

USO DE TAXANOS EN NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA RESISTENTE A ANTRACICLINAS

CAROLINA MARTINEZ, JORGE URIBE, RÓGER FEBRES, FRANCISCO MENOLASCINO, GERARDO BARRETO

CLÍNICA DE MAMAS, BARQUISIMETO, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: La adición de antraciclina en la quimioterapia neoadyuvante ha incrementado las tasas de respuesta clínica, la cual, ha aumentado con la introducción de los taxanos, sobre todo en cuanto a respuesta patológica se refiere. El objetivo primario de este trabajo fue determinar la eficacia de los taxanos en neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, que inicialmente fallaron a regímenes basados en antraciclina.

MÉTODOS: Fueron evaluadas 19 pacientes quienes habían recibido regímenes contentivos de antraciclina (Ciclofosfamida - adriamicina o fluoracilo - adriamicina - ciclofosfamida), realizándose evaluación clínica del tamaño tumoral y, mediante el ultrasonido y biopsias dirigidas, para porcentaje de necrosis tumoral. Luego, fueron enroladas a recibir taxanos (Paclitaxel o docetaxel) por 4 ciclos y finalmente intervenidas quirúrgicamente.

RESULTADOS: Se observó una tasa de respuesta clínica objetiva de 73,68 % (14 pacientes), comprendiendo respuesta completa en 31,57 % (6 pacientes) y respuesta parcial en 42,1 % (8 pacientes). Cinco pacientes permanecieron con enfermedad estable (26,31 %) y una paciente presentó progresión de enfermedad, pasando a tratamiento de tercera línea (5,26 %). Asimismo, se evaluó la tasa de respuesta patológica en las 18 pacientes intervenidas, con una tasa de respuesta patológica total de 22,2 %. **CONCLUSIONES:** Los taxanos dados en forma secuencial después de quimioterapia de inducción en pacientes con cáncer de mama operable refractario a antraciclina resultó en un incremento en la respuesta clínica y patológica, lo cual soporta fuertemente los resultados publicados en la literatura.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, tratamiento, quimioterapia primaria, resistencia a antraciclina, taxanos.

SUMMARY

OBJECTIVES: The addition of anthracyclines in the neoadjuvant chemotherapy has increased the rates of clinical response, which, it has increased with the introduction of the taxanes, mainly as far as pathological answer one talks about. The primary objective of this work was to determine the effectiveness of the taxanes in neoadjuvant in patients with locally advanced breast cancer, that initially they failed to regimes based on anthracyclines.

METHODS: We evaluated 19 patients who had received contentious regimes of anthracyclines (Cyclophosphamide - adriamicine or fluoracil - adriamicine - cyclophosphamide), being made clinical evaluation of tumoral size and, by means of the ultrasound and directed biopsies, for tumoral necrosis percentage. Then, they were enlisted to receive taxanes (Paclitaxel or docetaxel) by 4 cycles and finally were under surgical treatment.

RESULTS: A rate of objective clinical answer of 73.68 % was observed (14 patients), including complete answer in 31.57 % (6 patients) and partial answer in 42.1 % (8 patients). Five patients remained with stable disease (26.31 %) and one patient presented progression of disease, going to third line treatment (5.26 %). Also, the rate of pathological answer in the 18 surgical patients was evaluated, with a rate of total pathological answer of 22.2 %. **CONCLUSIONS:** The taxanes given in sequential form after induction chemotherapy in patients with refractory anthracyclines chemotherapy based to operable breast cancer were in an increase in the clinical and pathological answer, which strongly supports the results published in literature

KEY WORDS: Cancer, breast, treatment, chemotherapy, adjuvant chemotherapy, anthracyclines resistance, taxanes.

Recibido: 22/07/2005 Revisado: 18/10/2005

Aprobado para publicación: 26/03/2006

Correspondencia: Dra. Carolina Martínez

Carrera 21, Esq. Calle 13, Urb.: Carrera 21,
Barquisimeto, Venezuela

E-Mail: carolinamartinez@intercable.net.ve

Tel: (0251) 710.5705

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante, también conocida como quimioterapia primaria, de inducción o preoperatoria, ha sido empleada en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado por muchos años. La mejoría en las tasas de respuesta clínica y patológica y la conservación de la mama en estas pacientes, ha conducido al uso de quimioterapia primaria en el tratamiento del cáncer de mama menos avanzado u operable⁽¹⁻⁵⁾. Importantes ventajas teóricas y prácticas provee este método sobre la quimioterapia adyuvante, entre las que se incluyen: a. Respuesta al tratamiento que puede ser evaluada directamente al examen patológico del espécimen quirúrgico. b. Disminución en estadio del tumor primario y de las metástasis ganglionares incrementando las posibilidades de operación y de cirugía preservadora. c. Evaluación de la eficacia de la terapia sistémica en vivo. d. Limitación del crecimiento de focos de metástasis después de remoción del tumor primario. e. Disminución en aparición de clones resistentes. f. Disminución en integridad de la vasculatura tumoral. g. Uso de marcadores moleculares para evaluar sensibilidad y resistencia a la quimioterapia en las piezas operatorias⁽⁶⁾.

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⁾.

El objetivo primario de este trabajo fue determinar la eficacia de los taxanos en neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, que inicialmente fallaron a regímenes basados en antraciclinas.

MÉTODOS

Criterios de elegibilidad

Pacientes con diagnóstico primario de cáncer de mama con tumores mayores o iguales a 3 cm o localmente avanzado (T3, T4, N2, Tx N2), sin evidencia de metástasis a distancia, función hematológica, renal y hepática normal, o con evidencia clínica, imaginológica y patológica de falla a tratamiento con antraciclinas.

Criterios de exclusión comprendieron la presencia de otras neoplasias malignas, terapia endocrina previa, neurotoxicidad mayor a grado 2, infecciones severas o cualquier entidad patológica que pudiera alterar el curso del tratamiento con quimioterapia.

Diseño del estudio

El diagnóstico de cáncer de mama fue hecho por examen clínico, mamografía, ultrasonografía, citología por aspiración con aguja fina y biopsia por tru-cut con su respectivo estudio de inmunohistoquímica para determinar los factores pronósticos.

A todos los pacientes se les practicó hematología completa, radiografía de tórax, gammagrama óseo, pruebas de función hepática y renal, para excluir la presencia de enfermedad metastásica antes del estudio, así como ecocardiograma para evaluar función cardíaca.

Los pacientes recibieron tratamiento inicial con dos ciclos de regímenes contentivos de antraciclinas: ciclofosfamida y adriamicina (AC) o fluoracilo, adriamicina, ciclofosfamida (FAC), después de lo cual, se evaluó la respuesta clínica y patológica al tratamiento para

corroborar falla a antraciclina y realizar el cambio a taxanos (Paclitaxel o docetaxel). Después de finalizar la quimioterapia, la respuesta clínica, imaginológica y patológica fue re-evaluada, para decidir la cirugía más apropiada según el caso. La respuesta patológica final fue analizada en la pieza operatoria. Ninguna de las pacientes recibió ciclos adicionales de quimioterapia posterior a la cirugía.

La histología de los tumores en su mayoría fue adenocarcinoma ductal infiltrante, con dos pacientes que presentó adenocarcinoma mucinoso (tipo coloide) y una paciente con carcinoma inflamatorio. A todas se les determinó estatus hormonal y expresión de oncogen Her 2 neu.

Régimen de tratamiento

El régimen inicial de tratamiento de las pacientes consistió en dos ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m² y doxorubicina 60 mg/m² cada 21 días en infusión endovenosa o fluoracilo 500 mg/m² día 1 y 8, adriamicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m². Una vez evidenciado la resistencia a antraciclinas, las pacientes iniciaron paclitaxel 175 mg/m² en infusión de 3 horas o docetaxel 100 mg/m² en infusión de 2 horas, cada 21 días, por 4 ciclos. Todas las pacientes recibieron premedicación endovenosa antes del taxano con dexametasona 16 mg, ranitidina 50 mg y clorotrimetrón intramuscular (IM), además de posmedicación por vía oral por 5 días.

Antes de cada ciclo se practicó a cada paciente hematología completa. En aquellos casos donde la cuenta de leucocitos estaba por debajo de 1 000 x mL (o < 1 500 de cifra absoluta de neutrófilos) o plaquetas por debajo de 100 000 x mL, la administración del ciclo subsiguiente de quimioterapia fue postergada por 7 días. Pacientes con niveles de hemoglobina por debajo de 9 g/dL fueron transfundidos con concentrados globulares, pero no hubo reducción en las dosis de quimioterapia.

Cirugía

Las pacientes fueron planificadas a cirugía en un tiempo aproximado de 4 semanas después del último ciclo de quimioterapia. El principio de la cirugía fue obtener márgenes de resección no menores de 1 cm. La disección axilar fue desarrollada en todos los casos.

Evaluación de respuesta clínica

La respuesta clínica fue evaluada previo al ciclo siguiente de quimioterapia (día 20), mediante medición de tamaño tumoral con tumorímetro con dos medidas mayores perpendiculares del tumor simultáneamente con realización con ultrasonido mamario. La ausencia de tumor fue catalogada como respuesta completa. Reducción en 50 % o más en el tamaño tumoral fue clasificada como respuesta parcial. Incremento en un 25 % del tamaño tumoral fue clasificado como enfermedad progresiva y respuesta clínica que no corresponde a ninguna de las clasificaciones anteriores se catalogó como enfermedad estable.

Evaluación de respuesta patológica

Todos los especímenes fueron debidamente analizados desde el punto de vista anatómopatológico, registrando: localización del tumor, tamaño del mismo, estado de los bordes, número de ganglios. Cada uno de los tumores fue estudiado histológicamente usando tinción de hematoxilina y eosina, determinando tipo de tumor, grado de diferenciación, grado nuclear, invasión vascular, presencia de infiltración perineural, infiltrado mononuclear, presencia de necrosis y fibrosis, así como, lesiones asociadas y márgenes de resección. Los ganglios axilares fueron evaluados para determinar la presencia o no de enfermedad metastásica.

RESULTADOS

Desde enero de 2000 hasta diciembre de 2004, 19 pacientes fueron incluidas en este estudio. Todas habían recibido quimioterapia

previa con régimen contentivo de antraciclinas (AC o FAC), completando dos ciclos de tratamiento cada 21 días. Paclitaxel fue administrado a 15 pacientes y docetaxel a 4 pacientes. La media de edad fue de 52,68 años (rango de 29 a 68 años). Todas las pacientes fueron clasificadas según el método TNM. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características de las pacientes.

	Nº	%
Pacientes estudiadas	19	100
Edad		
< 50 años	11	57,89
> 50 años	08	42,10
Tamaño tumor		
T3	13	68,42
T4	06	31,57
Ganglios axilares		
N0	03	15,78
N1-2	16	84,21
Histología		
Ductal	17	89,47
Mucinoso	02	10,52
Grado diferenciación		
1	04	21,05
2	08	42,10
3	07	36,84
Inmunohistoquímica		
Receptores hormonales (+)	08	42,10
Her 2 neu positivo	12	63,15
No reportados	01	5,26

Cuadro 2. Características clínicas tumoración primaria.

	Previo antraciclinas		Previo taxanos		Posterior taxanos	
	Rango (cm)	Media (cm)	Rango (cm)	Media	Rango	Media
Examen físico	3,5-17	6,51	2-8	4,78	0-5	2
Ultrasonografía	2,6-11	5,17	2,6-7	4,23	0-5,5	1,74

La media del tamaño tumoral inicial en el examen clínico fue de 6,51 cm (rango de 3 cm a 17 cm) y al examen ecográfico fue de 5,17 cm (rango de 2,4 cm a 11 cm). La media del tamaño tumoral final en la pieza operatoria fue de 1,81 cm (0 cm a 4 cm) (Cuadro 2).

Respuesta clínica

La tasa de respuesta clínica total después de 4 ciclos de taxanos fue de 73,68 % (14 pacientes) comprendiendo respuesta completa en 31,57 % (6 pacientes) y respuesta parcial en 42,1 % (8 pacientes). Cinco pacientes permanecieron con enfermedad estable (26,31 %) y una paciente presentó progresión de enfermedad (5,26 %). (Cuadro 3).

Cuadro 3. Respuesta clínica final.

	Previo taxanos		Posterior taxanos	
	Pacientes	%	Pacientes	%
Respuesta completa	0	0	06	31,57
Respuesta parcial	0	0	08	42,10
Enfermedad estable	03	15,78	05	26,31
Enfermedad progresiva	01	5,26	01	5,26

Respuesta patológica

La respuesta fue evaluada tanto en el tumor primario como en los ganglios axilares. Todas las pacientes fueron intervenidas al finalizar el cuarto ciclo de taxano, 9 pacientes con cirugía preservadora (47,36 %) y 9 pacientes con mastectomía radical (47,36 %) y una paciente que no fue intervenida por pasar a tratamiento de tercera línea (5,26 %). La respuesta patológica completa fue observada en 4 pacientes (22,2 %), comprendiendo desaparición del tumor primario y ausencia de metástasis axilares. En un grupo de 6 pacientes solo el tumor mamario desapareció (33,3 %), mientras que 10 pacientes presentaron persistencia del tumor primario con axila negativa (55,5 %). (Cuadro 4). De igual manera, los resultados que relacionan las tasas de respuestas patológicas con el grado de diferenciación histológica fueron tabulados, observándose tasas a favor en el grupo de pacientes con grado histológico intermedio y bajo cuando se comparan con las tasas de respuesta patológica total (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

Durante las tres últimas décadas, la quimioterapia neoadyuvante se ha venido incrementado en pacientes con cáncer de mama con la intención de reducir el tamaño tumoral de la lesión primaria⁽¹³⁾. Esto podría, a su vez, incrementar la probabilidad de la conservación de la mama y el incremento en la sobrevida cuando es comparado con pacientes que reciben la misma terapia después de la cirugía. La correlación entre respuesta tumoral y sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total ha sido observada repetidamente en pacientes quienes reciben quimioterapia sistémica tanto en cáncer de mama temprano como en el localmente avanzado⁽¹⁴⁻²⁰⁾.

La respuesta patológica completa en particular, ha sido un fuerte factor independiente de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total. Sin embargo, la proporción de pacientes cuyos tumores desaparecen completamente al examen histológico bajo la influencia de

Cuadro 4. Respuesta patológica.

	Tumor primario		Ganglios axilares		Ambos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Respuesta completa	06	33,3	10	55,5	04	22,2
Respuesta parcial	12	66,6	08	44,4	14	77,7
No evaluable	01	5,26	01	5,26	01	5,26

Cuadro 5. Relación entre respuesta patológica y grado histológico.

	Tumor primario				Ganglios axilares				Ambos			
	RC		RP		RC		RP		RC		RP	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Bien diferenciado	01	5,5	04	22,2	02	11,1	02	11,1	01	5,5	04	22,2
Moderadamente diferenciado	03	16,6	06	33,3	05	27,7	03	16,6	02	11,1	06	33,3
Poco diferenciado	02	11,1	02	11,1	02	11,1	04	22,2	01	5,5	06	33,3

RC: respuesta completa RP: respuesta parcial

quimioterapia primaria y así tener una mejor expectativa de vida, ha sido desalentadoramente baja⁽²¹⁻²⁵⁾. Skipper propuso que los clones de células cancerosas de las micrometástasis podrían no responder al tratamiento sistémico en la misma forma que el tumor primario, pero los resultados del estudio B-18 y otros estudios de quimioterapia primaria indican que esta hipótesis es incorrecta. Hasta hace poco, sin embargo, ha habido pocos agentes disponibles que podrían ser añadidos a la terapia con antraciclinas para incrementar la tasa de respuesta patológica⁽²⁶⁻³⁷⁾.

Se han realizado ensayos para evaluar si la adición de taxanos dados en forma secuencial a las antraciclinas pudiera mejorar la tasa de respuesta y la sobrevida. Así, dos grandes estudios prospectivos aleatorizados que evalúan la adición de paclitaxel después de AC posoperatorio (NSABP B-28 y CALGB 9344) han mostrado leve mejoría o ninguna en la sobrevida^(12,38). Sin embargo, el paclitaxel o docetaxel neoadyuvante, solo o en combinación con otras drogas, ha producido altas tasas de respuesta en el cáncer primario de mama. Altas dosis de paclitaxel han sido reportadas en inducir la respuesta patológica completa en un 25 % de pacientes con cáncer de mama. Los resultados del ensayo B-27 mostraron un incremento del 87 % en la tasa de respuesta patológica completa con la adición secuencial de docetaxel después de completar los ciclos de AC preoperatorios. Más aún, esta adición de docetaxel condujo a un incremento en la tasa de ganglios axilares negativos en un 16 %^(8-10,16-20,39-43).

En este estudio presentamos los resultados de respuesta tumoral en pacientes que completaron 4 ciclos de taxanos (Paclitaxel o docetaxel) después de falla a dos ciclos iniciales de quimioterapia de inducción con régimen con antraciclinas (AC/FAC) y así, comparar directamente la eficacia de los dos regímenes administrados, con perfil de tolerancia y toxicidad aceptables. Después de la administración de estos cuatro ciclos, las pacientes alcanzaron una respuesta clínica total de un 73,68 %, con una tasa de respuesta patológica completa de un 22,2 %. De esta manera pudiera ser apropiado considerar el uso de taxanos como agentes de segunda línea en pacientes con cáncer de mama resistente a antraciclinas podría mejorar la tasa de respuesta tanto en el tumor primario, como en enfermedad axilar.

En conclusión, los taxanos son un grupo de poderosas drogas que representan un significativo avance en el tratamiento del cáncer de mama. Altas tasas de respuesta en pacientes tratados y no tratados previamente, escasez de resistencia cruzada a las antraciclinas y la buena tolerancia en las pacientes son rasgos notorios que avalan estas estrategias. En nuestra experiencia, dados en forma secuencial después de quimioterapia de inducción con AC o FAC en pacientes con cáncer de mama operable refractario a antraciclinas resultó en un incremento en la respuesta clínica y patológica, lo cual soporta fuertemente los resultados publicados en la literatura. Sin embargo, ensayos adicionales con taxanos administrados en forma neoadyuvante son necesarios para determinar el régimen de tratamiento óptimo.

REFERENCIAS

1. Bonadonna G, Valagussa P. Primary chemotherapy in operable breast cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(4):464-474.
2. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Salvadori B. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1995;45(4):227-243.

3. Ellis PA, Smith IE. Primary chemotherapy for early breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 1996;22(6):437-450.
4. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672-2685.
5. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIB-IIIa breast cancer. *Ann Oncol.* 1994;5(7):591-595.
6. O'Leary J, Volm M, Wasserheit C, Muggia F. Taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapies for breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 1998;12(1 Suppl 1):23-27.
7. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002;95(4):681-695.
8. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, 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.
9. Ravdin PM, Burris HA 3rd, Cook G, Eisenberg P, Kane M, Bierman WA, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(12):2879-2885.
10. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, Beuzebec P, Dorval T, Garcia-Giralt E, et al. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer.* 1995;31A(12):1969-1975.
11. Fisher B, Mamounas EP. Preoperative chemotherapy: A model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(3):537-540.
12. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1456-1466.
13. Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, et al. Phase II trial of docetaxel: A new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(12):2886-2894.
14. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(19):1539-1545.
15. Ravdin PM. Anthracycline resistance in breast cancer: Clinical applications of current knowledge. *Eur J Cancer.* 1995;31A(Suppl 7):11-14.
16. Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: A meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(13):917-931.
17. Nielsen D, Maare C, Skovsgaard T. Cellular resistance to anthracyclines. *Gen Pharmacol.* 1996;27(2):251-255.
18. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):460-469.
19. Ravdin PM. Reflections on the development of resistance during therapy for advanced breast cancer. Implications of high levels of activity of docetaxel in anthracycline-resistant breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 1997;33(Suppl 7):7-10.
20. [No authors listed] Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1998;351(9114):1451-1467.
21. Clemons M, Leahy M, Valle J, Jayson G, Ranson M, Howell A. Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: The taxanes. *Eur J Cancer.* 1997;33(13):2183-2193.
22. Piccart MJ, Awada A, Hamilton A. Integration of new therapies into the management of metastatic breast cancer: A focus on chemotherapy, treatment selection through use of molecular markers, and newly developed biologic therapies in late clinical development. *ASCO Educational Book.* 1999;526-539.
23. Nabholz JM, Crown J. Phase III studies of single-agent docetaxel in patients with metastatic breast cancer who have progressed despite previous chemotherapy regimens: Preliminary results. *Semin Oncol.* 1998;25(6 Suppl 13):4-9.
24. Fisher B, Wolmark N. New concepts in the management of primary breast cancer. *Cancer.* 1975;36(2):627-632.

25. von Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W, Blohmer JU, Tulusan AH, Jackisch C, et al. Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):1999-2005.
26. [No authors listed] 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8-11, 1999. San Antonio, Texas, EE.UU. Abstracts. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;57(1):1-150.
27. Wynendaale W, Paridaens R, van de Bogaert W, Christiaens MR, Oosterom AT. Neoadjuvant chemotherapy with sequential doxorubicin (DOX) and docetaxel (DOC) in locally advanced breast cancer (LABC): A pilot study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 18: 1999;106a, (abstr 399).
28. Raab G, von Minckwitz G, Costa SD, Hilfrich J, Blohmer J, Merkle E, et al. GEPARDO (German preoperative Adriamycin docetaxel) trial comparing a combination dose-intensified Adriamycin and docetaxel with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 18: 1999;100a, (abstr 377).
29. Steger GG, Wenzel C, Djavanmard MP, Locker G, Taucher S, Gnant M, et al. Preoperative docetaxel/epirubicin (DE) in primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 18: 1999;118a, (abstr 448).
30. Laurence V, Extra JM, Girre V, Dieras V, Palangie T, Dorval T, et al. Phase II study of sequential docetaxel (Taxotere, TXT) and doxorubicin (DOX) as primary chemotherapy (CT) for large operable breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 18: 1999;98a, (abstr 367).
31. Chollet P, Bouhnox P, Amat S, Charrier S, Body G, Va PI, et al. Induction chemotherapy in operable breast cancer: High pathological response rate induced by docetaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 18: 1999;79a, (abstr 297).
32. Miller KD, McCaskill-Stevens W, Sisk J, Loesch DM, Monaco F, Seshadri R, et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3033-3037.
33. Gradishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 1997;11(8 Suppl 8):15-18.
34. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47(1):207-214.
35. Rosen PP. Diagnosis by needle core biopsy. En: *Breast Pathology.* Filadelfia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.260-261.
36. Smith IE, al-Moundhri M. Primary chemotherapy in breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 1998;52(3):116-121.
37. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer.* 1994;30A(5):645-652.
38. Eltahir A, Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Walker LG, et al. Treatment of large and locally advanced breast cancers using neo-adjuvant chemotherapy: Recurrence and survival. *Am J Surg.* 1998;175(2):127-132.
39. Chollet P, Charrier S, Brain E, Cure H, van Praagh I, Feillel V, et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer.* 1997;33(6):862-866.
40. Gazet JC, Coombes RC, Ford HT, Griffin M, Corbishley C, Makinde V, et al. Assessment of the effect of pretreatment with neoadjuvant therapy on primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1996;73(6):758-762.
41. [No authors listed] Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1992;339(8784):1-15.
42. [No authors listed] Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1998;352(9132):930-942.
43. Ferriere JP, Assier I, Cure H, Charrier S, Kwiatkowski F, Achard JL, et al. Primary chemotherapy in breast cancer: Correlation between tumor response and patient outcome. *Am J Clin Oncol.* 1998;21(2):117-120.