabilidades de Supervivencia Global a 36 meses en los pacientes con ganglios negativos fue del 100 %, en pacientes con 1-3 ganglios afectados fue de 74.2 % ± 14.4 %, en los de 4-9 ganglios positivos fue de 74.9 % ± 9 % y en los que presentaron 10 o más ganglios metastásicos axilares fue de 69 % ± 14.1 %. Se encontró una tendencia estadísticamente significativa entre el grupo de negativos y de 1-3 ganglios ( $p = 0.06$ ). Entre el grupo de ganglios negativos y los de 4-9 se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.029$ ) así como entre el grupo de ganglios negativos y el de 10 o mas afectados ( $p = 0.041$ ). No se encontraron grandes diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de 1-3 y 4-9, entre 1-3 y  $\geq 10$  ni entre 4-9 ni  $\geq 10$  ( $p = 0.45$ ,  $p = 0.8138$  y  $p = 0.70$  respectivamente) (Figura 4).

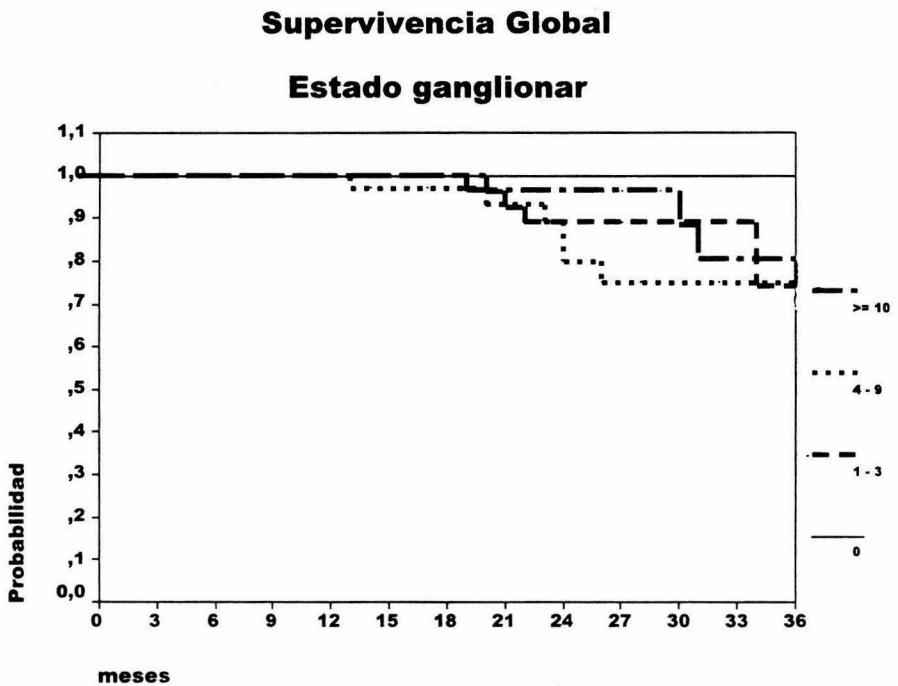


Figura 4

De manera general y haciendo una división de las pacientes que no presentaron enfermedad ganglionar metastásica con las positivas, tenemos que en las negativas la probabilidad de sobrevivir a 36 meses es del 100 % y para las positivas en general fue de  $74 \% \pm 7.1 \%$ , resultando ser estadísticamente significativo ( $p = 0.04$ ) (Figura 5).

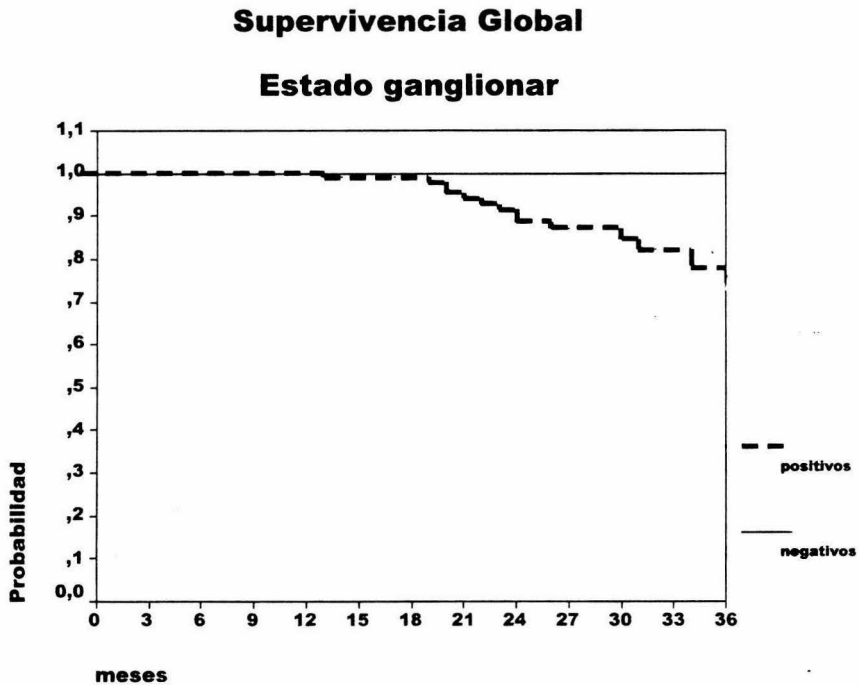


Figura 5

El análisis según el tipo histológico, reportó una probabilidad de SG a 36 meses de  $79.4 \% \pm 5.7 \%$  para el tipo Ductal Infiltrante y del 100 % para el Lobulillar Infiltrante. En las pacientes que presentaron histología mixta la SG a 24 meses fue del  $75 \% \pm 21.6 \%$  y para las que presentaron respuesta completa patológica su SG a 24 meses fue del 100%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes histologías.

El análisis univariable del estado hormonal de las pacientes reportó una probabilidad de supervivencia a 36 meses para las pacientes negativas a los receptores de estrógenos de  $85.47\% \pm 6.7\%$  y para las positivas de  $96.97\% \pm 2.9\%$ , siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p = 0.02$ ) (Figura 6).

## Supervivencia Global

### Estado estrogénico

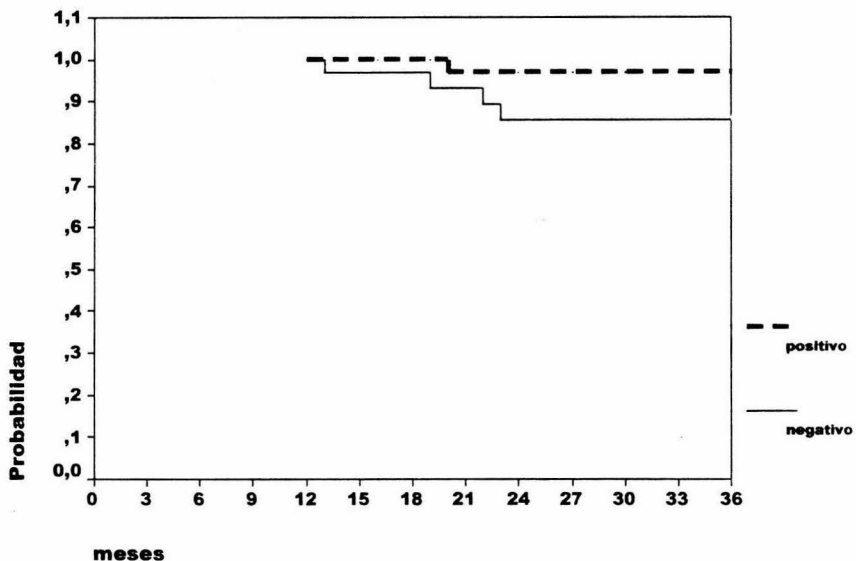


Figura 6

El análisis de supervivencia según el estado menstrual de las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas, mostró que en las premenopáusicas su probabilidad de supervivencia a 36 meses es de  $75.26\% \pm 7.3\%$  y las posmenopáusicas es de  $88.80\% \pm 5\%$ , sin embargo este análisis no reflejó ser estadísticamente significativo ( $p = 0.2657$ ).

El análisis de acuerdo a la sobreexpresión del HER-2/neu reportó una probabilidad de supervivencia a 36 meses en las pacientes negativas para HER-2/neu de  $93.59\% \pm 4.4\%$  y de  $81.82\% \pm 11.6\%$  con sobreexpresión del HER-2/neu, sin embargo estos resultados no reflejaron significancia estadística ( $p = 0.07$ ).

El análisis de acuerdo al estado de permeación vascular/linfática reportó una probabilidad de supervivencia a 36 meses de  $75.52 \% \pm 8.9 \%$  para las pacientes que presentaron esta variable y de  $88.93 \% \pm 4.2 \%$  en el grupo negativo, sin haber diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.57$ ).

Se realizó un análisis multivariado de Cox, con el tamaño tumoral patológico, el número de ganglios linfáticos axilares positivos, el estado hormonal (estrógenos positivo o negativo), la edad (menor y mayor a 50 años) y la sobreexpresión del HER-2/neu (positivo o negativo). Sin embargo debido al reducido número de pacientes sin el valor de HER-2/neu y el estado hormonal, este análisis únicamente se realizó en 39 casos, encontrando que el factor más importante que incrementa el riesgo de muerte fue el número de ganglios linfáticos positivos ( $p = 0.05$ ).

## DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer mamario localmente avanzado ha evolucionado en los últimos 20 años en forma muy importante. Existe suficiente información en las publicaciones que corrobora que el tratamiento local con cirugía o locorregional con radioterapia o su combinación, tiene pocas posibilidades de aumentar la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad, debido sobre todo al desarrollo frecuente de metástasis a distancia.

En la presente revisión se compiló la experiencia de un solo centro hospitalario en el tratamiento de consolidación con docetaxel en 130 pacientes con etapas localmente avanzadas. Las características demográficas encontradas en este estudio son en su mayoría similares a lo reportado previamente por otros grupos, incluyendo la media de edad que fue de 49 años y que aparentemente no muestra la tendencia observada de que el cáncer mamario tiene una presentación a edades más tempranas en nuestro país, cuando menos en estas etapas avanzadas.

En cuanto a la distribución por etapas, se observó un claro predominio de los estadios III A y B y pocas etapas II-B y III-C que cumplieron el criterio de recibir manejo de consolidación con docetaxel.

Dado que el tratamiento adecuado de estas etapas es multimodal, en esta serie se encontró que el 97 % de las pacientes recibió manejo con radioterapia pre o posoperatoria; y prácticamente todas las pacientes se sometieron a manejo quirúrgico radical. Llama la atención que en solamente en 5 pacientes (3.9 %) tratadas con terapia sistémica primaria con antraciclinas se pudo efectuar cirugía conservadora, a diferencia de lo publicado en otros estudios que muestran porcentajes más elevados <sup>16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23</sup>.

En nuestro grupo de pacientes se encontraron características patológicas y factores pronósticos desfavorables como son: Tamaño tumoral preoperatorio voluminoso (mediana de 7 cm, rango 2.5 cm. – 16 cm.); Presencia de ganglios axilares positivos en el 85 % de las pacientes (110/130) con una media del número de ganglios positivos de 7, inclusive en 73 pacientes (56 %) se encontraron 4 o más ganglios infiltrados; La permeación vascular y/o linfática estuvo presente en el 40.8 % de los casos; Desafortunadamente y debido al tamaño reducido de la muestra en la mayoría de los casos no pudieron determinarse la presencia de otros factores inmunohistoquímicos como la expresión del HER-2/neu (solo en el 39.2 %) y el estado de los receptores estrogénicos (solo en el 56.1 %), lo cual no permitió el análisis de estas variables y su impacto en la sobrevida.

En relación al tratamiento sistémico primario cabe resaltar que todas las pacientes fueron tratadas con esquemas a base de epirrubicina, correspondiendo el 94.6 % a tratamiento con FEC ó EC. No se utilizó en ningún caso doxorubicina debido a que este fármaco no está disponible en nuestra institución. La dosis y el número de ciclos empleados en la neoadyuvancia estuvo dentro de los rangos programados habituales para esta modalidad terapéutica.

En este estudio, a pesar de que el seguimiento de las pacientes todavía es corto, se encontró que a 36 meses la probabilidad de SG fue de 79.46 % y el PLE fue del 60 %, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre las etapas clínicas. Estos porcentajes son ligeramente más elevados, si se comparan con otras series previamente publicadas, algunas no aleatorizadas, como las reportadas por De Lema en 110 pacientes con una SG a 36 meses del 50 %, o la de Hortobagy en 52 pacientes de 65 %, Valagussa en 79 pacientes del 64 %, Conte en 39 pacientes del 60% y Swain en 75 pacientes de 42 %. El M. D. Anderson reporta una SG a 5 años después de un tratamiento multidisciplinario del 84 % y 44 % para las etapas II-B/III-A y III-B respectivamente y un PLE a 5 años de 71 % y 33 % para las etapas II-B/III-A y III-B respectivamente<sup>7-67</sup>.

En este trabajo no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia con respecto al tamaño tumoral, estado menopáusico, sobre-expresión del HER-2/neu y permeación vascular/linfática, los cuales son factores que habitualmente son reconocidos cuando están presentes como de mal pronóstico; Sin embargo por las limitaciones del estudio explicadas con anterioridad, no pudo demostrarse relación estadística.

El factor pronóstico más importante en este grupo de pacientes fue el estado ganglionar. En este estudio se observó que las 20 pacientes con ganglios negativos tuvieron una SG estimada a 36 meses del 100 %, mientras que de acuerdo a un mayor número de ganglios afectados la SG decreció.

En el grupo de pacientes con 1-3 ganglios se demostró que presentaron una menor SG a 36 meses que las pacientes con ganglios negativos (74.2 % vs. 100 % respectivamente), mostrando una tendencia a ser estadísticamente significativos ( $p = 0.06$ ). La SG a 36 meses de las pacientes con ganglios negativos y las que presentaron 4-9 fue del 100 % y 79.4 % respectivamente, resultados estadísticamente significativos ( $p = 0.029$ ). Lo mismo sucedió entre las pacientes con ganglios negativos y las de  $\geq 10$  ganglios afectados ( $p = 0.041$ ). Llama la atención que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de 1-3 y 4-9, 1-3 y  $\geq 10$  ni entre 4-9 y  $\geq 10$  en cuanto a la SG. Esto último aparentemente contrasta con numerosas publicaciones que señalan una peor SG a mayor número de ganglios positivos<sup>38, 39, 40, 41, 56, 68, 69</sup>. La posible explicación de esta situación, es que como en otras ocasiones, el período de seguimiento del estudio aún es corto.

El estado hormonal fue otro de los factores que en este estudio mostraron diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de SG a 36 meses a favor de las pacientes con receptores de estrógenos positivos, contra las pacientes negativas a estos receptores, (96.9 % contra 85.4 % respectivamente). Esto concuerda con varios reportes previos, a pesar de que el valor pronóstico de los receptores hormonales es aun objeto de controversia cuando se revisa la literatura sobre el tema y más bien pudieran tener mayor implicación para la predicción de la respuesta al tratamiento.

Desafortunadamente debido a la limitación por el elevado número de pacientes en las cuales no pudo determinarse la expresión del HER-2/neu y los receptores estrogénicos, el análisis multivariado en esta muestra, no mostró diferencias relevantes, excepto con respecto al número de ganglios positivos, resultando ser el factor pronóstico predictivo más importante del incremento del riesgo de muerte.

Existen pocos estudios en cuyo diseño se contempla el análisis de los factores pronósticos de supervivencia y su relación con el tratamiento complementario con taxanes, después de un manejo multidisciplinario y locorregional en CMLA. Es por esto que este trabajo pretende esclarecer el papel del docetaxel adyuvante en este tipo de pacientes, especialmente con características de muy mal pronóstico como las que se encontraron en nuestro grupo de pacientes.

Es de recalcar que para que los resultados presentados en este estudio adquieran un valor estadístico suficiente, es necesario un seguimiento más prolongado y por lo tanto el análisis interno realizado en estos pacientes al momento actual, exige una evaluación posterior que permita validar el aparente beneficio mostrado con el empleo adyuvante de docetaxel en CMLA.

Finalmente, proponemos realizar estudios multicéntricos aleatorizados que exploren esta opción terapéutica con un mayor número de pacientes.



## CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados y al análisis del presente trabajo, podemos concluir que aun no existe un estándar en el tratamiento actual del CMLA, sin embargo la mayor evidencia recomienda un manejo multidisciplinario con quimioterapia neoadyuvante, seguido de un manejo radical con cirugía y/o radioterapia y finalmente un manejo sistémico adyuvante con fármacos activos y eficaces en esta neoplasia como son los taxanes.

Con este enfoque definitivamente en los últimos años se ha transformado dramáticamente la historia natural de este grupo de pacientes en un mayor beneficio en la sobrevida, como lo demuestra este estudio, el cual con una mediana de seguimiento de 26.5 meses demostró una mejoría en la SG a 48 meses de 71.52% cuando se emplea docetaxel adyuvante en este grupo de pacientes. Sin embargo es definitivo que el seguimiento de estos pacientes aún es corto, siendo necesario un segundo análisis en el futuro.

Finalmente proponemos realizar estudios prospectivos aleatorizados que corroboren estos resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- International Union Against Cancer (UICC): TNM –Clasificación of Malignant Tumors (6 ed.) New York. Wiley-Liss, 2002
- 2.- Silva OE; Zurrida S. Breast Cancer A Practical Guide. Silva Publications Inc Published by Elsevier Science Ltd. 2d Edition:172-178; 2000
- 3.- Wang HC, Lo SS. Future prospects of neoadyuvante chemotherapy treatment of primary breast cancer. *Semin Surg Oncol*, 12 (1): 59-66, 1996
- 4.- Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R et al: International Expert Panel on the Use of Primary (preoperative) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: Review and Recommendations. *J Clin Oncol* 21:2600-2608, 2003
- 5.- Gradishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 11:15-8, 1997
- 6.- Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, et al: Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 37:1422-1431, 1976
- 7.- Valero V, Buzdar A, Hortobagyi G: Locally advanced breast cancer. *Oncologist* 1:8-17, 1996
- 8.- Rubens RD, Bartelink H, Engelsman E, et al: Locally advanced breast cancer: The contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group trial (10792). *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:667-678, 1989
- 9.- Bartelink H, Rubens RD, van der Schueren E, et al: Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 15:207-215, 1997
- 10.-Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al: Eight-year results of a randomized clinical comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320:822-828, 1989
- 11.- Simpsons-Herren L, Sanford AH, Holmquist JP: Effects of surgery on the cell kinetics of residual tumor. *Cancer Treat Rep* 60:1749-1760, 1976
- 12.- Ketcham AS, Wwxler H, Mantel N: The effects of removal of the “primary” tumor on the development of spontaneous metastases: I, Development of a standardized experimental technique. *Cancer Res* 19:940-944, 1959
- 13.- Gunduz N, Fisher B, Saffer EA: Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor . *Cancer Res* 39:3861-3865, 1979

- 14.- Fisher B, Gunduz N, Saffer FA: Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 43:1488-1492, 1983
- 15.- G Hortobagyi, A U Buzdar. Locally advanced breast cancer, in Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM (eds): *Textbook of Breast Cancer: A Clinical Guide to Therapy*. London, UK, Martin Dunitz Ltd, pp. 155-168, 1977
- 16.- Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 82:1539-1545, 1990
- 17.- Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al: Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 66:119-129, 1990
- 18.- Anderson ED, Forrest AP, Hawkins RA, et al: Primary systemic therapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 63:561-566, 1991
- 19.- Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, et al: Primary medical (neoadjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 29A:1796-1799, 1993
- 20.- Smith IE, Walsh G, Jones A, et al: High Complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 13: 424-429, 1995
- 21.- 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* 16:93-100, 1998
- 22.- Chollet P, Charrier S, Brain E, et al: Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 33:862-866, 1997
- 23.- Calais G, Berger C, Descamps P, et al: Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma large than 3 cm. *Cancer* 74:1283-1288, 1994
- 24.- Forrest AP, Levack PA, Chetty U, et al: A human tumor model. *Lancet* 2:840-842, 1986
- 25.- Kaufmann M, Kubli F: Current state of chemosensitivity testing of tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 108:150-154, 1983
- 26.- Green M, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Oncology (Huntinggt)* 16 (7): 871-884, 2002

- 27.- Cleator S, Parton M, Dowsett M. The biology of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 9 (3):183-195, 2002
- 28.- Sapunar F, Smith IE. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Med.* 32 (1): 43-50, 2000
- 29.- National Institutes of Health: NIH Consensus Development Conferences, Bethesda, 2000. <http://consensus.nih.gov>
- 30.- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:3817-3827, 2001
- 31.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 351:1451-1467, 1998
- 32.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 352:930-942, 1998
- 33.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 348:1189-1196, 1996
- 34.- Jakesz R, for the ABCSG: Comparison of pre vs. postoperative chemotherapy in breast cancer patients: Four-years results of Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) trial 7. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:125, 2001
- 35.- Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483-2493, 1997
- 36.- Scholl SM, Fouquet A, Asselain B, et al: Primary versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast cancer conserving surgery: Preliminary results of randomised trial. *Eur J Cancer* 30A:645-652, 1994
- 37.- van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 19:4224-4237, 2001
- 38.- 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* 17:460-469, 1999
- 39.- Pierga JY, Mouret E, Dieras V, et al: Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 83:1480-1487, 2000

- 40.- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685, 1998
- 41.- Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456-1466, 2002
- 42.- von Minckwitz G Costa SD, Raab G, 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* 19:3506-3515, 2001
- 43.- Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al: Prospective evaluation of Paclitaxel versus combination de chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17:3412-3417, 1999
- 44.- Penault-Llorca F, Sastre X, Fiche M et al: Pathological response to neoadjuvant chemotherapy (CT): Final results of prospective randomized trial of 4AT vs. 4AC as induction therapy in patients with operable breast cancer using Sataloff classification. *Breast Canc Res Treat* 57:67, 1999 (abstr 248)
- 45.- NSABP: The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: Preliminary results of the NSABP protocol B-27. *Breast Cancer Res Treat* 69:210, (abstr 2) 2001
- 46.- von Minckwitz G, Raab G, Schütte M, et al: Dose-dense versus sequential Adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy (pCHT) in operable breast.cancer (T2-3, N0-2): Primary endpoint analysis of the GEPARDUO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:43a, 2003 (abstr 168)
- 47.- Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al: First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:34a, 2002 (abstr 132)
- 48.- Untch M, Konency G, Ditsch N, et al: Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: Results of a randomized AGO study. *Proc Soc Clin Oncol* 21:34a, 2002 (abstr 133)
- 49.- Hortobagyi GN. Integration of docetaxel into adjuvant breast cancer treatment regimens. *Oncology (Huntingt)*, 16 (6 Suppl 6):27-33, 2002
- 50.- Piccart M. The role of taxanes in the adjuvant treatments of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 79 (Suppl 1): S25-S34, 2003

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

- 51.- NSABP: The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: Preliminary results of the NSABP Protocol B-27. *Breast Cancer Res Treat* 69:210, (abstr 5) 2001 (updated with personal communication 2002, 2003)
- 52.- Nabholz JM, Pienkowski T, Macker J, et al: Phase III trial comparing TAC (Docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: Interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:141, 2002 (abstr 141)
- 53.- French Epirubicin Study Group. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil and either doxorubicin or epirubicin. *J Clin Oncol* 6:679-688, 1988
- 54.- French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognosis factors: 5 years follow-up of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19:602-611, 2001
- 55.- Fumoleau P, Bonnetterre J, Luporsi E: Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast cancer Patients: Which is the Reference Today?, *To the Editor*. *J Clin Oncol* 21:1190-1192, 2003
- 56.- Jean-Marc A Nabholz: Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: Which is the Reference Today? *In Reply*. *J Clin Oncol* 21: 1190-1192, 2003
- 57.- Hudis C. Adjuvant use of taxanes for patients with breast cancer: we see the tip of the iceberg. *Clin Breast Cancer*, 3:326-332, 2002
- 58.- Cardoso F, Ferreira F.AF, Crown J et al. Doxorubicin followed by docetaxel versus docetaxel followed by doxorubicin in the adjuvant treatment of node positive breast cancer: results of a feasibility study. *Anticancer Res*. 21: 789-795, 2001
- 59.- Nabholz JM, Tonkin K, Smylie M et al. Chemotherapy for breast cancer: are the taxanes going to change the natural history of breast cancer?. *Expert Opin Pharmacother*. 1:187-206, 2000
- 60.- Nabholz JM, Riva A. The choice of adjuvant combination therapies with taxanes: rationales and issues addressed in ongoing studies. *Clin Breast Cancer*. 2 (suppl 1): S7-S14, 2001
- 61.- Sikov WM. Locally advanced breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 1: 228-238, 2000
- 62.- Davidson NE. Ongoing US cooperative group trials using taxanes in the adjuvant setting. *Clin Breast Cancer*. 3 (Suppl 2) S53-S58, 2002

- 63.- Perez EA. Adjuvant therapy approaches to breast cancer: should taxanes be incorporated? *Curr Oncol Rep.* 5:66-71, 2003
- 64.- Piccart MJ, Lohrisch C, Duchateau L et al. Taxanes in the adjuvant treatment of breast cancer: Why not yet?. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 30: 88-95, 2001
- 65.- Nagykálnai T. Evolution of adjuvant chemotherapy of breast cancer, from Bonadonna to the taxanes. *Magy Onkol.* 46:307-313, 2002
- 66.- Nabholz JM, Reese DM, Lindsay MA, et al. Docetaxel in the treatment of breast cancer: an update on recent studies. *Sem Oncol* 29: 28-34, 2002
- 67.- Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, et al: Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. M. D. Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin North Am* 4 (4): 715-734, 1995
- 68.- Morrow M. *Arch Surg* 116:748-751, 1981
- 69.- de Mascarel I, Bonichon F, Coindre J, et al. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with follow-up. *Br J Cancer,* 66:523, 1992

*[Handwritten signature]*

  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE UNIDADES DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM

**INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGIA**  
★ ★ ★ ★ ★  
**AV. SAN FERNANDO No. 22  
SUBDIRECCION DE  
RADIOTERAPIA**

*[Handwritten signature]*

  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
AV. SAN FERNANDO No. 22 C.P. 14080  
MEXICO, D.F.  
19 SEP 2003  
SUBDIRECCION DE EDUCACION  
MEDICA