

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES  
DIVISIÓN DE POSTGRADO  
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLOGICA  
“INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA”**

**MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA**

**ETAPA CLINICA IIB EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGIA REVISION DE 3 AÑOS.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLOGICA**

**Presenta:**

**DRA. VIRGINIA CANSECO GONZÁLEZ**

**México D.F. AGOSTO 2010**



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.

**TESISTA:**

---

DRA. VIRGINIA CANSECO GONZÁLEZ

**AUTORIDADES**

---

DR. RAFAEL VAZQUEZ ROMO  
MEDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO  
DE TUMORES MAMARIOS  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

---

DRA. SILVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA  
SUBDIRECCION DE EDUCACIÓN MÉDICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

## **INDICE**

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>1.- INTRODUCCION.</b>       | <b>4</b>  |
| <b>2.- MARCO TEORICO.</b>      | <b>5</b>  |
| <b>3.- OBJETIVOS.</b>          | <b>7</b>  |
| <b>4.- JUSTIFICACION.</b>      | <b>8</b>  |
| <b>5.- MATERIAL Y MÉTODOS.</b> | <b>9</b>  |
| <b>6.- RESULTADOS.</b>         | <b>12</b> |
| <b>7. - DISCUSIÓN.</b>         | <b>15</b> |
| <b>8.- CONCLUSIONES</b>        | <b>16</b> |
| <b>9. – ANEXOS.</b>            | <b>20</b> |
| <b>10.- BIBLIOGRAFÍA.</b>      | <b>21</b> |

## **INTRODUCCION**

La terapia Neoadyuvante se ha utilizado como tratamiento primario en el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio, recientemente se ha extendido al cáncer de mama operable sin embargo pocos estudios han publicado los resultados oncológicos en la etapa clínica IIB (1).

Por otro lado existen reportes que el uso de terapia Neoadyuvante con quimioterapia puede modificar el estado ganglionar que resultaría en una sub-estadificación con un consecuente cambio en la terapia adyuvante específicamente en la radiación (3) y que esto pudiera tener impacto en sobre vida global y período libre de enfermedad (2,7,8).

La mejor estrategia de manejo en este tipo de pacientes no es clara aun y si en realidad el ofrecer terapia Neoadyuvante con quimioterapia puede ofrecer un beneficio adicional en cáncer de mama operable (11,12,13)

## MARCO TEORICO

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres, representando el 28 % de todos los cánceres (4). Es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres, habiendo experimentado un incremento hasta el período 1991-1992, seguido posteriormente de una disminución hasta la actualidad con una reducción del 2% anual de la tasa de mortalidad (6). Son diversas las causas que han permitido este cambio, entre las que destacan los avances terapéuticos y la implantación de medidas de diagnóstico precoz del cáncer de mama. La supervivencia de cáncer de mama a los 5 años ha experimentado un incremento significativo del 66,7%, en el periodo 1985-1989, al 75,9%, en el periodo 2000-2004. (7,8)

Los principales factores de riesgo descritos en el cáncer de mama están relacionados con factores hormonales y reproductivos, además de los factores ligados al sexo, la edad y la historia familiar (5). Se estima que entre un 15-20% de los nuevos casos de cáncer de mama presentarán agregación familiar, y entre un 5-10% pueden estar relacionados con la herencia de predisposición genética (8,9). El descubrimiento de genes relacionados con el cáncer ha permitido identificar a aquellos individuos portadores de una predisposición hereditaria al cáncer, individualizar su riesgo, promover conductas de prevención, y hacer un tamizaje individualizado con el fin de conseguir una detección precoz (4,10).

En el manejo de las pacientes con cáncer de mama avanzado esta bien establecido que existe un beneficio importante en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con el uso de terapia Neoadyuvante sobre todo con quimioterapia en esta modalidad, sin embargo el manejo de las pacientes en cáncer de mama localizado operable resulta controversial en cuanto a manejo quirúrgico de inicio o terapia Neoadyuvante

(13,16), Zhu y colaboradores no encontraron diferencias significativa en supervivencia global y periodo libre de enfermedad al analizar cáncer de mama operable manejado con quimioterapia Neoadyuvante o bien llevado a manejo quirúrgico definitivo en forma inicial -85.7% vs 85.2%,  $P=0.953$ , y 80.6% vs 74.1%,  $P=0.400$ , respectivamente- (1) .

Por otro lado está bien demostrado que la terapia con radiación disminuye las posibilidades de recaída loco-regional y sobre todo la regional en las pacientes con ganglios positivos específicamente aquellas con más de tres ganglios positivos (controversial y en estudio aun en pacientes con menos de tres ganglios positivos), existen reportes que el uso de terapia Neoadyuvante con quimioterapia puede modificar el estado ganglionar que resultaría en una sub-estadificación con un consecuente cambio en la terapia adyuvante específicamente en la radiación (3) y que esto pudiera tener impacto en sobre vida global y período libre de enfermedad (2,7,12).

Varios estudios aleatorizados y metanálisis han demostrado, de forma concluyente, el beneficio de los tratamientos sistémicos en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama (14,15,17). Este beneficio se ha demostrado tanto en los tumores con ganglios positivos como en los tumores con ganglios negativos el orden en que debe ser aplicada en las pacientes con cáncer de mama operable es aun tema de discusión (19,20)

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Describir la experiencia en el manejo de las pacientes con Cáncer de mama EC IIB en el departamento de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerológica en el periodo de tiempo del 01 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2006.



## **JUSTIFICACIÓN**

La mejor estrategia en el manejo del cáncer de mama etapa clínica IIB ya sea terapia neoadyuvante con quimioterapia o radioterapia o combinación de estas dos o bien cirugía como primera estrategia es tema controversial en la literatura mundial, mientras algunos se pronuncian a favor de la neoadyuvancia existe la teoría que el retraso en el manejo quirúrgico pudiera tener un impacto negativo en los resultados oncológicos, por esta razón es necesario presentar la experiencia y los resultados oncológicos de estas pacientes manejadas en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Retrospectivo Observacional.

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron todas las pacientes con cáncer de mama etapa clínica IIB tratadas en el departamento de tumores mamarios entre el periodo del 01 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2006 que concluyeron tratamiento y tenían por lo menos 6 meses de seguimiento, en quienes se pudiera conocer el estado actual de la paciente y contaran con la información completa del manejo consignado en el expediente.

### **Criterios de exclusión:**

Todas las pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión.

## **Descripción del estudio**

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de todas las pacientes con diagnóstico patológico comprobado de cáncer de mama estadificadas como etapa clínica IIB manejadas en el departamento de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología del periodo comprendido entre el 01 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2006.

Se analizaron variables demográficas como edad, lado afectado, tamaño tumoral y estado ganglionar clínico y patológico, histología, grado de diferenciación, estado de los receptores hormonales y estado de la expresión del Her2/neu, manejo inicial, seguimiento, recurrencia, mortalidad causa específica y mortalidad general.

### **Recolección de Datos:**

Personal por el investigador principal, mediante hoja de recolección de datos.

### **Estadificación y manejo inicial de las pacientes**

Se tomo en cuenta la sexta edición de la AJCC para la estadificación de las pacientes (anexo 1), se describió el manejo inicial de las pacientes aquellas llevadas a cirugía de inicio y las llevadas a quimioterapia neoadyuvante.

## **Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables numéricas se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar o como mediana y rango intercuartilar si la distribución fue anormal (determinada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov) y las variables nominales en porcentaje. Las curvas de supervivencia fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba de log-rank para comparar los datos de supervivencia. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences program) 15.0

## **Recursos:**

### **a. Humanos**

1. Médico adscrito
2. Médico residente de cirugía oncológica
3. Personal de archivo clínico

### **b. Materiales**

1. Expedientes clínicos
2. Equipo de oficina
3. Equipo de cómputo

**Aspectos Éticos:** No involucrados por el diseño del estudio.

## **RESULTADOS**

Se encontraron 148 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica IIB manejadas en el departamento de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de tiempo del 01 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2006 de las cuales 116 fueron elegibles para su análisis.

### **Características de las pacientes**

La edad promedio fue de 51 años (rango de 27 a 84 años), 30 pacientes fueron menores de 45 años (25.8%), 61 pacientes eran pre menopáusicas al momento del diagnóstico y 55 pacientes eran postmenopausicas que corresponden al 52.5% y 47.4% de la cohorte estudiada respectivamente.

### **Características del tumor**

En total 105 tumores eran  $\geq$  de 2 cm y no mayores de 5 cm y únicamente 11 fueron mayores de 5 cm, el tamaño promedio del tumor fue de 3.9 cm (rango de 2-8 cm), 107 pacientes (92.2%) tenían enfermedad clínica ganglionar al momento del diagnóstico y solo 9 pacientes (7.7%) no la tenían. La histología más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 92 pacientes (79.3%) seguido de lobulillar infiltrante con 14 pacientes (12%), en cuanto a la escala de Scarff-Bloom-Richardson 8 (6.8%) pacientes fueron bien diferenciadas, 47 (40.5%) moderadamente diferenciadas y 49 (42.2%) poco diferenciadas, 15 pacientes (12.9%) expresaron el Her2-Neu, 72 pacientes (62.0%) tenían

al menos uno de los receptores hormonales positivos y 41 pacientes (35.3%), tenían ambos negativos

## **Tratamiento**

84 pacientes (72.4%) recibieron algún tipo de terapia neoadyuvante, 79 pacientes recibieron alguna modalidad de quimioterapia y de estas 8 acompañada de radioterapia y 2 de hormonoterapia, 6 pacientes recibieron solo hormonoterapia como neoadyuvancia y una paciente fue solo manejada con radioterapia y hormonoterapia no se sometió a cirugía, 71 pacientes (89.8%) presentaron algún tipo de respuesta clínica, 52 pacientes (65.8%) de tipo parcial, 19 pacientes (24.0%) de tipo completa, 28 pacientes (35.4%) presentaron respuesta patológica completa y de estas 24 recibieron quimioterapia como neoadyuvancia y 4 recibieron quimio-radioterapia, del total de pacientes llevadas a neoadyuvancia en 15 pacientes se realizó cirugía conservadora.

32 pacientes (27.5%) fueron llevadas a cirugía como primer manejo 25 a mastectomía radical modificada y 7 a cirugía conservadora mas disección radical de axila de las pacientes con cirugía conservadora solo una tuvo márgenes positivos en el reporte patológico definitivo y fue llevada a mastectomía total, todas las pacientes llevadas a cirugía de inicio recibieron manejo adyuvante con quimioterapia.

## **Seguimiento**

El promedio de seguimiento del grupo en estudio fue de 39 meses (intervalo de 8 a 65 meses), se presentaron 12 recurrencias (10.3%) de estas únicamente 3 del grupo de cirugía como manejo inicial y 9 del grupo de terapia neoadyuvante de las cuales una recibió quimio-radioterapia y ocho únicamente quimioterapia, la primera recurrencia se presentó a los 6 meses de seguimiento en el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante. Se presentaron 6 defunciones causa específica 5 del grupo que recibió neoadyuvancia y una del grupo de cirugía como manejo primario.

## **Supervivencia libre de enfermedad.**

La supervivencia libre de enfermedad de toda la cohorte de estudio fue de 5.5 años (Grafica 1), sin diferencia significativa entre las pacientes llevadas a neoadyuvancia y las llevadas a cirugía sin embargo sí con una tendencia hacia las pacientes llevadas a cirugía de inicio. Se muestra en forma gráfica la supervivencia libre de enfermedad en cuanto a expresión del Her2-Neu (Fig.2), T (Fig.3), estado hormonal, grado de diferenciación del tumor.

## DISCUSION

La administración de quimioterapia neoadyuvante puede ofrecer algunas ventajas para pacientes con cáncer de mama. En primer lugar la disminución del tumor primario incrementa la posibilidad de poder ofrecer tratamiento conservador y puede convertir tumores inoperables en tumores operables. En segundo lugar la monitorización en vivo de la quimiosensibilidad del tumor primario puede proporcionar información del impacto del tratamiento en supervivencia (23). En tercer lugar la terapia sistémica temprana puede ser mas efectiva para obtener el control de las micro metástasis con menores posibilidades de desarrollar clonas resistentes a través del tiempo (24).

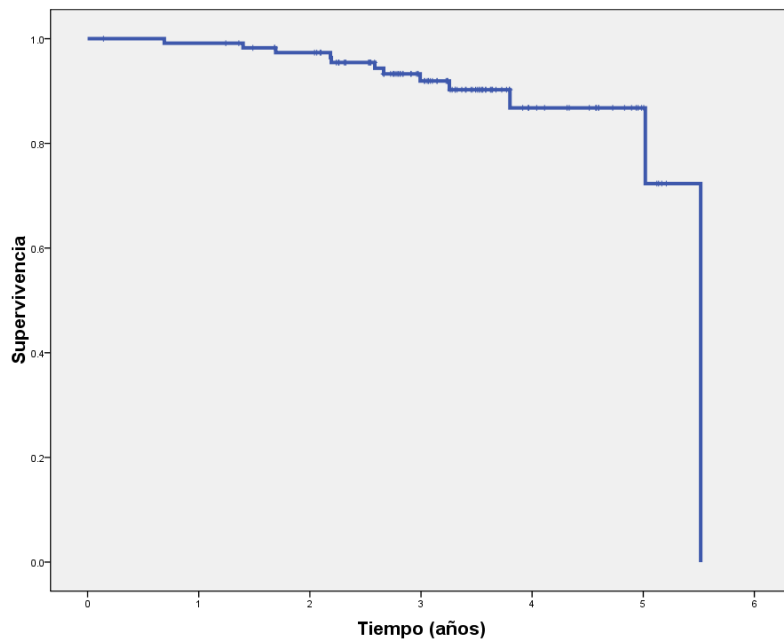
En el presente estudio no se duplico el número de pacientes llevadas a cirugía conservadora con el uso de quimioterapia adyuvante en relación a las que fueron llevadas a cirugía como primer manejo,

Recientemente la quimioterapia neoadyuvante ha sido extendida a pacientes con cáncer de mama operable incluyendo estadios tempranos de carcinoma invasor. La terapia neoadyuvante muestra mejores resultados en términos de respuesta al tratamiento y reducción de la necesidad de mastectomía (25). Surge entonces la pregunta de si la quimioterapia preoperatoria es más efectiva para prolongar la supervivencia global y libre de recurrencia que la quimioterapia postoperatoria, se han realizado estudios para comparar la quimioterapia preoperatoria versus postoperatoria en pacientes con cáncer de mama operable, sin embargo sus resultados son confusos. Scholl y cols inicialmente reportaron una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia a favor de la quimioterapia neoadyuvante sin embargo posteriormente reportaron que esta ventaja resultaba insignificante (25,26)

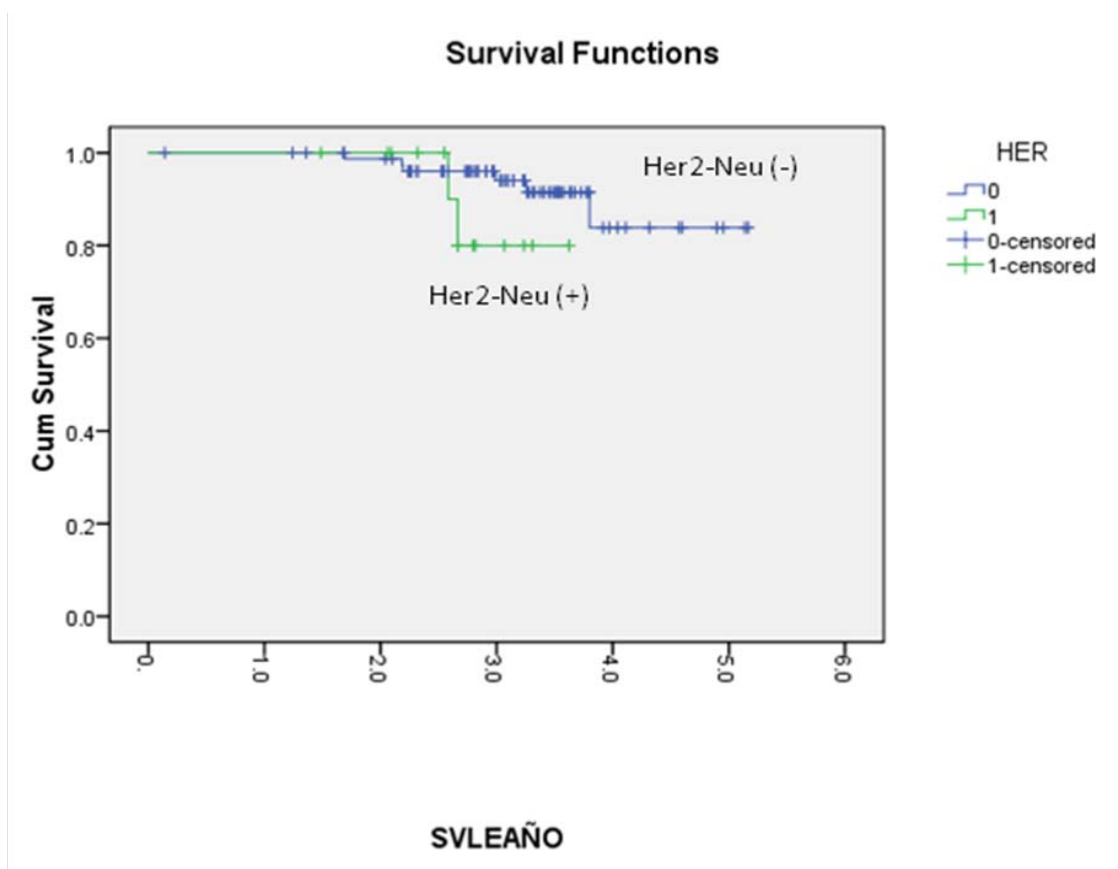


## **CONCLUSION**

En conclusión hace falta evidencia de cuál es la mejor estrategia de manejo en las pacientes con cáncer de mama operable, y en el beneficio de quimioterapia neoadyuvante versus postoperatoria en términos de supervivencia global y libre de enfermedad. En la presente revisión se observó una tendencia hacia el manejo con quimioterapia neoadyuvante en las pacientes con cáncer de mama EC IIB, sin poder establecer una ventaja en supervivencia global y libre de recurrencia entre estos dos manejos.



**Fig. 1.- SVLE de la cohorte en general**



**Fig. 2.- SVLE según espresion del Her2-Neu**

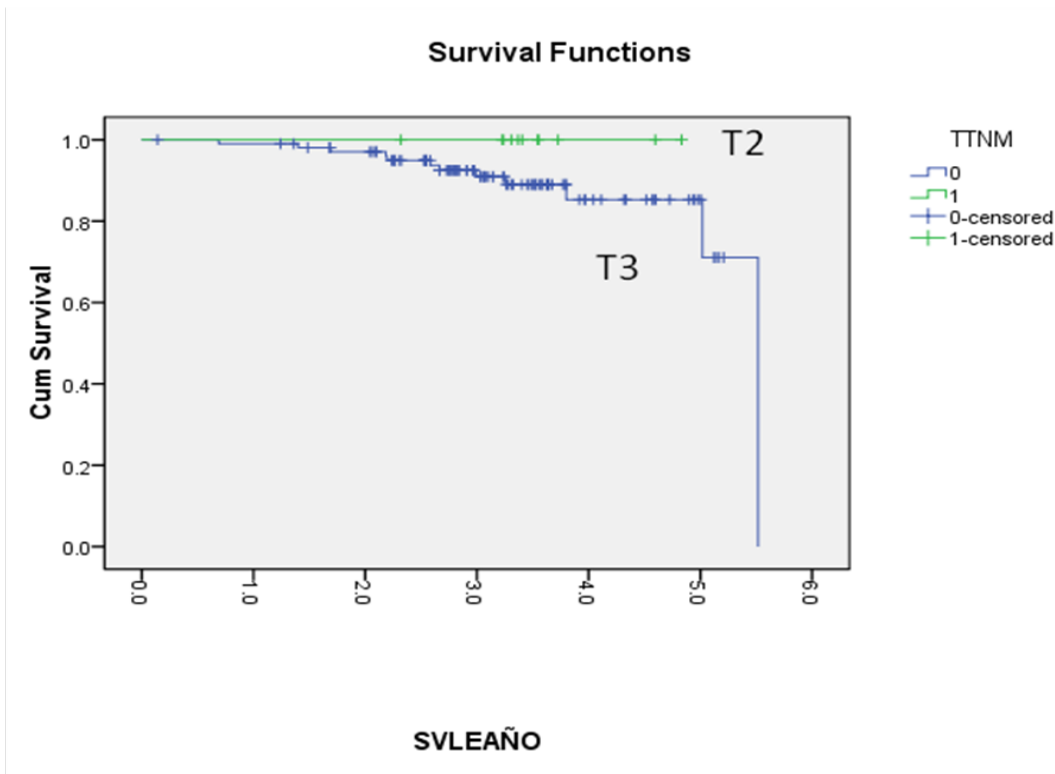


Fig. 3.- SVLE según el T

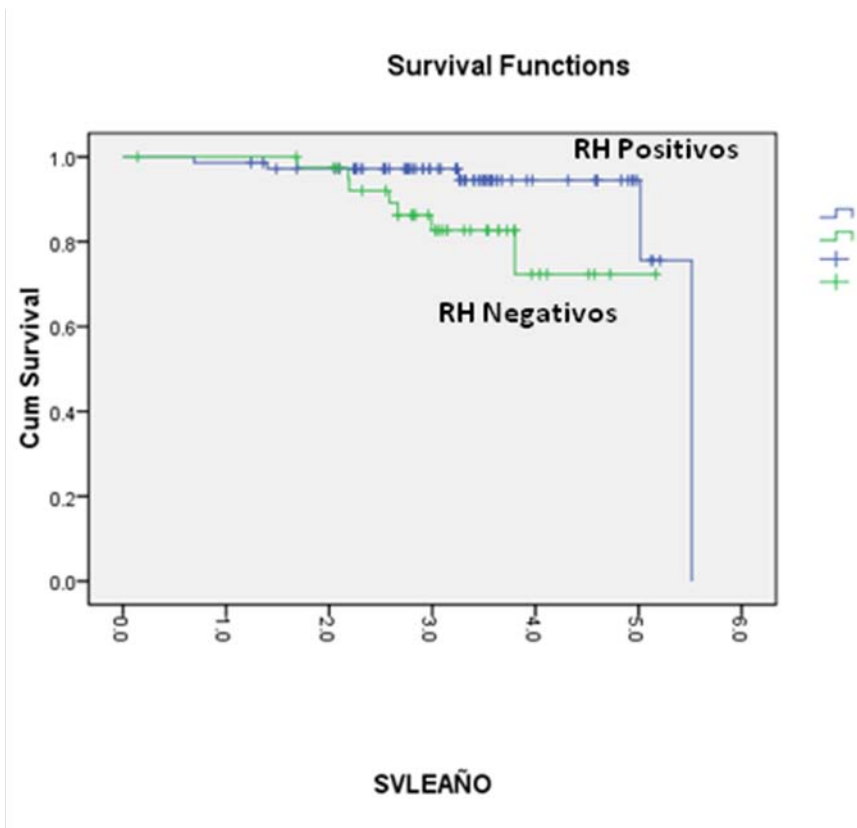


Fig. 4.- SVLE según el estado de los receptores hormonales

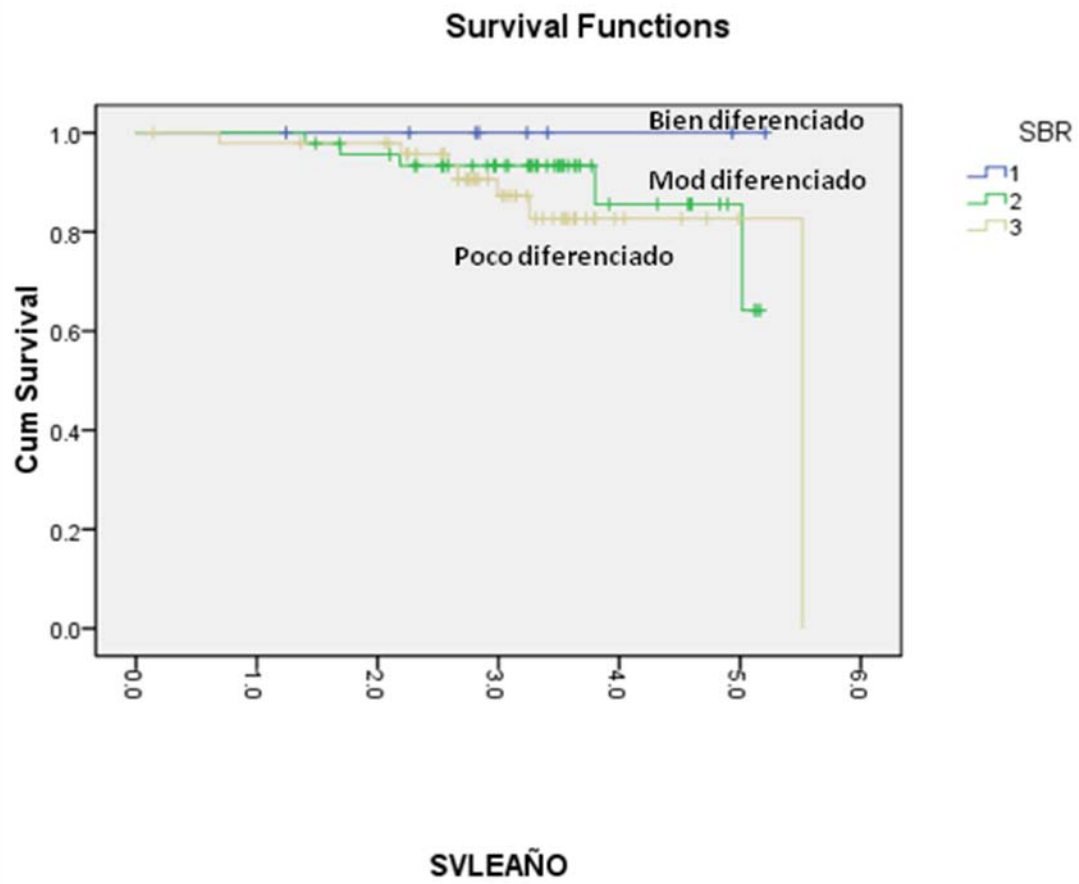


Fig. 5.- SVLE según grado de diferenciación del tumor

**ANEXOS:****TNM**

| <b>ETAPA CLINICA</b> | <b>T</b>                   | <b>N</b>                   | <b>M</b>                   |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 0                    | Tis                        | N0                         | M0                         |
| I                    | T1                         | N0                         | M0                         |
| IIA                  | T0<br>T1<br>T2             | N1<br>N1<br>N0             | M0<br>M0<br>M0             |
| IIB                  | T2<br>T3                   | N1<br>N0                   | M0<br>M0                   |
| IIIA                 | T0<br>T1<br>T2<br>T3<br>T3 | N2<br>N2<br>N2<br>N1<br>N2 | M0<br>M0<br>M0<br>M0<br>M0 |
| IIIB                 | T4<br>T4<br>T4             | N0<br>N1<br>N2             | M0<br>M0<br>M0             |
| IIIC                 | Cualquier T                | N3                         | M0                         |
| IV                   | Cualquier T                | Cualquier N                | M1                         |

## BIBLIOGRAFIA

1. YUAN Zhu, QU Xiang, ZHANG Zhong-tao and WANG Yu. Neoadjuvant chemotherapy in patients with stages II and III breast cancer. *Chinese Medical Journal* 2009;122(24):2993-2997
2. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Chie EK, Han W, Kim DW, Cho N, Moon WK, Kim TY, Park IA, Noh DY, Heo DS, Ha SW, Bang YJ. Clinical significance of axillary nodal ratio in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jul;116(1):153-60. Epub 2008 Sep 12.
3. Daveau C, Stevens D, Brain E, Berges O, Villette S, Moisson P, Gardner M, De la Lande B, Lasry S, Labib A, Le Scodan R. Is Regional Lymph Node Irradiation Necessary in Stage II to III Breast Cancer Patients with Negative Pathologic Node Status After Neoadjuvant Chemotherapy?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 18.
4. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2009. *Cancer J Clin* 2001;51(1):15-36.
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al.: *AJCC Cancer Staging Manual*, Sixth Edition. New York, NY, Springer-Verlag, 2002.
6. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1558-64.
7. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial

- comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333(22):1456-61.
8. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1574-9.
  9. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2553-9.
  10. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12(11):1527-32.
  11. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1858-69.
  12. Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Dixon RC. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988;1(8587):679-81.
  13. Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Rubagotti A, Perrota A. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients

- with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. *Anticancer Res* 1994;14(5B):2197-200.
14. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352(9132):930-42.
  15. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2988-2995.
  16. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, Owen ME, Tidy VA, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 547-552.
  17. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785.
  18. Charfare H, Limongelli S, Purrshotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 14-23.
  19. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 552-562.
  20. Galow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26: 814-819.



21. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9304-9311.
22. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Can early response assessment guide neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 521-523.
23. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1940-1949.
24. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Res* 1989; 49: 2002-2004.
25. Zhou B, Yang DQ, Xie F. Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast carcinoma. *Chin Med J* 2008; 121: 387-391.
26. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neoadjuvant vs adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomized trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 645-652.