

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

**“ RESULTADOS DEL TRATAMIENTO MULTIMODAL EN CANCER DE MAMA
INFLAMATORIO”**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

DRA. ROSALÍA VICTORIA AYALA

ASESOR CLINICO: DRA. ERIKA BETZABE RUIZ GARCIA

ASESOR METODOLOGICO: DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA

MEXICO D.F.

FEBRERO

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

RESUMEN

ANTECEDENTES

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSION

ANEXOS

TABLAS

GRAFICAS

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de mama inflamatorio es una rara entidad, que representa del 1 4%, de curso agresivo.

Objetivo. Determinar respuesta clínica a la terapia sistémica primaria, el periodo libre de recurrencia y sobrevida global con el tratamiento multimodal en mujeres con cáncer de mama inflamatorio.

Ubicación. UMAE Hospital de Oncología

Diseño. Cohorte histórica

Sujetos. Diecinueve mujeres con cáncer inflamatorio de mama tratadas en esta unidad durante julio de 1999 a julio de 2002.

Intervenciones. Tiempo cero definido como fin de tratamiento multimodal. Se realizaron las siguientes mediciones, edad, tamaño tumoral inicial, ganglios axilares clínicos, histología, tratamiento multimodal, Hormonoterapia, Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Mediciones y resultados principales:

Se identificaron 101 casos de cáncer de mama localmente avanzado solo 19 cumplieron correspondían a cáncer de mama inflamatorio 18.8% La mediana de edad de presentación fue 52 años. Respuestas globales de 62.3%, tres respuestas completas (15.8%) a la terapia sistémica primaria. Diez recibieron hormonoterapia con tamoxifeno, 60% bajo el rubro de receptores hormonales por 5 años o hasta la recurrencia. El seguimiento fue de 66 meses, 2 (105%) pacientes progresaron, 9(47.3%) recayeron, mortalidad de 36.8%. El 100% de las pacientes con respuesta clínica completa y el 78% con respuesta parcial a la TSP estaban vivas a 5 años, en comparación con el 17% de las pacientes que no respondieron(p:0.007).

Conclusiones.

La respuesta clínica parcial o completa es un factor pronóstico estadísticamente significativo que impacta en la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio.

Palabras clave: cáncer de mama inflamatorio, tratamiento multimodal.

ANTECEDENTES

La incidencia mundial del cáncer de mama ha incrementado en las últimas décadas; sin embargo, la mortalidad parece ir disminuyendo a medida que se intensifican las campañas de prevención y aparecen tratamientos más efectivos.¹

En Estados Unidos es la neoplasia más común en el sexo femenino, para el año 2006 se diagnosticaron 214,649 casos nuevos de cáncer de mama y un total de 41,430 defunciones atribuidas a esta causa, convirtiéndose así en la segunda causa de muerte en mujeres por tumores malignos solo por debajo de cáncer de pulmón.²

En nuestro país, en base a lo reportado por el INEGI en el año 2005 los tumores malignos fueron la tercera causa de muerte con 63,128 defunciones que corresponden al 12.7%; el cáncer de mama es considerado la segunda causa de muerte en mujeres mexicanas, solo por debajo del cáncer cervicouterino, con un total de 4,221 defunciones que corresponde al 13.1%, es decir; cada dos horas muere una mujer a causa de esta neoplasia.³

La etiología es desconocida; sin embargo, existen numerosos factores de riesgo identificados como causales, entre ellos el género femenino, mayor edad mayor riesgo (riesgo relativo >10), historia familiar de cáncer de mama principalmente en un familiar joven de primer grado (riesgo relativo >2), menarca temprana antes de los 11 años (riesgo relativo 3), menopausia después de los 54 años Riesgo relativo de 2, nuliparidad, primer embarazo después de los 30 años

de edad, terapia hormonal de reemplazo por más de 10 años(riesgo relativo de 1.35), enfermedades benignas proliferativas de la mama(hiperplasia ductal atípica y carcinoma in situ) con un riesgo relativo de 4-5, y la presencia de mutaciones genéticas en BRCA 1 y BRCA 2 en un 5 a 10 %. ⁴⁻⁶

Los tumores de mama se clasifican de acuerdo a etapas clínicas propuestas por la American Joint Committee on Cancer basadas en el sistema tumor-nódulo-metástasis (TNM) [ver anexos 1 y 2] ⁷Esta clasificación es de suma importancia debido a que las decisiones terapéuticas están normadas en función de la etapa clínica(EC) al diagnóstico.

El cáncer de mama localmente avanzado es considerado un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de una lesión irreseccable en la cual se encuentran englobados las pacientes con etapas clínicas de la IIB a IIIC. ⁸

En países de primer mundo el cáncer de mama localmente avanzado representa del 10 al 20 % del total de los casos nuevos diagnosticados⁹, en México no existen reportes fidedignos de la incidencia por etapa clínica.

El cáncer de mama inflamatorio (CMI) es una variante rara de la EC IIIB; como tal es considerada dentro del cáncer de mama localmente avanzado, equivale del 1 al 4% del total de casos de cáncer de mama. Haagensen acuñó este termino para aquellos tumores de cualquier tamaño que clínicamente se caracterizan por eritema rápidamente progresivo de la mama, aumento local de

temperatura, edema e induración, en algunos es posible identificar células malignas dentro de los vasos linfáticos de la dermis en la biopsia de piel.

El pronóstico es malo debido al comportamiento agresivo de la enfermedad atribuido al rápido crecimiento tumoral y el desarrollo temprano de metástasis a distancia.¹⁰⁻¹²

A diferencia de las etapas tempranas, el cáncer de mama localmente avanzado requiere de un tratamiento más agresivo, denominado multimodal que consiste en quimioterapia neoadyuvante o también llamada terapia sistémica primaria(TSP), seguido de cirugía (mastectomía radical modificada o cirugía conservadora) y radioterapia post-operatoria (pared torácica y hueco supraclavicular) con el fin de disminuir el porcentaje de recurrencias, no obstante en ocasiones este esfuerzo es insuficiente.¹³ La sobrevida reportada a 10 años va del 20 al 50% y del 36% a 5 años para el CMI.^{11,14,15}

Finalmente, las pacientes que expresan receptores de estrógeno y/o progesterona deberán recibir hormonoterapia por 5 años ya sea con tamoxifeno o bien, con alguno de los inhibidores de aromatasa en pacientes mayores de 50 años o postmenopausicas¹⁶

El uso de la TSP se ha incrementado en los últimos 15 años y en la actualidad se considera el estándar de tratamiento,¹⁷ este consiste en la administración de quimioterapia previo a la cirugía con el objeto de eliminar la

enfermedad sistémica oculta (micrometástasis), disminuir el volumen tumoral (inducir respuesta patológicas completas) y reducir la extensión de la cirugía.⁹

Existen cuatro hipótesis en las que se fundamenta su uso: la terapia sistémica previa a la cirugía puede eliminar las micrometástasis y prevenir el crecimiento tumoral después de la resección; la cirugía de la mama de forma inicial podría liberar células tumorales y estimular el crecimiento de las micrometástasis ocultas a través de mecanismos de angiogenesis;^{18,19} reducir el tamaño tumoral permitiendo un alto porcentaje de cirugías conservadoras así como disminuir la recurrencia local y por último permite evaluar la eficacia del tratamiento *in vivo*, es decir medir la sensibilidad y/o resistencia a la quimioterapia.

9

Un meta-análisis recientemente publicado en un intento mas por responder ¿que es mejor?, si la quimioterapia neoadyuvante vs adyuvante en cáncer de mama localmente avanzado, analizó nueve estudios aleatorizados con un total de 3,946 pacientes. El porcentaje de respuestas completas fue discordante en los 9 estudios. En seis de estos se reportó un alto porcentaje de cirugía conservadora de la mama después de la TSP, sin traducirse en beneficio en sobrevida global (SV) o sobrevida libre de recurrencia (SLR).²⁰ Sorpresivamente la TSP se asoció a un incremento en la recurrencia local, atribuido a que las pacientes que alcanzaron respuesta completa solo recibieron radioterapia (RT) sin cirugía.²⁰

La respuesta patológica completa (RPc), que se define como ausencia de neoplasia en la pieza quirúrgica después de la TSP, es un excelente predictor de sobrevida a largo plazo,²¹⁻²³ desafortunadamente este hecho es poco frecuente por lo que actualmente aún existe controversia sobre cual es la mejor combinación de citotóxicos para obtener mayor porcentaje de RPc.

El porcentaje de respuestas patológicas completas para esquemas basados en antraciclinas va del 3.5 al 12%,¹³ hecho que impulso la investigación esquemas de quimioterapia con la inclusión de nuevos fármacos. Los taxanos son los citotóxicos estudiados y por lo tanto los más empleados de forma secuencial o combinada con las antraciclinas elevando las RPc hasta el 22 al 31 %⁹

Uno de los estudios mas importantes, que comparó el régimen de antraciclinas contra la combinación de antraciclina-taxano como TSP fue el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* que incluyó 2,411 pacientes con T1c-3N0 o T1-3N1. Los pacientes se aleatorizarón en tres brazos: 1) cuatro ciclos de Adriamicina-Ciclofosfamida (AC) preoperatoria, brazo 2) cuatro ciclos de AC seguido de 4 ciclos de docetaxel (D) seguido de cirugía y brazo 3) cuatro ciclos de AC posteriormente cirugía seguido de 4 ciclos de D. Encontrando que adicionar D preoperatorio (Brazo 2) se asocia a un elevado porcentaje de respuestas clínicas globales (90.7% vs 85% p<.001), respuestas clínicas completas (63.6 % vs. 40% p< 0.001) y RPc (26% vs. 14% vs 12 % p<0.0001) cuando se comparo con los brazos 1 y 3. Los pacientes que alcanzan una respuesta clínica completa (RCc) después de AC no se benefician de recibir taxano secuencia o post-operatorio, no así aquellos con respuesta clínica parcial (RCp) posterior a

quimioterapia con AC donde agregar D preoperatorio, resulta en un incremento significativo en la sobrevida libre de recurrencia(SLR) comparado con AC solo. (Hazar Radio 0.71 $p=0.007$). Alcanzar una RPc se asocio con una mayor sobrevida global (HR 0.33 $p<.0001$) y SVR(HR 0.45 $p<.00001$).^{12,24}

Otro estudio fase III GEPARTRIO (Estudio preoperatorio alemán de adriamicina y docetaxel) incluyo mas de 2,050 mujeres con cáncer de mama operable, con tumores mayores de 2cm, o localmente avanzado (T4 o N3), quienes recibieron 2 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC); si había una reducción de más del 50% medido por ultrasonido de mama, las pacientes recibieron de 4 a 6 ciclos de TAC. Las pacientes que no respondieron se aleatorizarón para recibir 4 ciclos adicionales de TAC o 4 ciclos de vinorelbine y capecitabine (NX). Los resultados de 627 pacientes que no respondieron fueron presentados en el 2005 demostrando que no existe diferencia en cuanto a respuesta clínica, respuesta patológica y cirugía conservadoras entre ambos esquemas (TAC vs NX). Con porcentajes de respuesta patológica completa bajos 7 vs 6 % respectivamente. Estos bajo niveles de RPc parecen estar asociados a niveles elevados de receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP)

Después de 6 a 8 ciclos de TAC se reportaron RCp del 17 %, sin embargo la toxicidad relacionada a 8 ciclos de TAC fue elevada. Los resultados de las pacientes que respondieron aún no han sido publicados.²⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el porcentaje de respuesta clínica, respuestas patológicas, periodo libre de recurrencia y sobrevida global del tratamiento multimodal en mujeres con cáncer de mama inflamatorio?

JUSTIFICACION

En nuestro país el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por tumores malignos en mujeres económicamente activas debido a que los programas de prevención y diagnóstico temprano no son los adecuados, como consecuencia de esto la mayor parte de las pacientes se diagnostican en etapas localmente avanzadas lo cual ensombrece su pronóstico.

El cáncer de mama inflamatorio es una entidad rara de comportamiento agresivo englobada dentro del cáncer de mama localmente avanzado, debido a su baja frecuencia no existen estudios experimentales sobre la mejor estrategia de tratamiento, por lo tanto el estándar a nivel mundial en estas pacientes es el tratamiento multimodal, es decir, quimioterapia preoperatoria con un esquema basado en antraciclinas con o sin taxanos secuencial o en combinación seguido de mastectomía radical modificada o cirugía conservadora más radioterapia a pared costal y hueco supraclavicular para disminuir el porcentaje de recurrencia local, así como hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos por 5 años.

La respuesta patológica completa a la TSP es el factor pronostico más importante para sobrevida global, en la actualidad aun existe controversia sobre que esquema de quimioterapia ofrece el mayor número de respuestas patológicas completas. Hasta este momento, agregar un taxano secuencial o en combinación con antraciclinas ha logrado incrementar el porcentaje de respuestas patológicas

Sin embargo, a pesar de los avances logrados en el tratamiento, el pronóstico del cáncer de mama inflamatorio continua siendo sombrío, esto debido a que la baja frecuencia no ha permitido identificar cual es el mejor esquema y modalidad de tratamiento.

De ahí nuestro interés de determinar la respuesta global al tratamiento multimodal de esta neoplasia en la UMAE Hospital de Oncología

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar el porcentaje respuestas globales, respuestas patológicas completas, sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global con el tratamiento multimodal en mujeres con cáncer de mama inflamatorio tratadas en la UMAE Hospital de Oncología.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer el porcentaje de es respuesta clínica completa y parcial a la TSP.
- Conocer el porcentaje de respuestas patológicas completas a la TSP.
- Determinar la sobrevida libre de recurrencia local y a distancia.
- Evaluar el porcentaje de recurrencia local y a distancia del tratamiento multimodal.
- Determinar los sitios mas frecuentes de recurrencia a distancia

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Cohorte histórica

UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se realizo en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional, se incluyeron mujeres con diagnostico de cáncer de mama inflamatorio.

MUESTREO

Casos consecutivos atendidos durante el período de julio de 1999 a julio de 2002

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- 1.- Mujeres
- 2.- Mayores de 18 años de edad
- 3.-Cáncer de mama inflamatorio confirmado histológicamente en cualquiera de sus variantes (ductal, medular, papilar tubular, lobulillar, indiferenciado) clínicamente caracterizado por la presencia de eritema de un tercio de la mama, hipertermia, linfa-edema con piel de naranja, crestas que dividen áreas induradas de áreas normales de la piel (criterios de Haagensen).
- 5.- Que hayan recibido Tratamiento multimodal

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Presencia de Metástasis pulmonares, hepáticas y óseas documentadas mediante tele radiografía de tórax, ultrasonido hepático, serie ósea metastásica y/o gamagrama óseo respectivamente.
- 2.- Datos incompletos en el expediente medico
- 3.- Ausencia de número telefónico en expediente medico para notificar estado de sobrevida.

CONSIDERACIONES ETICAS:

El presente trabajo sigue los lineamientos de la Declaración de Helsinki en su versión modificada y la Ley General de Salud de México, por su carácter observacional descriptivo no se requiere de consentimiento informado.

DEFINICIÓN DE VARIABLES :

1. Variable independiente:

- **Tratamiento multimodal:** consistió en cuatro ciclos pre-operatorios de quimioterapia basada en antraciclinas, las pacientes que lograron respuesta clínica parcial o completa se les realizó mastectomía radical modificada y posterior a la cirugía recibieron cuatro ciclos de docetaxel o antraciclinas para continuar con radioterapia ciclo mamario completo (RT CMC) con dosis de 50Gy en 25 fracciones o bien, RT CMC post-operatorio seguido de cuatro ciclos de quimioterapia con taxanos vs antraciclinas, a consideración del médico tratante. En caso de estatismo o progresión sobre la TSP las pacientes recibieron RT CMC previo a cirugía y cuatro ciclos de quimioterapia con docetaxel o antraciclinas posterior a radioterapia.
- Escala de medición: Nominal

2. Variables dependientes :

- **Respuesta clínica:** *disminución o aumento del tamaño tumoral determinado mediante la exploración física.*[Anexo 3]
- a) Completa: desaparición de todas las lesiones conocidas

- b) Parcial: reducción de al menos un 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones conocidas posterior al tratamiento.
- c) Estatismo: cuando la respuesta no se cumplen criterios de respuesta completa ni progresión
- d) Progresión : un incremento de al menos 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones conocidas al momento de iniciar el tratamiento.

Escala de medición: ordinal

- **Respuesta completa patológica** : ausencia microscópica de la enfermedad posterior a la TSP

- a) Si
- b) No

Escala de medición: nominal (dicotómica)

- **Sobrevida libre de enfermedad**: tiempo transcurrido en meses, medido desde el termino del tratamiento hasta la primer recurrencia a cualquier sitio anatómico.

Escala de medición: discreta

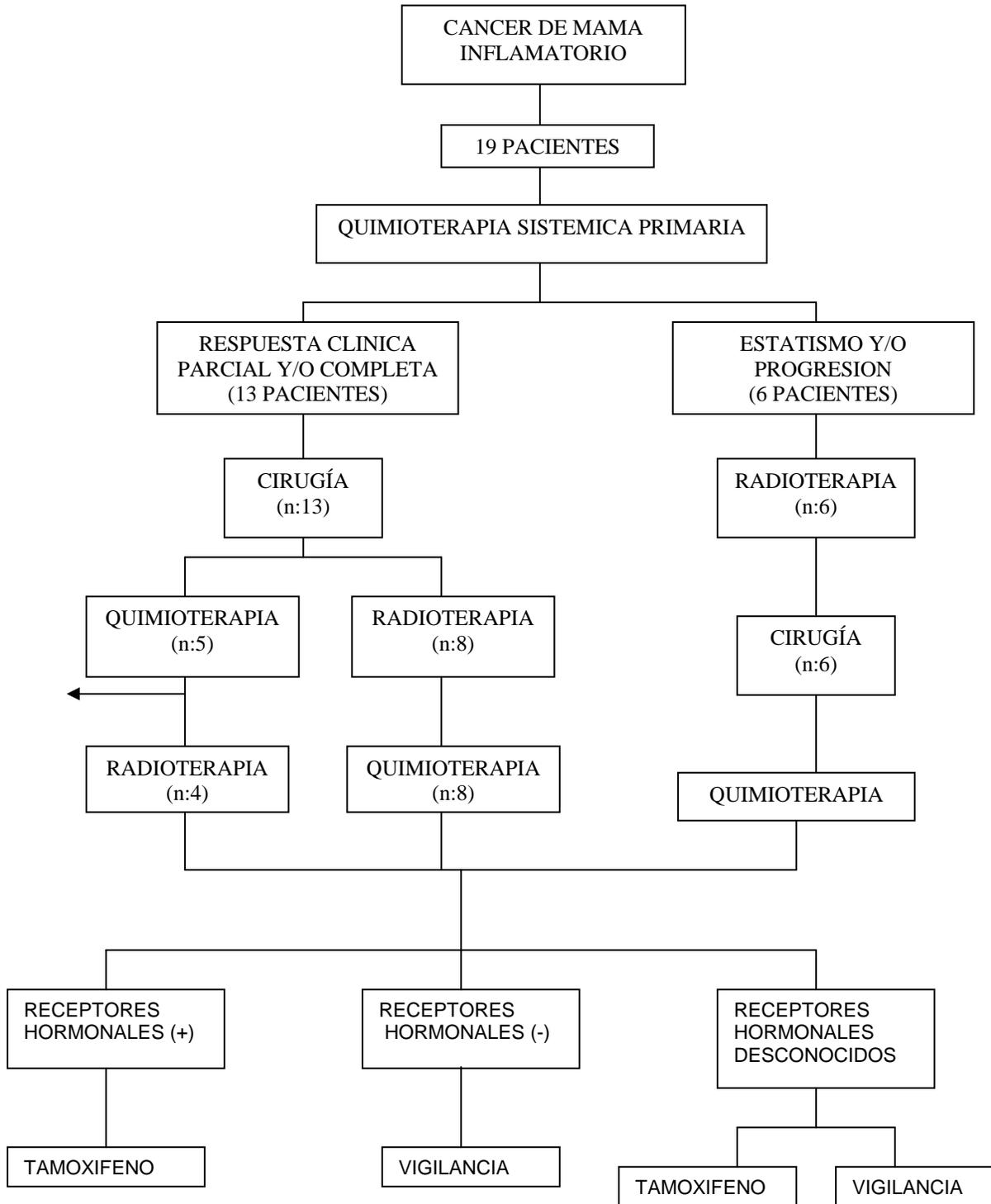
- **Sobrevida global**: tiempo transcurrido en meses, medido desde el termino del tratamiento hasta la muerte.

Escala de medición: discreta

- **Toxicidad (Evento adverso)**: algún signo o síntoma asociado al uso de quimioterapia, se divide en 5 grados en base a la severidad del evento adverso de acuerdo al NCI del 2000

Escala de medición: ordinal

PROCEDIMIENTOS



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describen frecuencias simples con medianas y rangos. Se realizó un análisis bivariado para identificar alguna asociación pronóstica, para las variables cuantitativas se usó la prueba de rangos señalados de Wilcoxon o Kruskal Wallis según el número de grupos evaluados, y para las variables cualitativas la prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher. Las variables que resultaron significativas se introdujeron a un modelo de regresión logística múltiple a pasos ascendentes. Se utilizó la prueba de Kaplan Meier para estimar la supervivencia global y el periodo libre de recurrencia.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 101 casos de cáncer de mama localmente avanzado en la UMAE Hospital de Oncología, de estos solo 19 cumplieron los criterios de inclusión previamente mencionados, que representan el 18.8% solo 4 (21.1%) casos fueron confirmados histológicamente por biopsia de piel.

La mediana de edad de presentación fue 52 años (rango 26-70 años), en promedio del tiempo transcurrido desde la autodetección del nódulo mamario hasta el inicio del tratamiento fue de 95 días, la media del tamaño tumoral inicial fue de 7 cm Veintiuno por ciento tenían receptores de estrógeno y progesterona positivos. La mediana de seguimiento fue 42 meses. Las características clínicas de las 19 pacientes se muestran en la Tabla 1.

Todas las pacientes iniciaron quimioterapia neoadyuvante con un esquema basado en 4 epirrubicina, el 47 % recibió FEC que consistió en 5 fluorouracilo 500 mg/m² día 1, 4 epirrubicina 75 mg/m² día 1 y ciclofosfamida 500 mg/m² día 1. Una de las pacientes que inicio QT con FEC, posterior al primer ciclo se cambio a CMF por antecedente de hipertensión de larga evolución y riesgo de cardiotoxicidad.(ver tabla 2)

La quimioterapia en general fue bien tolerada, en la tabla 2 se muestra la toxicidad grado 3 y 4. Una paciente sin comorbilidades predisponentes desarrollo

falla renal aguda posterior a la administración del tercer ciclo de 4 epirrubicina-gemcitabine (tabla 2)

Trece de los casos lograron alguna respuesta clínica con la TSP, destacan tres respuestas clínicas completas que corresponden al 15.8%, pero solo una de estas se corroboró como respuesta patológica completa. De las 13 pacientes, 11 se sometieron a mastectomía radical (84.6%) y dos a cirugía conservadora(15.4%)

Posterior a la cirugía, cinco de las 13 pacientes (grupo A) que respondieron a la TSP recibieron quimioterapia(QT) adyuvante más radioterapia(RT) ciclo mamario completo de forma secuencial, con excepción de una paciente que no se consideró candidata a RT. Las 8 pacientes restantes (grupo B) posterior a cirugía recibieron RT ciclo mamario completo secuencial con QT.

Seis pacientes posterior a la TSP recibieron RT (grupo C), cinco pacientes por enfermedad estable al término de la TSP y otra por respuesta parcial del 50% a un tumor inicial de 15 cm. Al término de la radioterapia fue posible realizar la mastectomía radical modificada en todas ellas. Corroborándose dos respuestas patológicas completas (33.3 %). Todas las pacientes posterior a la cirugía recibieron QT adyuvante.

Al término del tratamiento multimodal ninguna paciente tenía evidencia clínica de enfermedad en los tres brazos de tratamiento. Diez iniciaron hormonoterapia con tamoxifeno, seis bajo el rubro de receptores hormonales desconocidos (60%) por 5 años o hasta la recurrencia.

RESPUESTA A LA TSP

La respuesta tumoral a la TSP se muestra en la tabla 2. La respuesta global (parcial más completa) a la TSP fue 63.2%. Tres pacientes lograron respuesta clínica completa (15.8%), dos de ellas posterior a QT más RT.(Tabla 2)

La mediana del seguimiento de las pacientes vivas al tiempo del análisis fue 66 meses (rango 38-72). Dos (10.5%) pacientes presentaron progresión de la enfermedad y 9 (47.3%) recurrencia local y/o a distancia, la mediana de tiempo para la recurrencia fue 19 meses (rango 8-67). Siete (77.7%) recurrencia sistémica y dos con recurrencia local. Los sitios mas frecuentes de recurrencia a distancia fueron hígado y hueso. Dos pacientes al momento de la recurrencia presentaban actividad tumoral en hueso e hígado. (Grafica 1)

FACTORES PRONOSTICOS DE RESPUESTA A LA TSP (Tabla 3)

Al termino de la TSP tres mujeres lograron respuesta clínica completa con un tumor inicial mayor de 5cm e histología de carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado.

El mayor número de respuestas parciales se presentó en mujeres mayores de 50 años, postmenopausicas, con tumores mayores de 5 cm y con ganglios axilares ipsilaterales móviles. Ninguna fue estadísticamente significativa.

FACTORES PRONOSTICOS PARA LA PROGRESION Y RECURRENCIA.(Tabla 4)

Al término del tratamiento multimodal dos pacientes presentaron progresión de la enfermedad, ambas eran mujeres mayores de 50 años, histología de carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado, receptores de estrógeno progesterona negativos y tenían más de 4 ganglios axilares metastásicos. No hubo diferencia estadísticamente significativa.

La recurrencia fue más frecuente en mujeres postmenopausicas, con un tamaño tumoral inicial mayor de 5 cm, histología de carcinoma ductal infiltrante, y 77% había recibido tamoxifeno por receptores hormonales positivos o bien, bajo el rubro de receptores hormonales desconocidos, sin diferencia estadísticamente significativa.

El FEC fue el esquema de quimioterapia neoadyuvante que mostró menor tasa de recurrencia local y a distancia (22%) en comparación con EC y 4 epirrubicina-gemcitabine.

FACTORES PRONOSTICOS PARA SOBREVIDA (Tabla 5)

Siete pacientes que recayeron murieron a causa de la enfermedad metastásica. El mayor número de muertes se presentó en mujeres postmenopausicas, con tamaño tumoral inicial mayor de 5 cm, histología de carcinoma ductal infiltrante y metástasis a más de 4 ganglios linfáticos por patología. Ninguna fue estadísticamente significativa. El grupo A(QT-cirugía-QT-RT) registro la menor tasa de muerte (14.3%), en comparación con el grupo B y C, sin embargo cabe destacar que de las 6 pacientes del brazo C que consistió en QT-RT-Cirugía-QT, solo una paciente permaneció libre de enfermedad a 63 meses de seguimiento, dos mas progresaron y tres recayeron.

Se presentaron 7 muertes, 5 ocurrieron en pacientes que no respondieron a la terapia sistémica primaria ($p:0.07$).

SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA

La mediana de sobrevida libre de recurrencia fue de 35 meses(rango 8-72), a 5 años el 62%, 50% y 25% en el grupo B, A y C respectivamente, sin ser estadísticamente significativa.(ver grafico 2)

En cuanto a la sobrevida global la mediana de seguimiento fue de 42 meses (5-72 meses), a 5 años el 59 % de los pacientes estaba vivo. La sobrevida global(SV) en relación a la secuencia del tratamiento multimodal se muestra en el grafico 3

El 100% de las pacientes con respuesta clínica completa y el 78% con respuesta parcial a la TSP estaban vivas a 5 años, en comparación con el 17% de

las pacientes que no respondieron con una diferencia estadísticamente significativa $p:0.007$.(ver grafico 5)

No existió diferencia estadísticamente significativa en la SVG en base a esquema de TSP utilizado(Ver Grafica 6)

DISCUSION

El cáncer de mama inflamatorio es una rara variedad del cáncer de mama localmente avanzado, representa del 1-4% del total de casos nuevos, se caracteriza una biología tumoral agresiva y el desarrollo temprano de metástasis. Algunos autores aseguran que se trata de una entidad clínica por separado, sin embargo debido a la baja incidencia, aun no esta bien definido el mejor tratamiento en este grupo de pacientes, adoptando el tratamiento empleado para EC III en general.¹¹⁻¹⁵

Una limitante de este estudio es el numero de casos que se reportan, lpor lo que los resultados deben de ser tomados con precaucion.

La edad de presentación es 10 años antes que para el cáncer de mama en general., estudios previos han reportado un rango de 45 a 57 años, lo cual corresponde a lo observado en nuestra cohorte, donde la mediana de edad fue 52 años, con un rango de 26 a 70 años.

El estado premenopáusico se considera un posible factor predisponente para el desarrollo de cáncer de mama inflamatorio, de forma contraria nosotros observamos que el 52.6% de los casos se presento en mujeres postmenopausicas.²⁶

De acuerdo con la literatura la TSP basada en antraciclinas reporta respuestas patológicas completas del 3-12%,¹³ nosotros encontramos resultados similares con RPc del 15.8%.

Por otra parte la respuesta completa patológica ha sido asociado con un mejor pronostico en los estudios aleatorizados de quimioterapia neoadyuvante, sugiriendo que la respuesta del tumor a la terapia pre-operatoria puede estimar de manera efectiva la respuesta de las micrometástasis.^{21,23} Sin embargo este hallazgo no ha sido consistente en todos los estudios, Low y colaboradores no encontraron correlación entre la respuesta patológica completa y la sobrevida global.¹¹ En nuestra población Nosotros reportamos 3 respuestas patológicas completas, solo una se reporta viva a 38 meses de seguimiento.

Analizando los datos de mortalidad y recurrencia en base a la secuencia del tratamiento multimodal empleado encontramos que 5 pacientes del grupo C fallaron al tratamiento (2 progresaron y 3 recayeron) el hallazgo en común de estas pacientes fue la pobre respuesta a la TSP basada en antraciclinas; es decir, respuesta clínica a la TSP es un factor pronóstico que influye directamente en la sobrevida.

Debido pobre pronóstico de estas pacientes, existen pocos trabajos que reporten seguimiento a 3 y 5 años. Pérez y colaboradores en 1994 publicaron la experiencia con tratamiento multimodal en 35 pacientes con CMI QT-cirugía-RT vs QT-RT la SLR fue de 40 vs 6% y SVG de 38 vs 16% a 5 años.¹⁴ En otro intento más por mejorar el pronóstico de estas pacientes se publico en 1990 la

experiencia del MD Anderson por Koh y colaboradores comparando dos secuencias de tratamiento QT-Cirugía-QT-RT vs QT-RT-QT en 106 pacientes con CMI, la SLR fue de 41vs 35% y SVG 37vs48% a 5 años respectivamente. En nuestro grupo de estudio SLR a 5 años fue 62% para el grupo con QT-cirugía-QT-RT.¹⁰

El cáncer de mama inflamatorio es una enfermedad sistémica y la mayoría de los pacientes mueren como consecuencia de las metástasis a pesar del advenimiento de la quimioterapia.¹⁰ Por lo que el pronóstico de estas pacientes continua siendo malo, pero no uniformemente fatal.¹¹

En la actualidad se están investigando nuevos tratamientos basados en las características biológicas de esta neoplasia con terapia blanco contra el EGFR que esta presente en el 30% de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio.

CONCLUSION

La respuesta clínica parcial o completa es un factor pronóstico estadísticamente significativo que impacta en la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio.

ANEXO

ANEXO 1 . CLASIFICACION DE CANCER DE MAMA POR TNM DE 1998

T: Tumor

Tx	Imposibilidad para determinar el tamaño del tumor primario
T0	Tumor primario no evidente
Tis	Carcinoma in situ. Carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar in situ o enfermedad de Paget sin tumor asociado. Si hay un tumor asociado debe clasificarse de acuerdo al tamaño del tumor
T1	Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor. Microinvasión 0.1 cm o menos en su diámetro mayor
T1mic	Mas de 0.1 cm pero no más de 0.5 cm en su diámetro mayor
T1a	Mayor de 0.5 cm a menor o igual de 1 cm
T1b	Mayor de 1 cm a menor o igual de 2 cm
T1c	
T2	Tumor mayor de 2 cm a menor o igual a 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor mayor de 5 cm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o piel
T4a	Extensión a pared toracica
T4b	Edema (piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos dérmicos satélites
T4c	Ambos
T4d	Carcinoma inflamatorio

N: clasificación patológica

PNx	Ganglios regionales indeterminados
pN0	Ganglios axilares sin metástasis
pN1	Metástasis en ganglios axilares homolaterales
pN1a	Micrometástasis (ninguna mayor de 0.2cm)
pN1b	Metástasis mayor de 0.2 cm
pN1bi	Metástasis de 1 a 3 ganglios, mayores de 0.2cm pero menores de 2cm
pN1bii	Metástasis en 4 o más ganglios. Mayores de 0.2 cm pero menores de 2cm
pN1biii	Metástasis ganglionar menores de 2 cm pero con ruptura capsular
pN1biv	Metástasis ganglionares mayores de 2 cm
pN2	Metástasis en ganglios axilares hololaterales fijos entre si o a otra estructura
PN3	Metástasis a ganglios mamarios internos

M: metástasis

Mx	Sin evidencia de metástasis
M0	Sin metástasis
M1	Metástasis a distancia (incluye ganglios supraclaviculares homolaterales)

ANEXO 2 . ETAPAS CLINICAS DE ACUERDO A AJCC EN 1997

ETAPA CLINICA (EC)	T	N	M
EC I	T1	N0	M0
EC II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EC IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EC IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
EC IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
EC IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE 19 MUJERES CON CANCER DE MAMA INFLAMATORIO

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA N: 19 (%)
Edad <i>mediana (rango)</i> años	52 (26-70)
Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento. <i>Mediana (rango)</i> días	95 (16 – 240)
Tamaño tumoral al diagnóstico. \bar{X} (S.D.)	7(±2.6)
Estatus ganglionar axilar al diagnóstico <i>n(%)</i>	
N0	5 (26.3)
N1	9 (47.4)
N2	5 (26.3)
Grado Histológico, <i>n(%)</i>	
Bien diferenciado	2 (10.5)
Moderadamente diferenciado	14(73.7)
Pobremente diferenciado	3(15.8)
Indiferenciado	0
Receptores de estrógeno	
Positivos	4 (21.1)
Negativos	5 (26.3)
Desconocidos	10(57.9)
Receptores de progesterona	
Positivos	4 (21.1)
Negativos	5 (26.3)
Desconocidos	10(57.9)
Diabetes mellitus presente	2 (10.5)
Hipertensión arterial presente	2 (10.5)
Estado menopausico <i>n (%)</i>	
Post-menopausica	10 (52.6)
Perimenopausica	2 (10.5)
Pre- menopausica	7 (36.8)

TABLA 2. RESPUESTA A LA TSP EN 19 MUJERES CON CANCER DE MAMA INFLAMATORIO

CARACTERÍSTICA	GLOBAL n: 19 (%)	TSP + CIRUGÍA n: 13 (%)	TSP +RT + CIRUGIA n: 6 (%)
Esquema de quimioterapia			
FEC	9(47.3)	6(46.1)	3(50)
EC	5(26.3)	2(15.3)	3(50)
4 Epirubicina/ gemcitabine	5(26.3)	5(38.4)	-
Toxicidad grado 3 y 4			
.Diarrea	1(5.3)		
Leucopenia /neutropenia	3(15.8)		
....Infecciones	1(5.3)		
....Falla renal	1(5.3)		
Respuesta clínica			
Completa	3(15.8)	3(23.1)	-
Parcial	9(47.4)	8(69.2)	1(1.7)
Estatismo	7(36.8)	2(10.5)	5(83.3)
Cirugía			
Mastectomía radical modificada	11 (57.8)	11(57.8)	6(100)
Cirugía conservadora	2 (10.6)	2(10.6)	-
Radioterapia	6(31.6)	-	-
Respuesta patológica completa	3(15.8)	1 (7.7)	2(33.3)
Tumor residual			
Menor o igual a 2 cm	3(15.8)	2(15.3)	1(16.6)
Mayor de 2 y menor de 5 cm	10(52.6)	9(69.2)	1(16.6)
Mayor de 5 cm	3(15.8)	1(7.7)	2(33.3)
Histología			
Ductal infiltrante	13 (68.4)	10 (76.9)	6(100)
Lobulillar infiltrante	3 (15.8)	3 (23.1)	-
N patológica			
Ganglios negativos	11(57.9)	8(61.5)	3(50)
1 –3 ganglios con metástasis	2(10.5)	2(15.4)	-
Más de 4 ganglios con metástasis	6(31.6)	3 (23.1)	3(50)

TABLA 3. FACTORES PRONOSTICOS PARA LA RESPUESTA A LA TSP EN MUJERES CON CANCER DE MAMA INFLAMATORIO

FACTOR PRONOSTICO	RESPUESTA			RR	IC 95%	p
	N (%)	ESTATISMO	PARCIAL			
Edad (años)						0.77
Menor de 50 años	3(15.8)		4(21)			
Mayor de 50 años	3(15.8)		6(31.6)			
Diabetes mellitus presente	0		1(50)			0.30
Hipertensión arterial presente	1(50)		1(50)			0.74
Estado menopausico						
Premenopausica	2(10.6)		3(15.8)			0.34
Perimenopausica	1(5.2)		1(5.2)			
Post-menopausica	3(15.8)		6(31.6)			
Tamaño tumoral inicial						0.23
>2 cm y < 5 cm	2(10.5)		2(10.5)			
> 5 cm	4(21.1)		8(42.1)			
Estado ganglionar clínico						0.16
N0	2(10.5)		1(5.3)			
N1	1(5.3)		7(36.8)			
N2	3(15.8)		2(10.5)			
Esquema de TSP						0.21
FEC	3 (15.8)		4(21.1)			
EC	2 (10.6)		2(10.6)			
CMF	1 (5.2)		-			
4 Epirubicina/gemcitabine	-		4(21.1)			
Histología						0.58
Carcinoma ductal	5(26.3)		8(42.1)			
Carcinoma lobulillar	1(5.2)		2(10.6)			
Ruptura capsular presente	1(5.2)		3(15.8)			0.76
Invasión vascular presente	2(10.5)		-			0.06
Grado de diferenciación						0.91
Bien diferenciado	1(5.2)		1(5.2)			
Moderadamente diferenciado	4(21.1)		7(36.8)			
Poco diferenciado	1(5.2)		2(10.5)			
Receptores de estrógeno (+)	1(5.2)		2(10.6)			0.47
Receptor de progesterona (+)	2 (10.6)		1(5.2)			0.92
Sobre-expresión de Her2/neu	-		1(5.2)		2.5	0.88-7.31
p 53 presente	1(5.2)		1(5.2)			0.60*

El valor de p se calculo por Chi- Cuadrada de Pearson. * p obtenida mediante prueba exacta de Fisher

TABLA 4. FACTORES PRONOSTICOS PARA PROGRESIÓN Y RECURRENCIA EN 19 MUJERES CON CANCER DE MAMA INFLAMATORIO

FACTOR PRONOSTICO	PROGRESIÓN				RECURRENCIA				
	n:2				n : 9				
	n(%)	RR	IC 95%	P	N(%)	RR	IC 95%	P	
Edad (años)				0.55*			0.56	0.20-1.54	0.23*
Menor de 50	-				3(33.3)				
Mayor de 50	2(100)				6(66.7)				
Diabetes mellitus presente	-	1.13	0.95-1.34	0.79	1(11.1)	0.93	0.27-4.05	0.73	
Hipertensión arterial presente	1(50)	8.50	0.80-89	0.20	1(11.1)	2.00	1.22-3.26	0.52	
Estado menopausico				0.58					0.51
Premenopausica	1(50)				3(33.3)				
Perimenopausica	-				-				
Post-menopausica	1(50)				6(66.6)				
Tamaño tumoral por clínica				0.38*		1.33	0.52-3.59	0.54*	
>2 y < 5 cm	1(50)				2(22.2)				
Mayor de 5 cm	1(50)				7(77.8)				
Esquema de TSP				0.86					0.059
FEC	-				2(22.2)				
EC	1(50)				3(33.3)				
CMF	1(50)				-				
4 Epirubicina/gemcitabine	-				4(44.4)				
Histología									
Carcinoma ductal	2(100)			0.65*	7(77.7)	0.68	0.24-1.90	0.50*	
Carcinoma lobulillar					2(22.3)				
Estatus ganglionar (patológico)				0.05					0.46
Ganglios negativos					4(44.4)				
1-3 ganglios positivos					1(11.1)				
Mas de 4 ganglios positivos	2(100)				4(44.4)				
Ruptura capsular presente	1(50)	0.26	0.21-3.39	0.38*	2(100)	0.75	0.28-1.95	0.54*	
Invasión vascular presente	1(50)	0.11	0.01-1.2	0.20*	1(11.1)	0.50	0.30-0.81	0.52*	
Grado de diferenciación				0.88					0.27
Bien diferenciado	-				2(22.2)				
Moderadamente diferenciado	2(100)				7(77.7)				
Poco diferenciado									
Receptores de estrógeno (-)	2(40)			0.27*	2(66.7)				0.71*
Receptor de progesterona (-)	2(40)			0.27*	2(66.7)				0.71*
Her2/neu (positivo)	-			-	1(11.1)	1.50	0.67-3.33	0.75*	
p 53 presente	1(50)			0.60*	-				
Tratamiento multimodal				0.06*					0.32
Brazo A	-				2(22.2)				
Brazo B	-				4(44.4)				
Brazo C	2(100)				3(33.3)				
Tamoxifeno	-				7(77.7)	2.4	0.14-1.20	0.11*	

El valor de p se calculo por Chi- Cuadrada de Pearson . * p obtenida mediante prueba exacta de Fisher

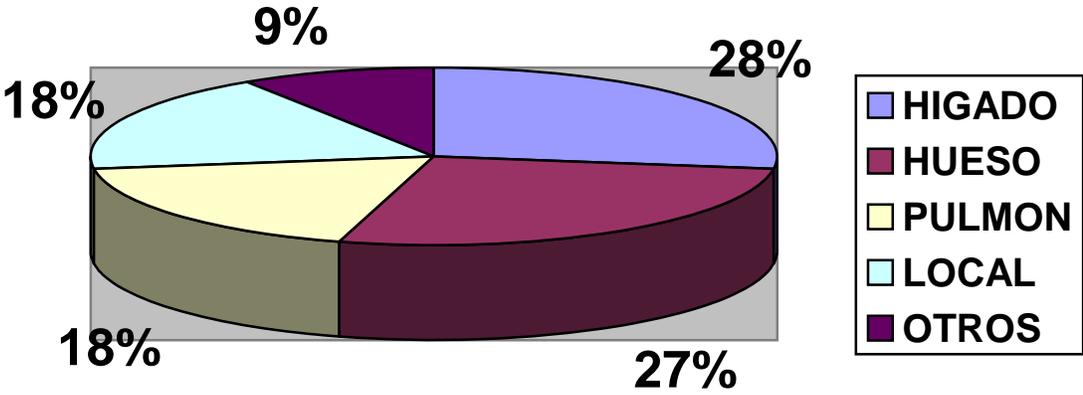
TABLA 5.FACTORES PRONOSTICOS PARA MUERTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA INFLAMATORIO

FACTOR PRONOSTICO	MUERTE			
	n:7			
	n(%)	RR	IC 95%	P
Edad				
Menor de 50	1(14.2)	0.208	0.03 – 1.39	0.57*
Mayor de 50	6(85.8)			
Diabetes mellitus presente	0			0.38
Hipertensión arterial presente	1(14.2)	-	-	0.63
Estado menopausico				0.54
Premenopausica	1(14.3)			
Perimenopausica	0			
Post-menopausica	6(85.7)			
Tamaño tumoral inicial		1.40	0.41 - 4.67	0.51
>2 y <5 cm	2(28.6)			
Mayor de 5 cm	5(71.4)			
Esquema de TSP				0.50
FEC	2(28.5)			
EC	1(14.3)			
CMF	1(14.3)			
4 Epirubicina/gemcitabine	3(42.9)			
Histología				0.69*
Carcinoma ductal	6(85.7)			
Carcinoma lobulillar	1(14.3)			
Estado ganglionar (patológico)				0.03
Negativos	2(28.6)			
1-3 ganglios positivos	1(14.3)			
Mas de 4 ganglios positivos	4(57.1)			
Ruptura capsular presente	1(14.3)			0.52*
Invasión vascular presente	2(28.5)			0.12*
Grado de diferenciación				0.31
Bien diferenciado	1(14.3)			
Moderadamente diferenciado	6(85.7)			
Poco diferenciado	-			
Receptores de estrógeno (+)	1(25)	0.50	0.01 - 6.65	0.50*

Receptor de progesterona (+)	2(50)			0.50*
Her2/neu (positivo)	-			
p 53 presente	1(100)	2	0.75 – 5.32	0.60*
Respuesta Clínica a la TSP				0.007
Completa	-			
Parcial	2(28.6)			
Estatismo	5(71.4)			
Tratamiento multimodal				0.45
Brazo A	1(14.2)			
Brazo B	3(42.9)			
Brazo C	3(42.9)			
Tamoxifeno	6(85.7)			0.05

El valor de p se calculo por Chi- Cuadrada de Pearson. * p obtenida mediante prueba exacta de Fisher

GRAFICA 1. SITIOS MAS FRECUENTES DE RECURRENCIA EN 19 MUJERES CON CANCER DE MAMA INFLAMATORIO.



GRAFICA 2. SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA DE 19 MUJERES CON CANCER DE MAMA INFLAMATORIO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO MULTIMODAL.

Sobrevida libre de recurrencia en 19 mujeres con CMI después de tratamiento multimodal

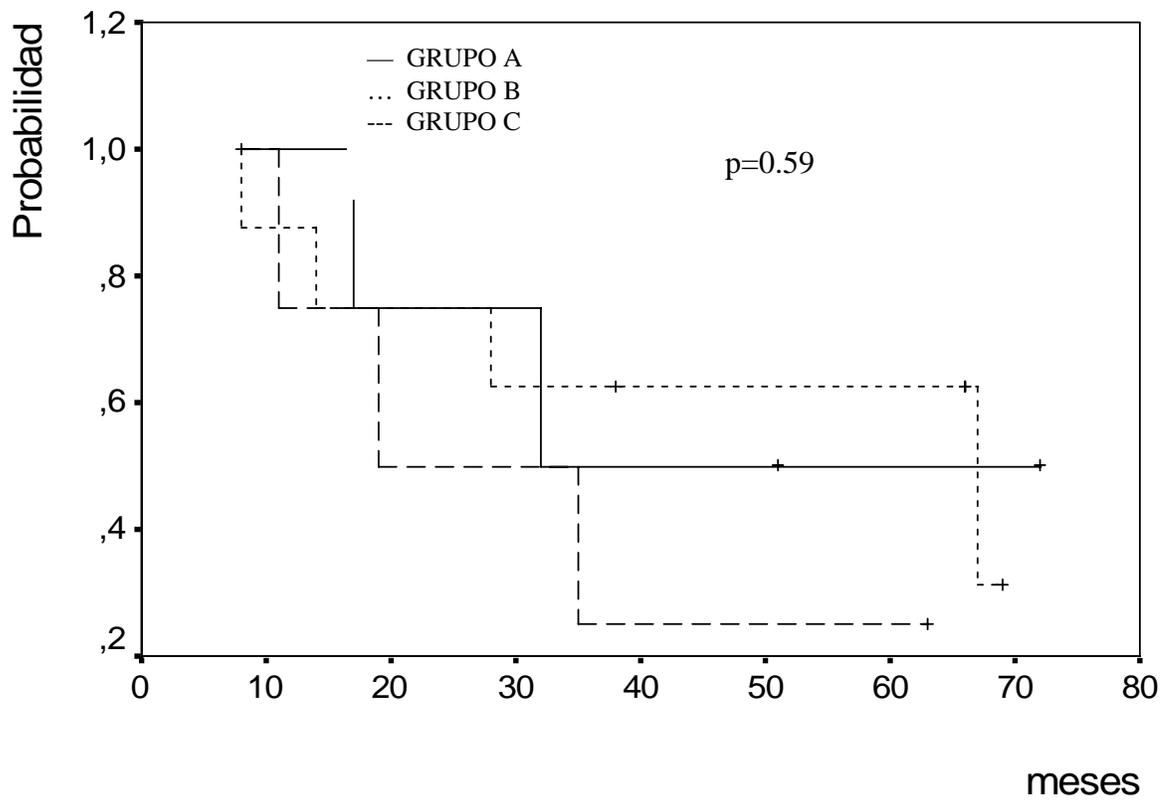


GRAFICO 3. SOBREVIDA GLOBAL DE 19 PACIENTES CON CANCER DE MAMA INFLAMATORIO.

Sobrevida global en CMI después de terapia multimodal

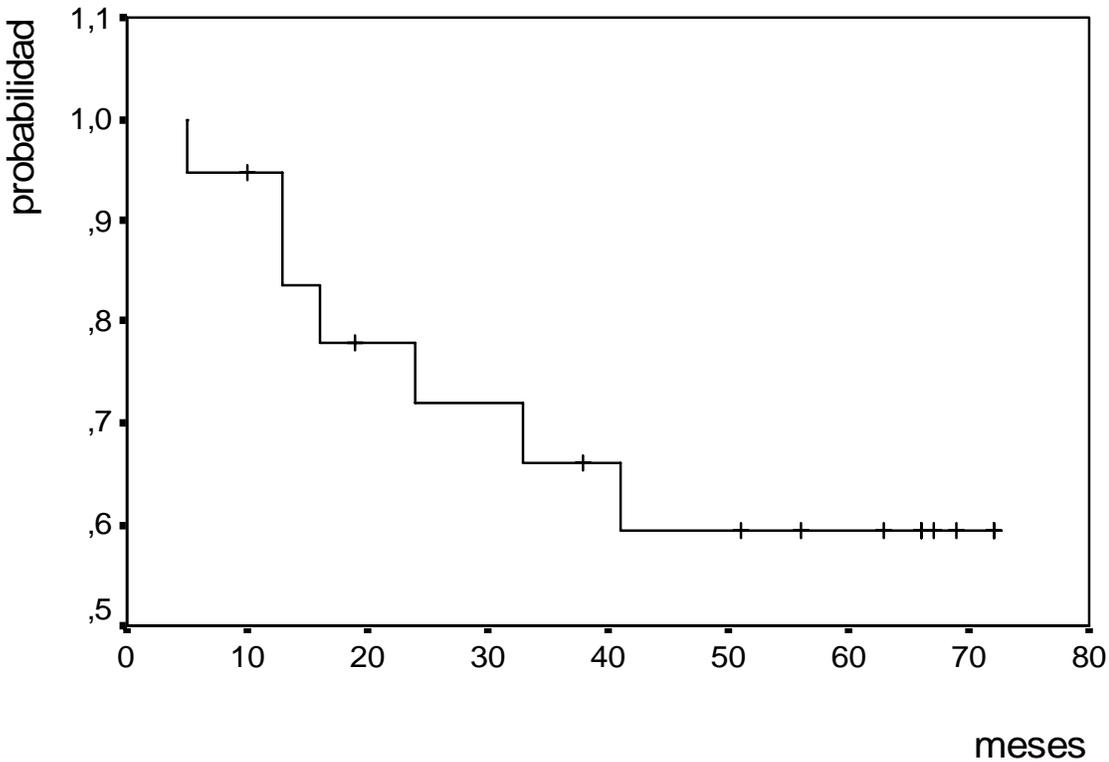


GRAFICO 4 SOBREVIDA GLOBAL EN FUNCION DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTO MULTIMODAL

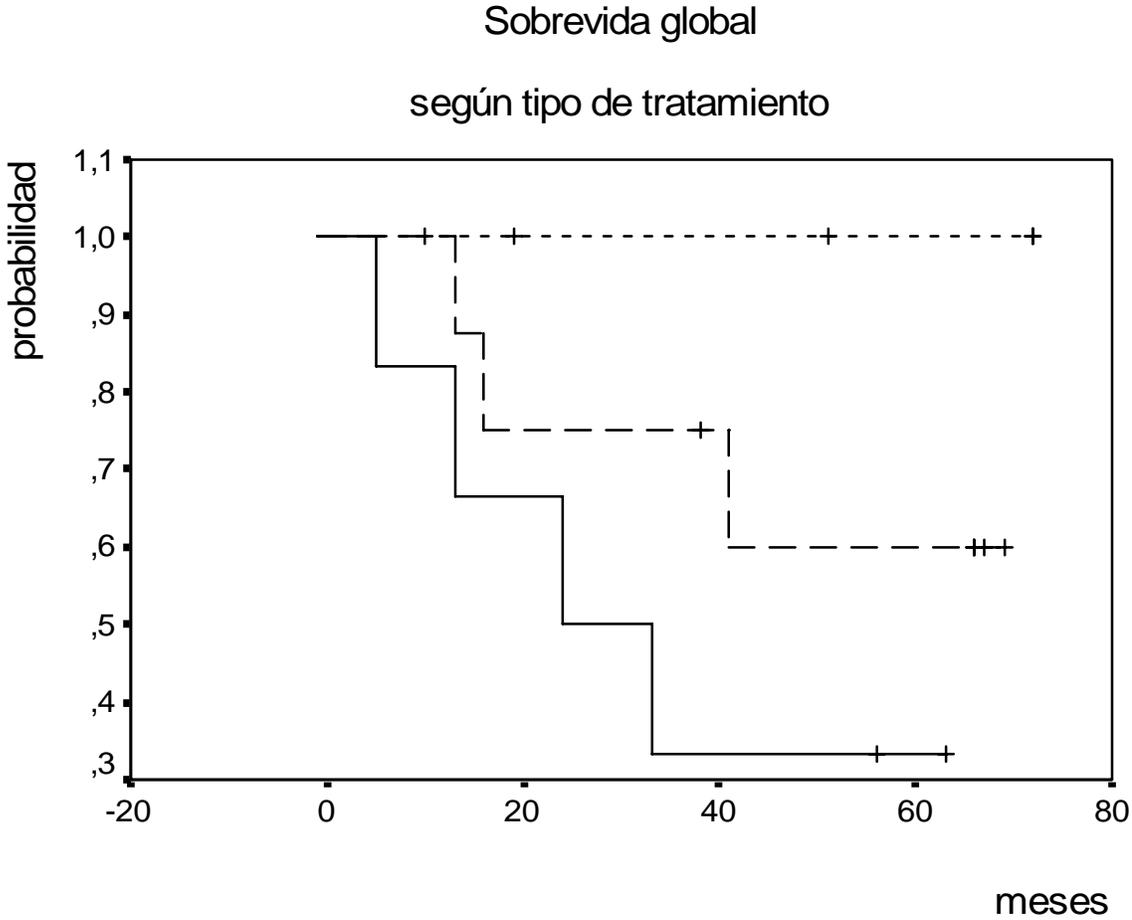


GRAFICO 5. SOBREVIDA GLOBAL EN FUNCION DE LA RESPUESTA CLINICA A LA QUIMIOTERAPIA SISTEMICA PRIMARIA

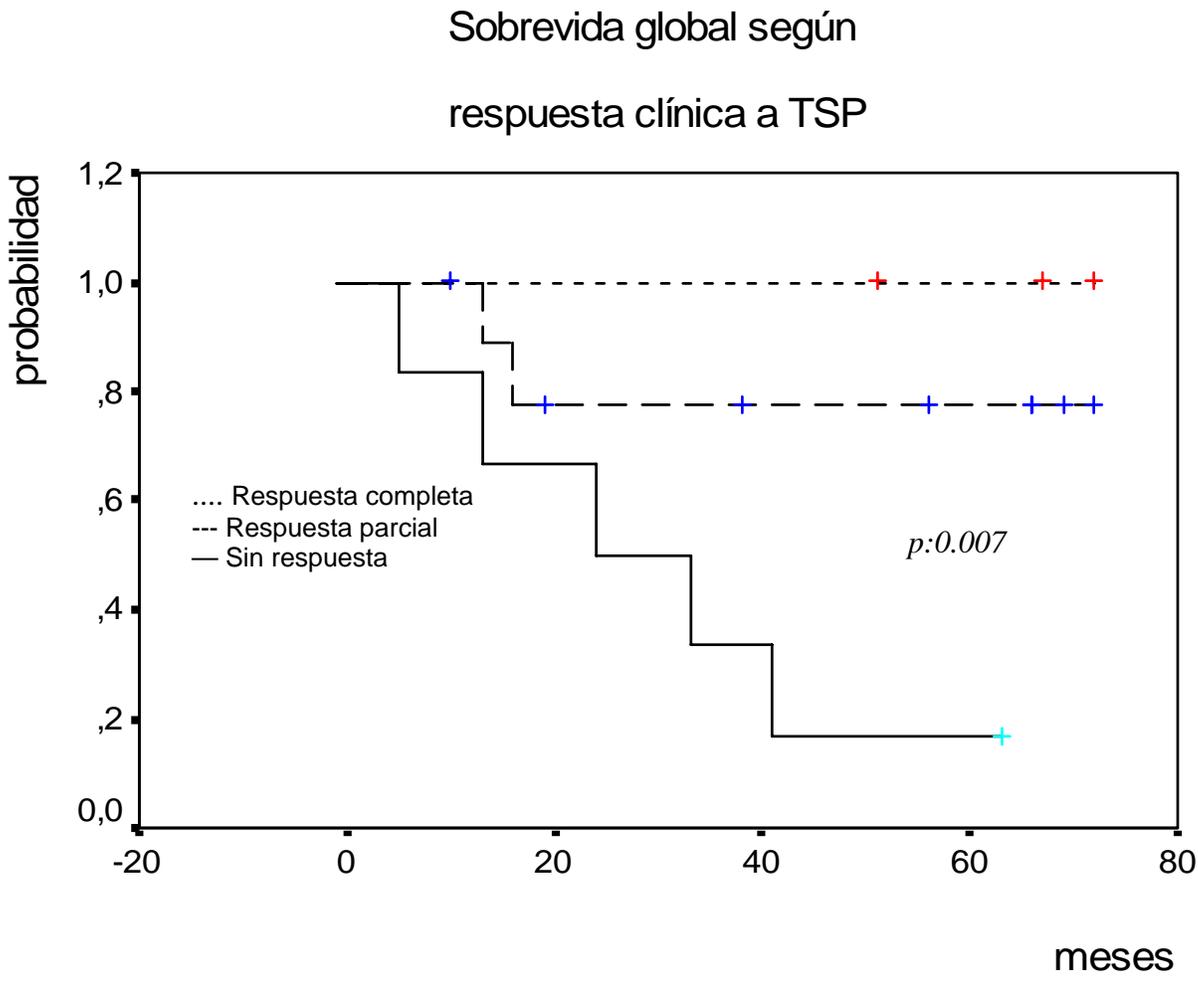
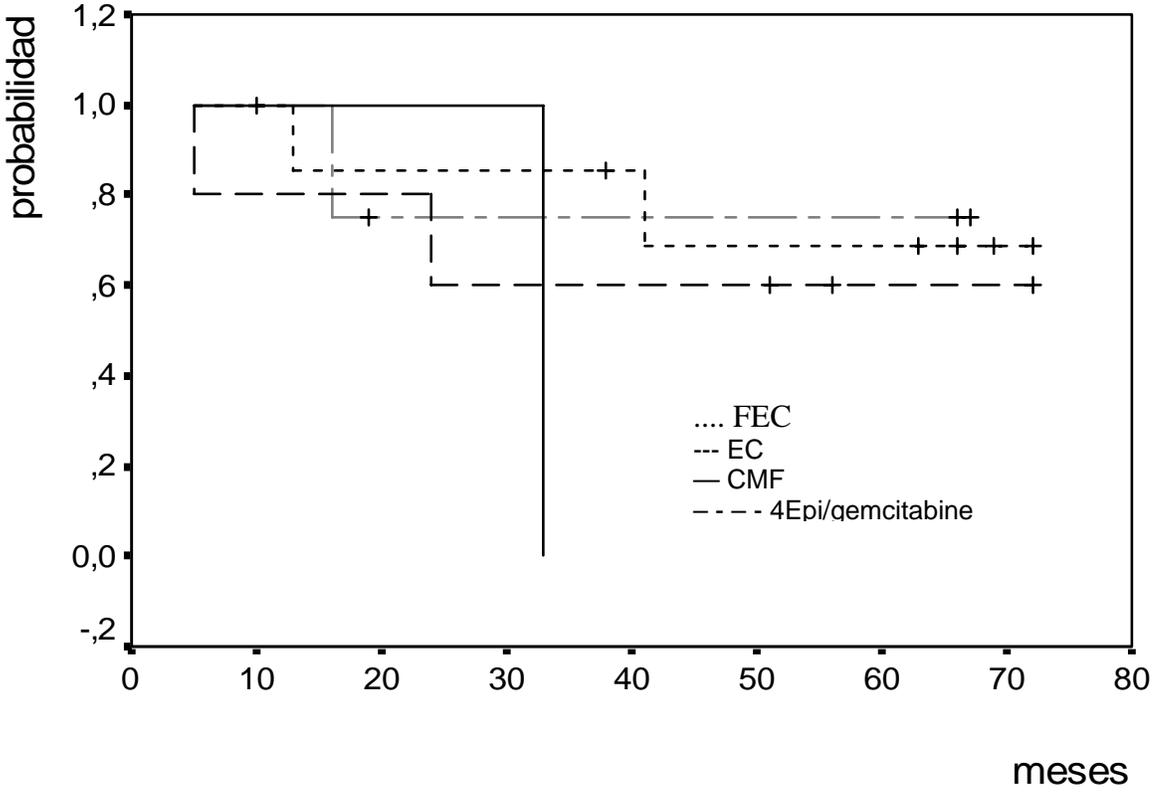


GRAFICO 6.SOBREVIDA GLOBAL EN FUNCION DE ESQUEMA EMPLEADO EN LA TSP

Sobrevida según
esquema de TSP



BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 6;56:106-130.
3. Instituto Nacional de Estadística, Geográfica e Informática (INEGI). México D.F 2007.
4. Dupont WD, Page DL, Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-151
5. McPherson K, Steel C, Dixon J. Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *Britis J Medicine* 2000;321:624-628
6. Ortiz CM, Galvan E. Factores de riesgo reproductivo para cáncer de mama en pacientes atendidos en un hospital urbano de segundo nivel. *Ginecol Obstet Méx.* 2007;75(1) 11-16.
7. Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Locally advanced breast cancer. *The Oncologist* 1996;1:8-17
8. Brito R, Valero V, Buzdar A, Booser D, Ames F, Et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: the university of Texas MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2001;19:628-633

9. Sachelarie I, Grossbard M, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *The Oncologist* 2006;11:574–589
10. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GPH, Johnston SRD, et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: Is there a place for surgery? *Ann Oncol* 2000;11:1147-1153
11. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004;22 (20):4067-4074
12. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2019-2027
13. Baldini E, Gardin G, Giannesi PG, Evangelista G, Roncella M, Accelerated versus standard cyclofosfamide, epirubicina and 5 fluorouracil or cyclofosfamide, methotrexate and 5 fluorouracilo. A randomized phase iii trial in locally advanced breast cancer. *Annals Oncol* 2003;14:227-232
14. Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994;74:466-476.
15. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1987;60:1219-1225.

16. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology 2007
17. Kaufmann M, Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003;21:2600-2608
18. Fisher B, Gunduz N, Coyle J et al. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989;49:1996-2001.
19. Holmégren L, O'Reilly Ms, Folkman J. Dormancy of micrometastases balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995;1:149-153
20. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.
21. Van der Hage J, Van de Velde C, Julien J-P et al. Preoperative chemotherapy in primary breast cancer. Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-4237.
22. Fisher E, Wang JQ, Bryant J et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) PROTOCOL B-18. *Cancer* 2002;95:681-695.
23. Chollet P, Amat S, Cure H, et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1041-1046.

24. Bear HD, Anderson S, Smith RE 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 (22) 4165-4174
25. von Minckwitz G, Blohmer JU, Loehr A et al. Comparison of docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC) versus vinorelbine/capecitabine (NX) in patients non-responding to 2 cycles of neoadjuvant TAC chemotherapy
- first results of the phase III GEPARTRIO-Study by the German Breast Group. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005, San Antonio, Texas, December 8–12, 2005
26. Anderson W, Chu C K, Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities ?. *J Clin Oncol* 2003; 21:2254-2259