



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE  
MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
SERVICIO DE ONCOLOGIA

CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO. TOXICIDAD Y RESPUESTA CLINICA Y PATOLOGICA  
CON LOS TAXANOS. ¿CUÁL ESQUEMA USAR?

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. HUGO LÓPEZ CALZADA

ASESORES DE TESIS

DRA. CRISTINA ALVARADO SILVA

MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGIA MÉDICA

DR. ARMANDO RAMIREZ RAMIREZ

MEDICO ADSCRITO DE CIRUGIA ONCOLOGICA

DR. FRANCISCO MARIO GARCIA RODRIGUEZ

JEFE DE SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA ONCOLOGICA

AGOSTO DEL 2011





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.

HOJA DE FIRMAS

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

DR. FRANCISCO MARIO GARCIA RODRIGUEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA  
ONCOLOGICA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

DRA. CRISTINA ALVARADO SILVA  
MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGIA MÉDICA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

DR. ARMANDO RAMIREZ RAMIREZ  
MEDICO ADSCRITO DE CIRUGIA ONCOLOGICA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVO SECUNDARIO.....	8
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	8
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
GRÁFICOS.....	12
ANÁLISIS.....	20
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres por apoyarme en todo momento y no permitirme abandonar mi sueño, gracias.

A mis maestros por tenerme la paciencia y orientarme en todo momento.

Al amor de mi vida por estar junto a mí, apoyarme para no abandonar el sueño y tenerme paciencia, te amo mi amor.

Y a dios por permitirme estar en donde él lo quiso.

## INTRODUCCION

Actualmente el cáncer en el mundo es un gran problema de salud pública sobre todo en los países desarrollados. A modo de ejemplo, una de cada cuatro muertes en Estados Unidos de Norteamérica es causada por un cáncer. En 2003, se estimaron 1.334.100 nuevos casos de cáncer invasor y 556.500 muertes por esta enfermedad. Latinoamérica no está lejana de esta realidad. En Europa y Estados Unidos de Norteamérica, el cáncer de mama lidera la lista de nuevos cánceres con un 32%, y se estima que se van a diagnosticar 212.600 nuevos casos este año, ocupando el segundo lugar de muertes por cáncer en mujeres, con un 15% de todas las muertes por cáncer<sup>1,2</sup>.

Para el cáncer de mama una apropiada terapia local es la piedra fundamental del tratamiento de pacientes con enfermedad no metastásica. La quimioterapia sistémica, con o sin terapia hormonal según las características biológicas del tumor, es la terapia actual estándar en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos y para una gran proporción de pacientes con ganglios negativos, pero con tumores mayor de 1 cm<sup>1,2,3,7</sup>.

Para entender el potencial beneficio de la terapia sistémica adyuvante, se debe considerar primero la historia natural de la enfermedad. El factor pronóstico más importante en cáncer de mama es el status de los ganglios linfáticos axilares 2. El segundo factor más importante es el tamaño tumoral. El efecto de la terapia sistémica adyuvante en la reducción anual del riesgo de recurrencia y muerte en pacientes con cáncer de mama etapa II y III ha sido demostrada tanto en estudios clínicos aleatorios (nivel I de evidencia) como en estudios poblacionales (nivel III de evidencia)<sup>3,4,8,9,10</sup>.

Una gran cantidad de datos se han publicado en los últimos años, éstos nos ayudan a entender y orientar mejor la utilización de acciones médicas contra el cáncer de mama como la ablación ovárica, terapia hormonal y quimioterapia, así como tratamientos locales de menor morbilidad para pacientes con cáncer de mama temprano. Estos datos han sido presentados, analizados y discutidos en diferentes conferencias de Consensos reconocidas internacionalmente como la Conferencia del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) en 1998 y 2000 2, 5, la Conferencia de Consenso del National Institutes of Health (NIH) el 2000 8, y el Consenso Internacional (7° y 8°) de St. Gallen el año 2001 y 2003 9,10<sup>2,3,5,6,8,9,10</sup>.

En la década de 1990 al 2000 hemos sido testigos del rápido desarrollo de los Taxanos y de su incorporación como parte de la terapia sistémica en cáncer de mama sobre todo en etapa metastásica (Paclitaxel y Docetaxel) Tres importantes estudios al respecto, actualmente están siendo analizados, criticados y comparados. El estudio del CALGB 9344 25 después del tratamiento quirúrgico randomizó mujeres con cáncer de mama operable y con ganglios comprometidos conforme a lo que se muestra. No hubo diferencias significativas en la SG y SLE entre los brazos con las diferentes dosis de Doxorubicina<sup>2,3,4,6,7,9,10</sup>.

La adición de Paclitaxel llevó a una reducción del riesgo de recurrencia de un 17% ( $p = .0023$ ) y de muerte de un 18% ( $p = .0064$ ), con una mejoría de 5% y 3% en la SLE y SG a 5 años, respectivamente. Si este beneficio se mantiene a los 10 años de seguimiento, por ahora se desconoce. El NSABP B-28 que reveló sus resultados preliminares en noviembre del año 2000 en la Conferencia de Consenso del NIH, evaluó el valor del Paclitaxel siguiendo el esquema Doxorubicina/Ciclofosfamida (AC x 4 > T x 4 vs. AC x 4), 3.060 pacientes randomizadas, todas > de 50 años y aquellas < de 50 años con RE o RP (+) recibieron Tamoxifeno por 5 años iniciando junto con la quimioterapia AC 38, no demostró ventajas en la SG y SLE a favor del brazo que utilizó Taxanos 18, estos datos todavía no han sido publicados. El Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 001 37 dio a conocer su estudio fase III comparando TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida x 6 ciclos) con FAC (5-Fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida x 6 ciclos) en la

terapia adyuvante de pacientes con Cáncer de Mama con ganglios positivos con 33 meses de seguimiento medio, 1.491 pacientes fueron randomizadas. Las pacientes con RE y/o RP (+) recibieron Tamoxifeno por 5 años posterior a la quimioterapia<sup>5,6,7,8,9,10</sup>.

Los regímenes contentivos de antraciclinas en neoadyuvancia, incrementan la probabilidad de respuesta tanto en el tumor primario como en los ganglios axilares cuando se compara con los regímenes adyuvantes, pero la mayoría de los pacientes alcanzan una respuesta sub-óptima y los estudios han fallado en mostrar beneficio directo en la sobrevida, evidenciado en el Estudio NSABP B-18(7). Así, los taxanos fueron incorporados en el escenario neoadyuvante. La adición de paclitaxel y docetaxel en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con falla al tratamiento con antraciclinas en quimioterapia de inducción, ha resultado en una tasa de respuesta total desde 18 % a más de 50 % (NSABP B-27)(8-12).

La combinación de docetaxel con doxorubicina en el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado fue aprobada en España, en base a los resultados obtenidos en 429 pacientes en un estudio fase III randomizado que comparó la eficacia de 2 brazos de tratamiento: brazo AT con doxorubicina (de 50 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con docetaxel (75 mg/ m<sup>2</sup>) frente a doxorubicina (de 60 mg/ m<sup>2</sup>) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/ m<sup>2</sup>) (brazo AC) (Ver Ficha Técnica de docetaxel). Ambos regímenes fueron administrados en el día 1 cada 3 semanas. La tasa de respuestas global obtenida en el brazo AT fue superior (59,35%) a la obtenida en el brazo AC (46,5%).

Los resultados de la combinación de doxorubicina y docetaxel obtenidos en cáncer de mama metastásico y adyuvante y la actividad de docetaxel en monoterapia en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama avanzado han llevado a la realización de estudios en neoadyuvancia de la asociación del docetaxel con doxorubicina. La combinación de docetaxel y doxorubicina como tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado ha demostrado una tasa de remisiones elevada y un buen perfil de toxicidad, en el que cabe destacar una menor cardiotoxicidad de la observada con otros regímenes de doxorubicina.

El NSABP B-27 (44,45) incluyó 2.411 pacientes aleatorizadlos en tres brazos: cuatro ciclos preoperatorios de AC; cuatro ciclos de AC seguido por cuatro ciclos de docetaxel y cirugía o cuatro ciclos de AC; cirugía seguida por cuatro ciclos de docetaxel. Todas las pacientes recibieron tamoxifeno desde el primer día de la quimioterapia. La adición de docetaxel como tratamiento neoadyuvante se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica (91% frente a 85% [ $p \leq 0,001$ ]), una mayor tasa de RCC (64% frente a 40% [ $p \leq 0,001$ ]) y RPC de 26% frente a 14% ( $p \leq 0,001$ ), en comparación con el grupo de pacientes que recibieron sólo AC antes de cirugía (brazo I y III). No hubo diferencias en la tasa de cirugía conservativa de mama (63% en el brazo neoadyuvante con docetaxel frente a 62% en el de AC sólo).

Las dosis recomendadas en la ficha técnica de docetaxel cuando se emplea en combinación con doxorubicina en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente terapia citotóxica para esta enfermedad, son las siguientes: 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y 50mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, cada 3 semanas.

Esta combinación cuando se emplea como tratamiento neoadyuvante obtiene una respuestas patológicas completas del 23%. El 17% de fiebre neutropénica observada aconseja el uso de G-CSF (52).

Se realiza el presente estudio con el objetivo de valorar si el esquema régimen secuencial o TAC basados en taxanos es el mejor para las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado de la unidad de oncología del Hospital Juárez de México.



#### PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál esquema de quimioterapia basado en taxanos presenta mayor respuesta clínica y patológica con menor toxicidad en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en la unidad de oncología del hospital Juárez de México?

#### OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- General:
  - Determinar el esquema de quimioterapia basado en taxanos que presenta mejor respuesta clínica y patológica con menor toxicidad en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.
- Específicos
  - Valorar el esquema de quimioterapia con taxano que logra mejor respuesta clínica tumoral.
  - valorar el esquema de quimioterapia con taxano que logra la mayor respuesta patológica tumoral.
  - descubrir el esquema que presenta menor toxicidad

#### GRUPOS DE MUESTRA

TAC: esquema de quimioterapia basado en doxorubicina con ciclofosfamida y docetaxel.

Régimen secuenciado: esquema de quimioterapia basado en 4 ciclos de doxorubicina con ciclofosfamida y al termino 4 ciclos de paclitaxel.

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán 30 pacientes en un intervalo de tiempo de 6 meses.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Experimental, aleatorizado, abierto, longitudinal y prospectivo.

## MATERIAL Y METODOS

Se valoraron los casos de mama localmente avanzado en la unidad de oncología del hospital Juárez de México durante 6 meses, periodo durante el cual se incluyeron 13 pacientes para el esquema TAC y 13 pacientes para el esquema régimen secuencial, dándose seguimiento al tamaño tumoral y ganglionar axilar ipsilateral al inicio y al final del tratamiento con la consiguiente vigilancia hematológica en base a la biometría hemática.

### CRITERIOS DE ENTRADA

#### CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes femeninos con cáncer de mama estirpe epitelial.
- Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes sin manejo oncológico previo.
- pacientes con karnofsky del 80%.
- pacientes que aceptan quimioterapia neoadyuvante

#### CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Pacientes con Dx. cáncer de mama temprano o metastásico.
- Pacientes con tratamientos previos.
- pacientes que no aceptan QT neoadyuvante
- EXPEDIENTES INCOMPLETOS

### CRITERIOS DE SALIDA

- Pacientes que presentan neutropenia, leucopenia, plaquetopenia grado IV que no responda a tratamiento y que contraindiquen continuar la aplicación de quimioterapia.
- Pacientes que fallezcan durante el estudio por causas diferentes a efectos adversos de medicamentos utilizados durante la quimioterapia.
- Pacientes que no respondan al tratamiento o presenten progresión de la enfermedad.

### CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que abandonan el tratamiento.
- Pacientes que no acepten o firmen el consentimiento informado.

## DEFINICION DE VARIABLES

- Independientes
  - Quimioterapia
    - Aplicación de medicamentos calculados en base a superficie corporal, con el objetivo de lisis de células tumorales a nivel sistémico.
    - Régimen secuenciado:
      - Esquema de quimioterapia que consiste en 4 ciclos de quimioterapia con doxorubicina (60mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600mg/m<sup>2</sup>) seguido de 4 ciclos de paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>).
    - TAC
      - Esquema de quimioterapia que consiste en 4 ciclos de quimioterapia con doxorubicina (50mg/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida(500mg/m<sup>2</sup>) y docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>), y factor estimulante de granulocitos profiláctica.
- Dependientes:
  - Tamaño del tumor a la palpación clínica y en el resultado de la mastectomía
    - Tamaño en centímetros antes, durante y al final del estudio.
  - Conglomerado ganglionar
    - Tamaño en centímetros antes, durante y al final del estudio.
      - Uno o más ganglios axilares ipsilaterales de más de 1 cm no móviles.
  - Efectos secundarios
    - Neutropenia
      - grado I (2000-1500)
      - Grado II (1499-1000)
      - Grado III (999-500)
      - Grado IV (499-0)
    - Leucopenia
      - Grado I (5000 – 2500)
      - Grado II (2499 – 1000)
      - Grado III (999 – 500)
      - Grado IV (499 – 0)
    - Plaquetopenia
      - Grado I (150 – 100)
      - Grado II (99 – 50)
      - Grado III (50 – 0)

## Resultados

De octubre del 2010 a marzo del 2011 se contemplaron 30 pacientes que cubrían los requisitos de inclusión para el estudio de las cuales 6 presentaron criterios de salida debido a progresión de la enfermedad siendo enviadas a manejo neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia concomitante, 4 cumplieron con criterios de eliminación debido a no aceptar firmar el consentimiento informado y de participación en el estudio.

20 pacientes quedaron incluidas; 10 en grupo tac y 10 en el secuencial

Ambos grupos con características clínicas y patológicas similares; la edad media fue de 43.8 años, con un rango de 27 a 58 años.

El tiempo de evolución media fue de entre 5 y 10 meses con rango de 2 meses y 2 años.

La mama predominante fue la derecha en un 58%.

El grado histológico predominante fue el II en un 45% seguido del III en un 30%.

Los receptores con luminal A (estrógenos y progestágenos positivo con Her2neu negativo) estuvieron presentes en un 58%, triple negativo en un 22% y Her2neu en 20%, luminal B en 0%.

Se presentaron en 61% con tumores en T3 y en 39% con T4.

La media del tamaño tumoral fue de 9 cm con un rango de 5.5 cm y 20 cm, con una media de tamaño para esquema tac de 11 cm con rango de 5.5 cm y 20 cm, la media de tamaño para el esquema régimen secuencial de 10 cm con rango de 6 y 14 cm.

La media de respuesta clínica para el esquema TAC fue del 95%, con una media del 98% para la respuesta patológica.

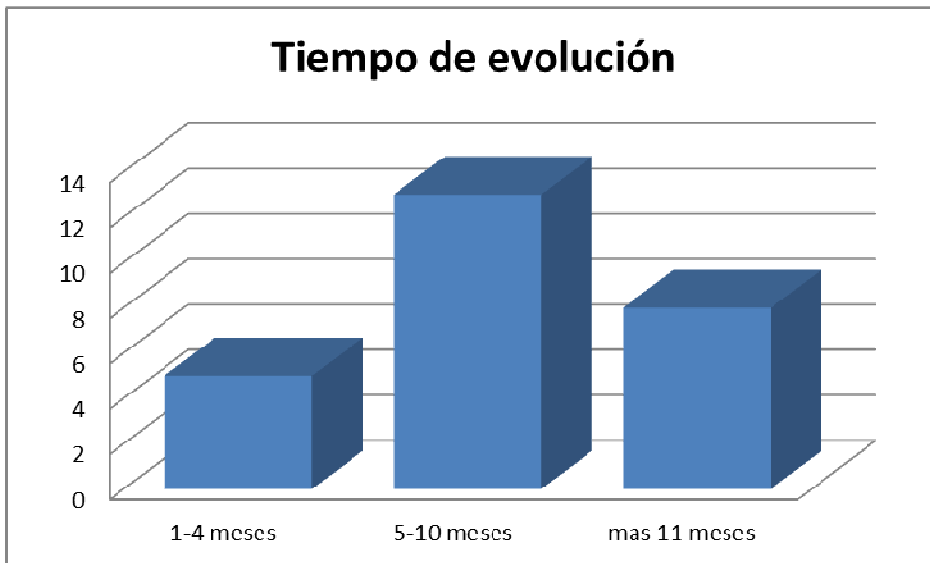
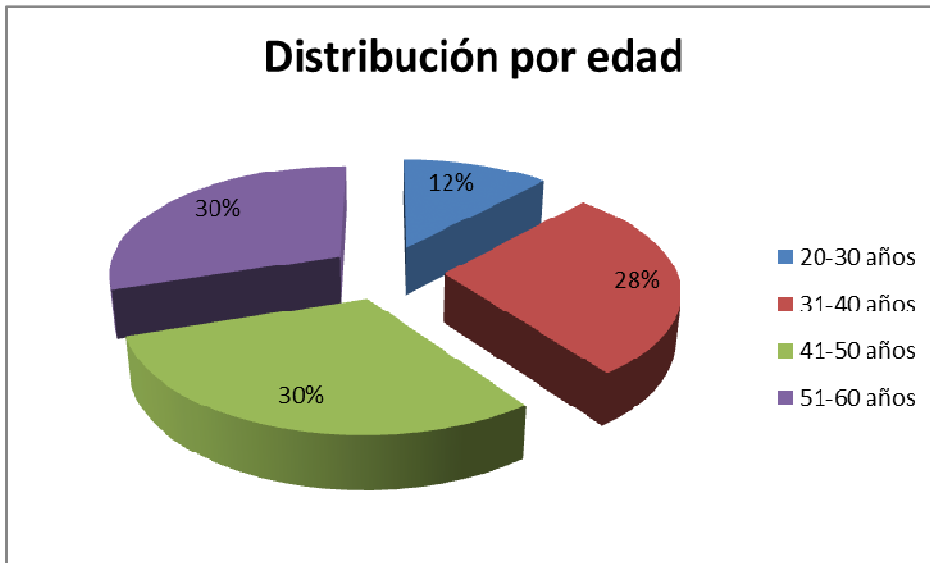
La media de respuesta clínica para régimen secuencial fue del 90% con una media del 94% para la respuesta patológica.

La respuesta clínica del tamaño axilar para ambos esquemas fue del 100%.

La toxicidad hematológica fue del 0% para ambos esquemas; ya que ninguna de las pacientes presentó toxicidad hematológica en ninguna línea hematológica para ninguno de los esquemas.

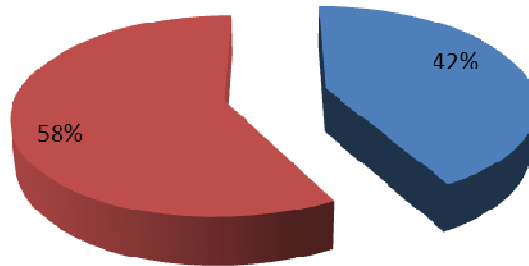
El promedio de disminución de neutrófilos para el esquema TAC fue del 20%, para régimen secuencial fue del 10%, en cuestión de Hb y plaquetas el promedio de diferencial fue del 5% para ambos esquemas.

GRÁFICAS



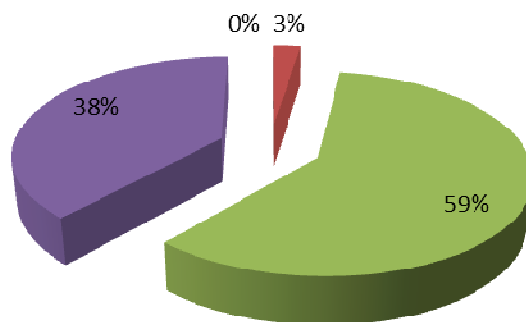
## Distribución por mama

Izquierda Derecha



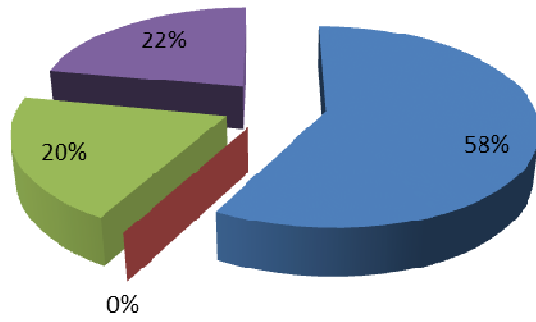
## Grado histológico

SBR I SBR II SBR III



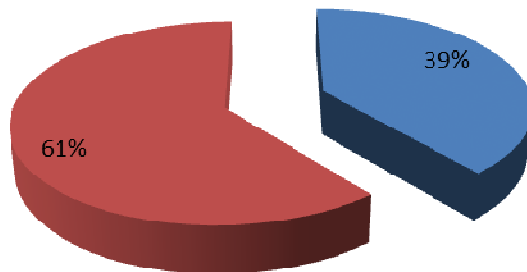
## Inmunohistoquímica

■ EP+ HER- ■ EP+ HER+ ■ EP - HER + ■ EP - HER -

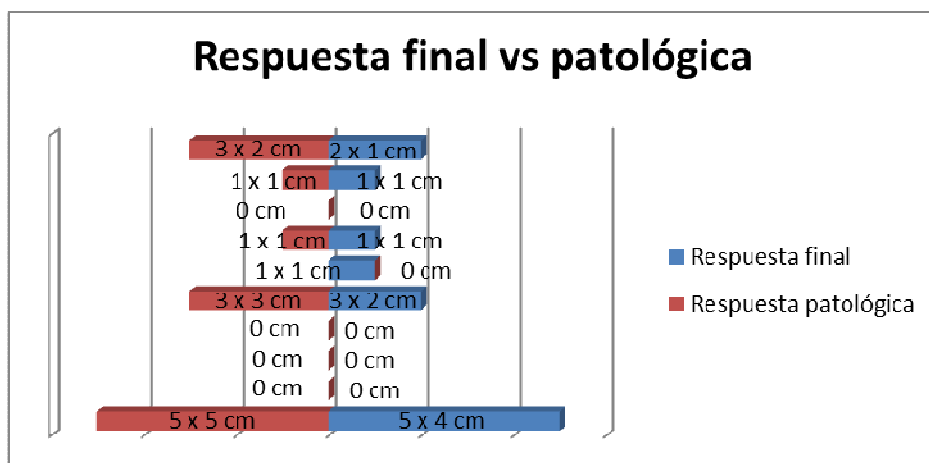
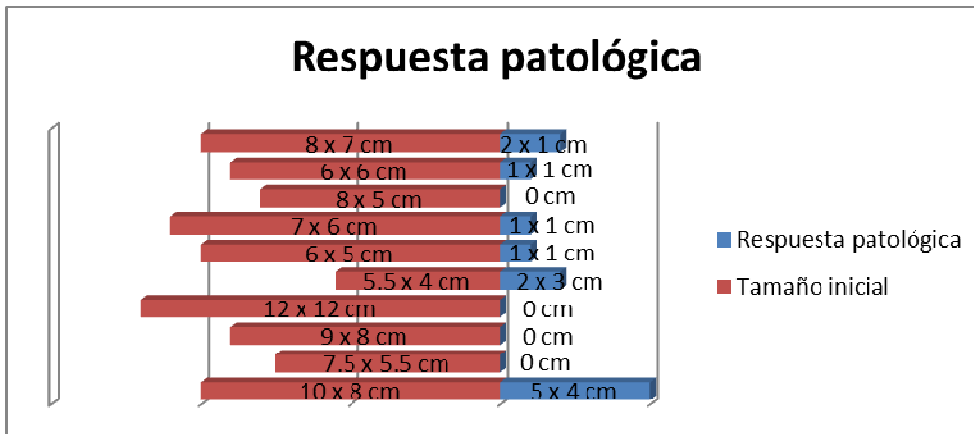
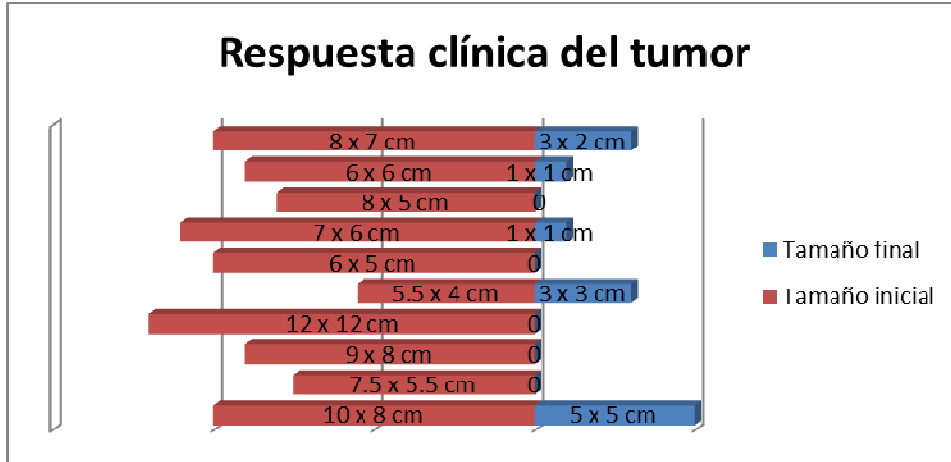


## Tumor

■ T4 ■ T3

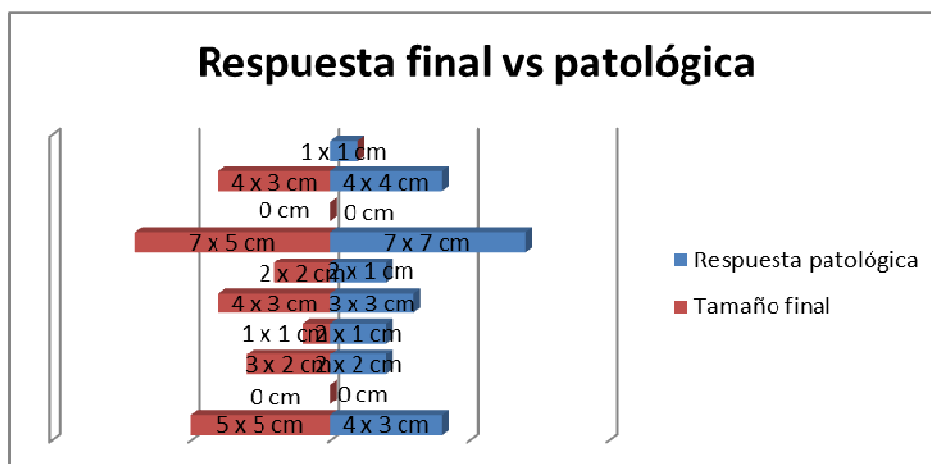
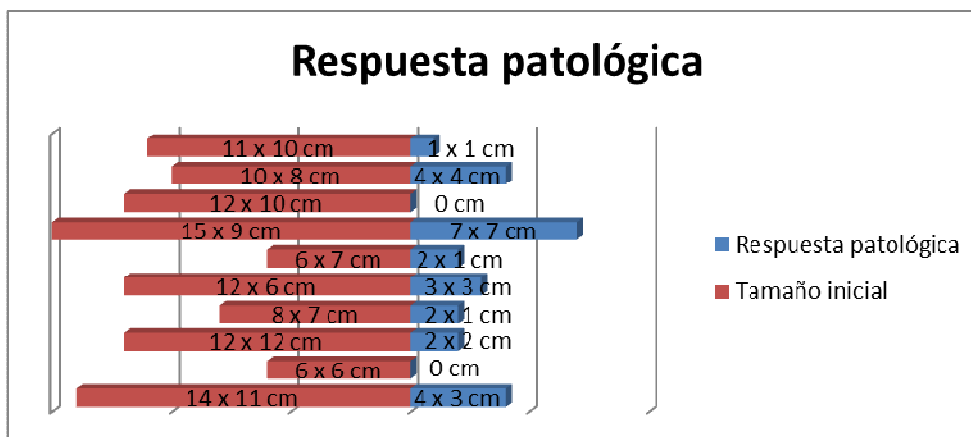
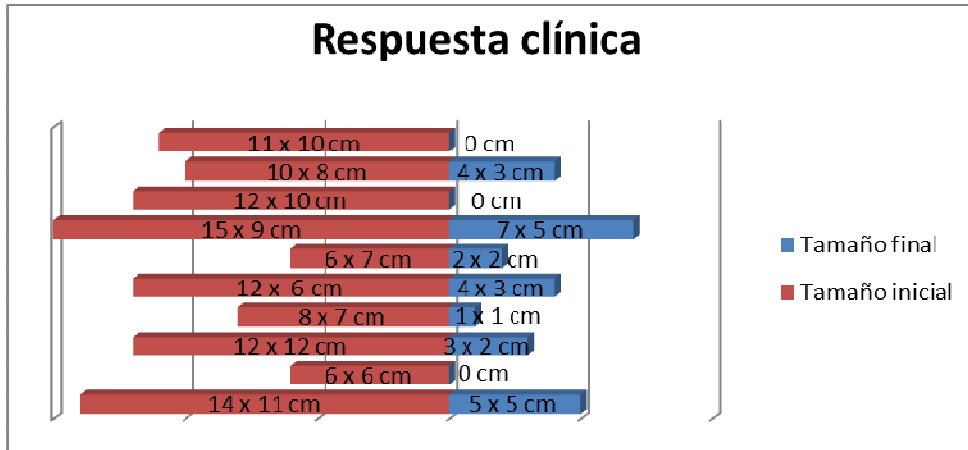


## ESQUEMA TAC

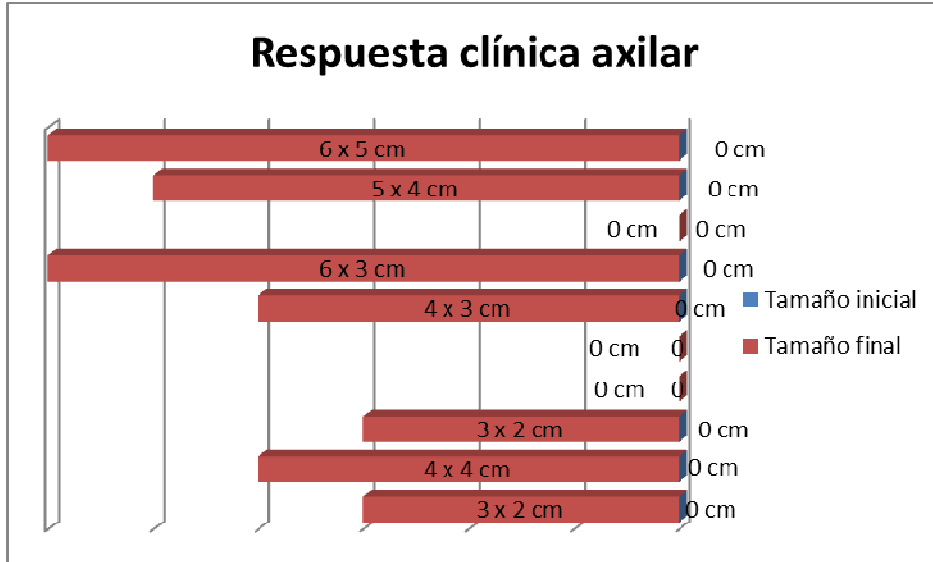




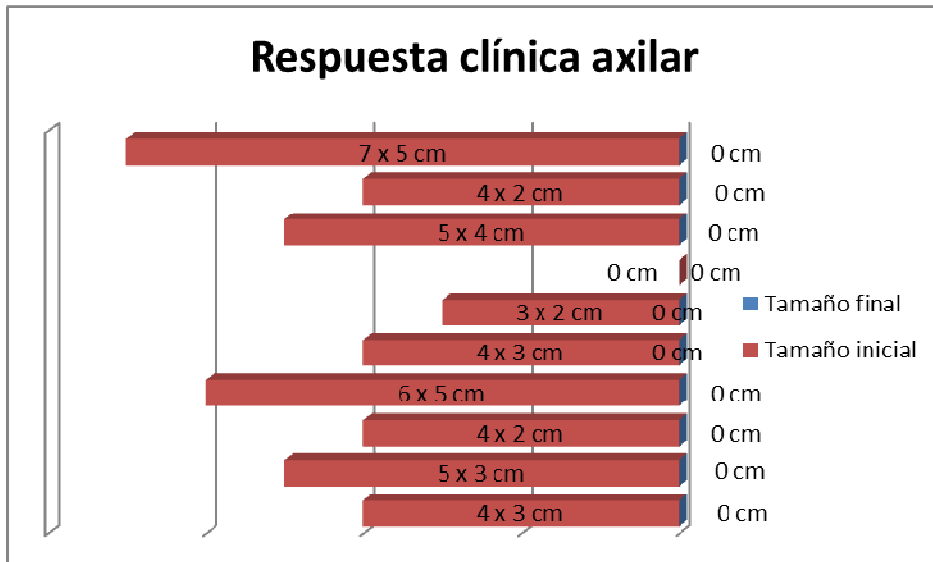
## ESQUEMA RÉGIMEN SECUENCIAL



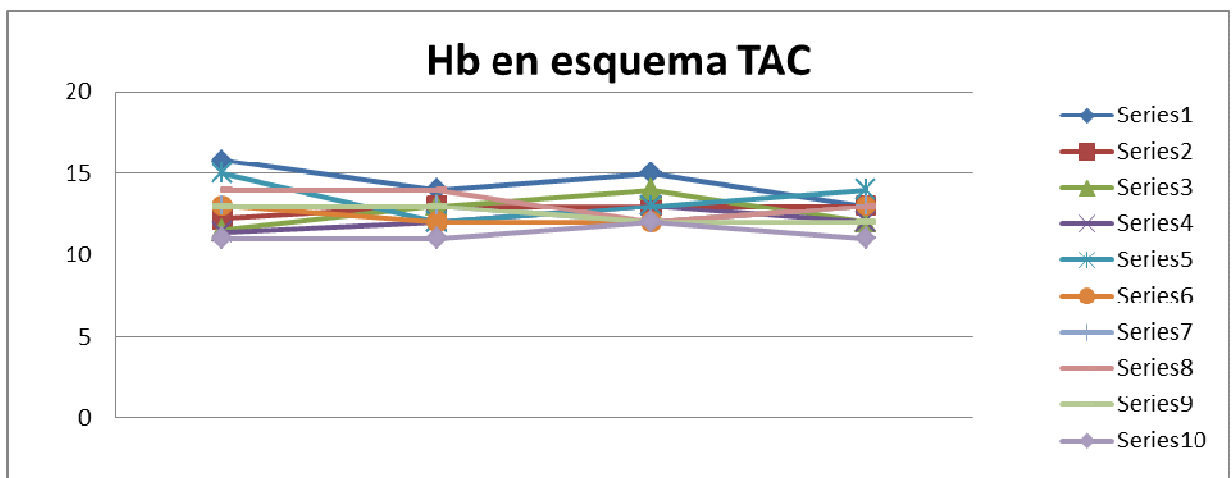
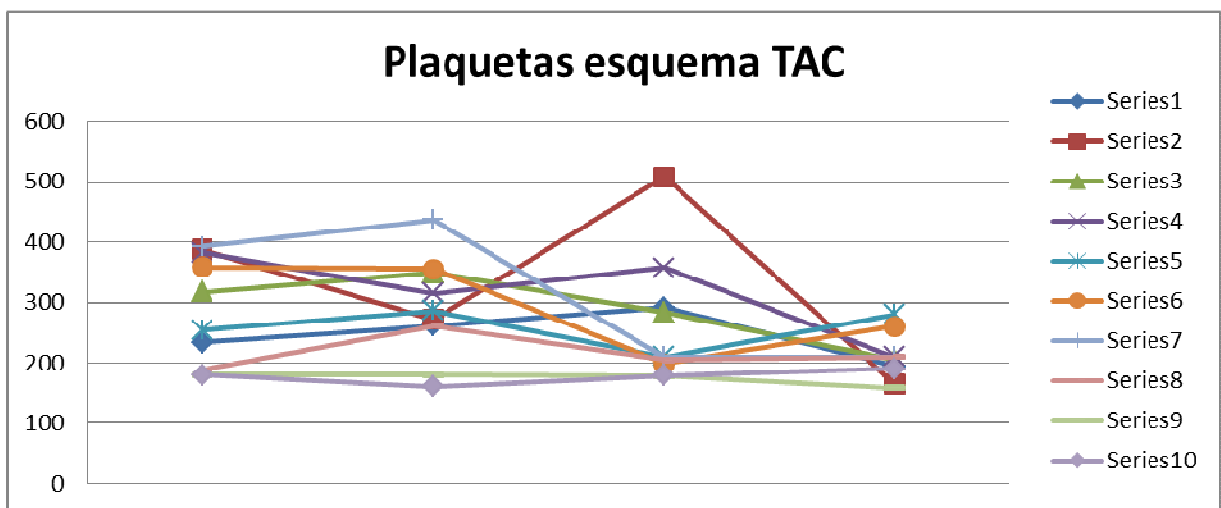
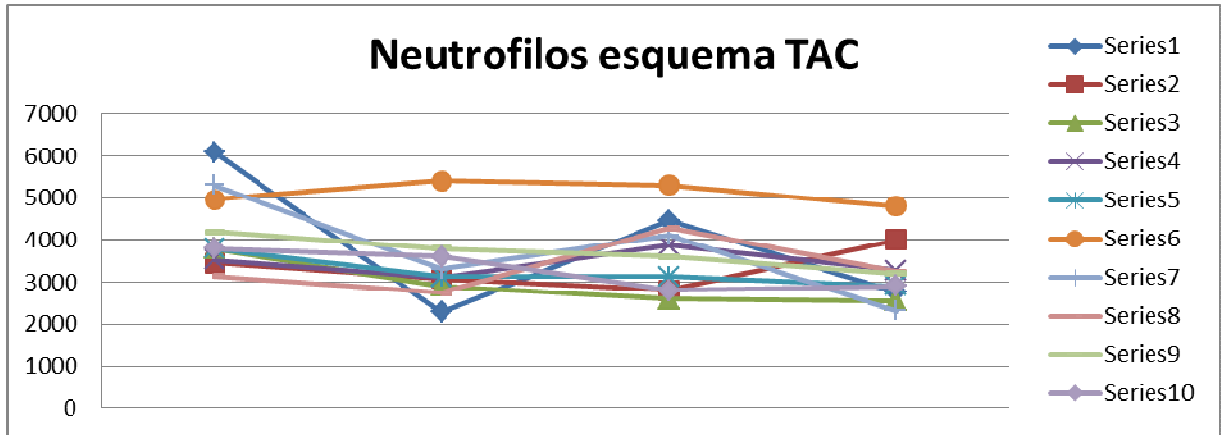
### TAMAÑO GANGLIONAR ESQUEMA TAC



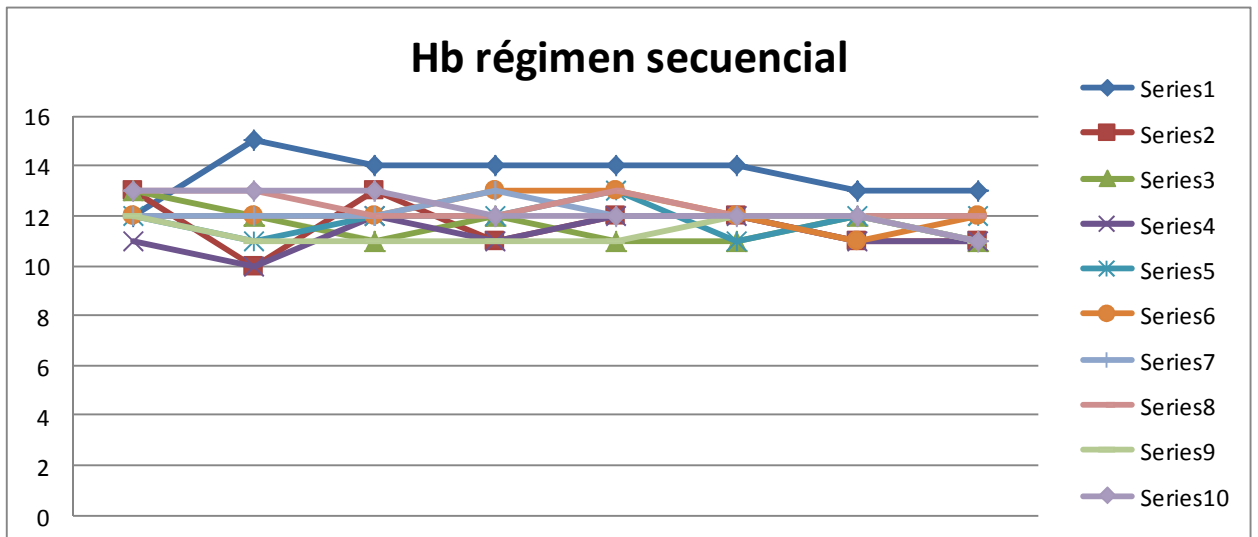
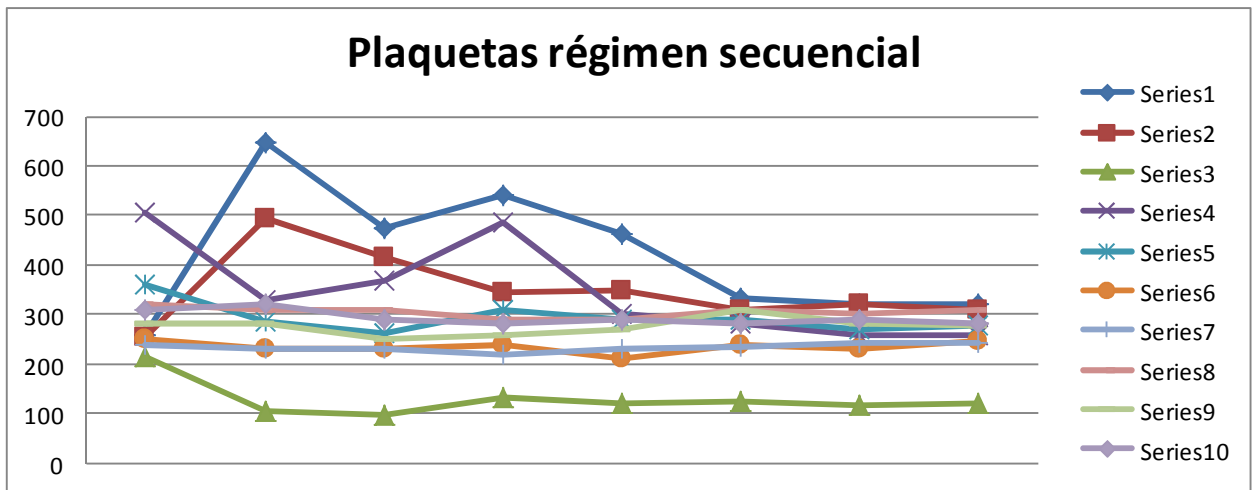
### TAMAÑO GANGLIONAR RÉGIMEN SECUENCIAL



TOXICIDAD HEMATOLÓGICA



TOXICIDAD HEMATOLÓGICA RÉGIMEN SECUENCIAL



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

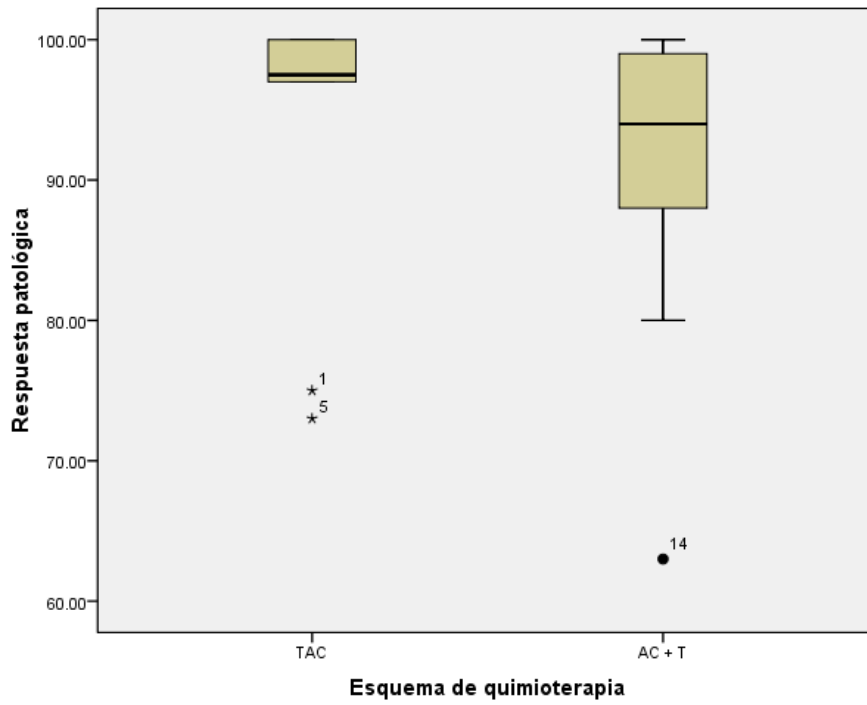
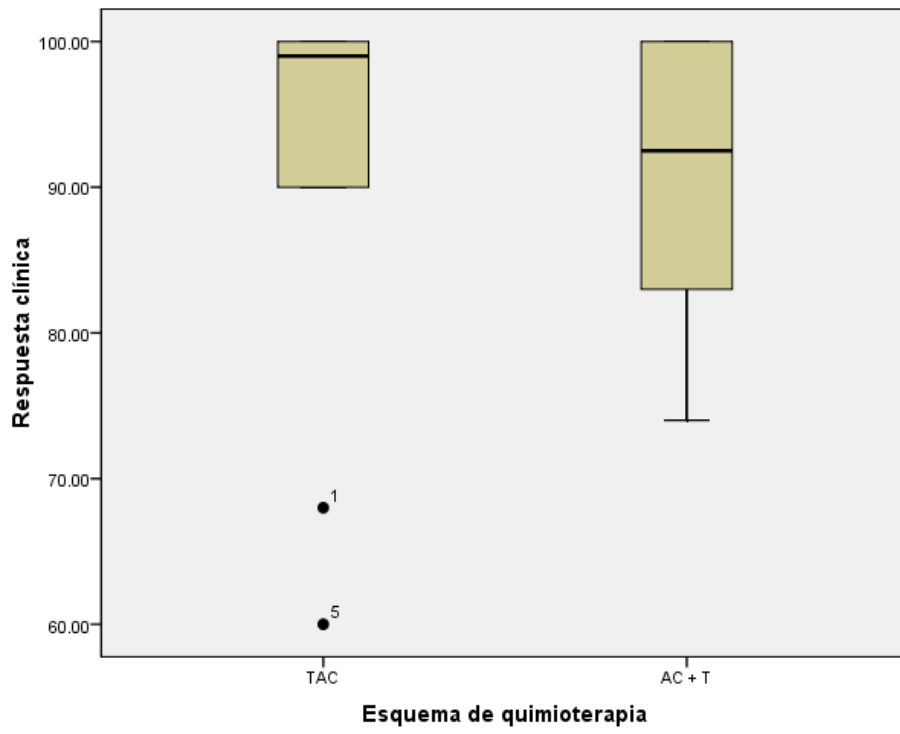
En este estudio se decidió comparar ambos esquemas de quimioterapia (régimen secuencial vs TAC), ambos basados en taxanos (paclitaxel, docetaxel) medicamentos utilizados actualmente a nivel mundial y reportados como activos tanto en adyuvancia con reportes de sobrevida de hasta el 35% a 3 años, así como en la neoadyuvancia que va desde el 18% hasta el 50% reportado en algunas series, con un porcentaje de hasta el 17% de fiebre neutropénica que indica el uso de estimulador de granulocitos.

El análisis estadístico incluyo en la parte descriptiva frecuencias y porcentajes utilizándose medidas de dispersión no paramétricas ya que los datos no presentaron distribución normal de acuerdo a la prueba de Kolmogoroff-Smirnoff.

Para el análisis inferencial de las variables respuesta clínica y patológica se utilizó para su comparación prueba de U de Mann-Whitney la cual no mostro valores significativos en las diferencias.

La mediana de respuesta clínica para el grupo de TAC fue de 99% mientras que para el grupo de AC+T fue de 92% con una  $P=0.45$ ; la mediana de respuesta patológica para el grupo de TAC fue de 97.5% y para el grupo de AC+T de 94% con una  $p=0.265$  para la respuesta patológica.

La toxicidad hematológica fue del 0% para ambos esquemas por lo que no se realizaron pruebas estadísticas debido a que no hay significancia estadística.



## CONCLUSIONES

En base a los resultados del estudio concluimos que:

- La población que acude a la unidad de oncología de la unidad es joven, con bajo nivel de escolaridad y cultural, lo cual condiciona a que el promedio de evolución de estos tumores sea prolongado.
- El prolongado tiempo de evolución condiciona que las pacientes acudan con cánceres localmente avanzados y de grandes dimensiones.
- La inmunohistoquímica de los tumores no influye en la respuesta clínica ni patológica en ambos grupos de estudio.
- La respuesta clínica y patológica está directamente proporcional al tamaño tumoral inicial, ya que a mayor tumor menor respuesta, condicionando que las pacientes sean sometidas a otros tratamientos.
- El esquema TAC como el esquema régimen secuencial presentan adecuadas respuestas clínicas y patológicas tumorales y axilares con poca diferencia estadística y baja repercusión en toxicidad hematológica.
- El esquema TAC presenta mayor toxicidad hematológica que el esquema régimen secuencial, pero sin llegar al grado de neutropenias severas ni fiebre neutropénica debido a que las pacientes reciben factor estimulante de granulocitos profiláctico.
- El esquema régimen secuencial presenta menor respuesta clínica y patológica que el esquema TAC pero solo en un 10%, con el inconveniente de que el tiempo de aplicación es el doble.

## COMENTARIOS:

- El esquema TAC puede ser utilizado en las pacientes de la unidad de oncología con seguridad como neoadyuvante, con buenos resultados y con las debidas precauciones de vigilancia hematológica.
- El esquema TAC se sugiere como esquema ya que el tiempo de aplicación es 3 meses menor que el esquema régimen secuencial y esto logra llevar a las pacientes a cirugía en menor tiempo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Martin M et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *N Eng J Med* 2005;352:2302-13.
2. Roché H et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. Program and abstracts of the 27<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2004; San Antonio, Texas. Abstract 27.
3. Jones et al. Three year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of adriamycin/cyclophosphamide (AC) to 4 courses of taxotere/cyclophosphamide (TC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:15 (abstract 59). Plus oral presentation given at the 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2003 May31-Jun 3; Chicago.
4. Goldstein L et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; abstract 512.
5. Bear HD et al. A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide to preoperative AC followed by preoperative docetaxel (T) and to preoperative AC followed by postoperative T in patients with operable carcinoma of the breast: Results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* 88:S16,2004 (suppl 1,abstract 26).
6. Hutchins L et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node negative breast cancer patients and a natural history follow-up in low -risk node-negative patients: first results of intergroup trial INT 0102. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: abstract 1.
7. Levine et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-58.
8. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose dense epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 19:599-601.
9. Bonadonna G et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Eng J Med* 1995;332:901-906.
10. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983.
11. Esteva, FJ. Integration of systemic chemotherapy in the management of primary breast cancer. *The Oncologist* 1998. 3:300-313.
12. Hortobagyi, GN. Treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1998. 339(14):974-984.
13. Smith, IC. Current and potential chemotherapeutic agents used for induction chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Curr Pharm Des.* 6 :327-343.
14. Gastineu, DA and Hoagland, HC. Hematologic effects of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992. 19(5):543-550.
15. Dieras V, Fumoleau P, Chevallier B, et al. Second EORTC-Clinical Screening Group (CSG) phase II trial of Taxotere ® (docetaxel) as first-line chemotherapy (CT) in advanced breast cancer (ABC) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:78.



16. Lara F. et al. High pathological complete response (PCR) after neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000 (abstr 492).
17. Garcia-Mata J et al. Concomitant administration of doxorubicin plus docetaxel (AT) as neoadjuvant treatment of stage IIB and III breast cancer (BC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003 (abstr 253).
- 18.