

Neoadyuvancia en cáncer de mama

Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer

Ricardo Bruges¹, Luis Hernán Guzmán¹, Oswaldo Sánchez^{1,2}, Sandra Díaz¹, Édgar Vergara¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

² Hospital San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Resumen

El tratamiento neoadyuvante —también denominado “terapia primaria sistémica” o “terapia preoperatoria”— tiene cuatro finalidades en cáncer de mama: disminuir el volumen tumoral para hacer operable lo que antes era inoperable, mejorar las probabilidades para hacer una cirugía conservativa, analizar la quimiosensibilidad in vivo y evaluar el manejo de las micrometástasis. Esta revisión descriptiva toma en cuenta los principales estudios clínicos sobre terapia sistémica neoadyuvante publicados hasta mayo del 2009.

Palabras clave: neoplasias de la mama, terapia neoadyuvante, protocolos antineoplásicos, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab, tamoxifeno, tasas de supervivencia, supervivencia libre de enfermedad.

Abstract

Neoadjuvant treatment —also known as primary systemic therapy or preoperative therapy— has four objectives when applied to breast cancer: to reduce inoperable tumoral volume to operable size; to enhance the possibility for conservative surgery; to analyze chemosensitivity in vivo; and, to evaluate the management of micrometastasis. This descriptive review takes into account the major clinical studies on systemic neoadjuvant therapy published as of May, 2009.

Key words: Breast neoplasm, neoadjuvant therapy, antineoplastic protocols, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab, tamoxifen, survival rate, disease free survival.

Correspondencia:

Ricardo Bruges. Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85. Tel.: (571) 334 1111. Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: ricardobrujes@gmail.com

Fecha de recepción: 9 de julio de 2009. Fecha de aprobación: 1 de diciembre de 2009.

Introducción

El tratamiento neoadyuvante —también llamado “terapia primaria” o “terapia preoperatoria”— tiene cuatro objetivos en cáncer de mama: disminuir el volumen tumoral para poder operar lo que antes era inoperable, aumentar el número de cirugías conservativas, evaluar la quimiosensibilidad in vivo y analizar el manejo de micrometastasis (1).

El 47% de las pacientes con cáncer de mama que ingresan al Instituto Colombiano de Cancerología (INC) se encuentran en estadios avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC), por lo que su terapia inicial en la mayoría de los casos es con quimioterapia neoadyuvante (2).

Algunos estudios actuales evalúan la mejor terapia en pacientes refractarias a un esquema inicial y el tratamiento para quienes no tengan respuesta patológica completa después de quimioterapia secuencial o concomitante con los dos principales agentes quimioterapéuticos (antraciclinas y taxanos). En la literatura se encuentran estudios clínicos que evalúan terapias según resultados de perfiles genéticos, que logran individualizar el tratamiento del cáncer de mama. Este artículo es una revisión de la neoadyuvancia en cáncer de mama que incluye quimioterapia, hormonoterapia y terapias blanco (3,4).

Estrategia de búsqueda

Se efectuó una búsqueda en PubMed con los siguientes términos y estrategia: (“breast neoplasms” OR (“breast” AND “neoplasms”) OR “breast neoplasms” OR (“breast” AND “neoplasm”) OR (“breast neoplasm”) AND (“neoadjuvant therapy”) OR (“neoadjuvant” AND “therapy”) OR (“neoadjuvant therapy”) AND (“mortality” OR “survival”) AND (randomized controlled trial OR (randomized AND controlled AND trial)) AND (“humans” AND (English OR Spanish) AND (Meta-Analysis OR Randomized Controlled Trial OR Review OR Clinical Trial, Phase II OR Clinical Trial, Phase III))). Resultado: 137 publicaciones. Se seleccionaron aquellos realizados en seres humanos y que incluyeran metaanálisis, estudios de orientación práctica, revisiones o ensayos controlados aleatorios y ensayos clínicos de fase III, en inglés o en español. Como referencias cruzadas se incluyeron reportes de resúmenes no publicados en texto completo y

ensayos clínicos fase II de trabajos seleccionados por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y San Antonio Breast Cancer Symposium, y de estos artículos se incluyeron para esta revisión por conveniencia aquellos considerados los más representativos.

Definición de respuesta clínica y patológica

Para la evaluación de la terapia neoadyuvante se emplea la valoración clínica y patológica (pieza quirúrgica); la primera se realiza entre dos a tres ciclos iniciales y al final del esquema, utilizando el sistema de valoración de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o el sistema RECIST. A la fecha se han descrito múltiples definiciones para valorar la respuesta patológica a la neoadyuvancia, descritas en la tabla 1 (5-16).

A continuación se presentan las diferentes intervenciones planteadas para el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama.

Quimioterapia neoadyuvante

Se define como toda serie de procedimientos encaminados a formular agentes citotóxicos previos a la cirugía de mama. El pilar de este tratamiento emplea agentes como antraciclinas, antimetabolitos, agentes alquilantes, derivados de la vinca y taxanos, y se encuentran en desarrollo estudios que combinan nuevos agentes, como epotilones o terapias blanco biológicas.

En la tabla 2 (16-23) se listan los principales estudios no aleatorizados con el tipo de intervención y el espectro de las respuestas clínicas completas (RCC) que van de 10% a 66%, pero con bajas tasas de respuestas patológicas completas (RPC) (de 3,5% a 30%). La supervivencia global reportada por estos estudios es de 43% a 95%, y la supervivencia libre de enfermedad, de los 28 a los 67 meses, con períodos variables de seguimiento que oscilan entre los 27 y los 96 meses. Las tasas de cirugía conservativa van de 62% a 85%, menos favorables para pacientes con tumores inflamatorios de mama, con respuestas de sólo 11%.

Tabla 1. Sistemas de clasificación de la respuesta patológica

Grupo de estudio/Autor	Categoría	Relevancia pronóstica
Chevallier <i>et al.</i> , 1995 (7)	- Desaparición de todas las masas tumorales (mama / NL) - Presencia de carcinoma in situ - Presencia de carcinoma invasor con alteración del estroma - Sin modificación del tumor o con escasa del tamaño del tumor	No especificada
Sinn <i>et al.</i> , 1994 (8)	- Tumor no detectable (mama) - No hay presencia de tumor invasivo residual - Tumor residual mínimamente invasivo sólo hasta (<0,5 cm) - Resorción del tumor y esclerosis - Sin respuesta	No especificada
Sataloff <i>et al.</i> , 1995 (Filadelfia, PA) (9)	- Total o casi total efecto terapéutico (mama) - Efecto terapéutico de 50%, - Efecto terapéutico menor de 50%	Supervivencia global
Fisher <i>et al.</i> , 1998 (NSABP) (6)	- Respuesta patológica completa - Remisión completa clínica: no hay presencia de células tumorales invasivas (mama) - Presencia residual de las células tumorales invasoras (pINV: células tumorales invasivas residuales) - CPR (remisión parcial clínica) - CNR (no hay remisión clínica)	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad
Honkoop <i>et al.</i> , 1998 (Ámsterdam) (10)	- Microscópicamente hay enfermedad residual mínima (mama/NL) - Enfermedad residual	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad
Kuerer <i>et al.</i> , 1999 (Anderson Cancer Center, Houston) (11)	- Remisión completa patológica: no hay presencia del tumor invasivo residual (mama/NL) - Tumor residual <1 cm³ - Tumor residual >1 cm³ en mama	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad
Pierga <i>et al.</i> , 2000 (Institut Curie, París) (12)	- Remisión completa patológica: no hay presencia del tumor invasivo residual (mama/NL) - Tumor invasivo residual	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad
van der Hage <i>et al.</i> , 2001 (EORTC) (5)	- Remisión completa patológica: no hay presencia de células malignas residuales (mama/NL) - Tumor residual	Supervivencia global
Ogston <i>et al.</i> , 2003 (Miller and Payne System, Aberdeen) (13)	- Remisión completa patológica: no hay presencia de tumor invasivo residual (mama/NL) - Más de 30% de pérdida de las células tumorales - Hasta 30% de pérdida de las células tumorales	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad
Criterios OMS, Respuesta clínica (14)	- Respuesta completa: desaparición de toda lesión medible determinada por al menos dos observadores en un intervalo no menor de cuatro semanas - Respuesta parcial (RP): disminución de 50% o más de la masa tumoral, determinada por al menos dos observadores en un intervalo no menor de cuatro semanas - Evaluación bidimensional - Lesión aislada (multiplicación del diámetro más largo por el diámetro perpendicular máximo) - Lesiones múltiples (suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones) - Estable: lesiones sin incremento superior a 25%, pero con reducciones inferiores a 50%, guardando los criterios de evaluación bidimensional - Progresión: incremento igual o superior a 25% de las lesiones existentes o aparición de lesiones nuevas	Supervivencia libre de enfermedad Supervivencia global
Criterios RECIST 1.1 (15)	- Evaluación de lesiones medibles - Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones - Respuesta parcial (RP): disminución de por lo menos 30% en la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma del diámetro basal - Progresión (EP): por lo menos 20% de aumento en la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la línea de base, si esa suma es la más pequeña en el estudio) - Además del aumento relativo de 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también es considerada progresión) - Enfermedad estable (EE): ni la disminución es suficiente para calificar para RP ni el incremento es suficiente para calificar para EP	Supervivencia libre de enfermedad Supervivencia global

Tabla 2. Estudios no aleatorizados de neoadyuvancia en cáncer de mama

Estudio	Estadio	Número de pacientes	Tratamiento neoadyuvante	Respuesta clínica completa %	Respuesta patológica completa %	Supervivencia libre de enfermedad (meses)	Cirugía conservativa %	Supervivencia global %
Bonadonna <i>et al.</i> (16)	T>3 cm	161	CMFx3-4	17	4	55	85	69
Gardin <i>et al.</i> (17)	Estadio III	125	FAC o FECx3-4	10	3,5	NR	NR	NR
Smith <i>et al.</i> (18)	T>3 cm* operable	50 [†]	FACx3	66	NR	NR	62 [‡]	NR
Chollet <i>et al.</i> (19)	Alto riesgo operable	50	Ecis F o AC	51	30	NR	78	NR
Jacquillat C, <i>et al.</i> (20)	Estadios I-III B	250	ACVF	NR	NR	52-100 [†]	NR	58-95
Amat S. <i>et al.</i> (21)	Estadio II, III	88	Doc	68	20	NR	72	NR
Belembaogo E. <i>et al.</i> (22)	T1-3, N0-2	126	ACVF±met	NR	NR	NR	85 [§]	NR
Schwartz GF <i>et al.</i> (23)	Estadio III Inflamatorio	100	C-met-F±thi	NR	NR	28 [¶]	11	43 [¶]

* Los valores son la mediana (rango).

† En función de etapa en el tratamiento (I-III B).

‡ El 30% no tenía ninguna cirugía.

§ Incluye el 33% de pacientes que sólo recibieron radioterapia.

¶ No respondedores.

A: Adriamicina.

C: ciclofosfamida.

Cis: cisplatino.

Doc: docetaxel.

E: epirrubicina.

F: 5-fluorouracilo.

met: metotrexato.

NR: no hay reporte.

Pac: paclitaxel.

thi: thiotepa.

V: vincristina.

Comparación entre la eficacia de esquemas de neoadyuvancia y adyuvancia

Mieog *et al.* (24) compararon la efectividad del tratamiento con quimioterapia primaria con los esquemas de tratamiento adyuvante, por medio de una revisión en Cochrane de artículos hasta agosto del 2005 que no sólo contemplaran el empleo de esta intervención en tumores localmente avanzados y en tumores tempranos. Catorce ensayos cumplieron los criterios de inclusión; en seis los pacientes recibieron todos los ciclos antes del control local-regional, y en los restantes recibieron algunos de los ciclos en el brazo preoperatorio después del tratamiento local-regional. Tres estudios no incluyeron antraciclinas y otros tres sólo consideraron la radioterapia como tratamiento local complementario posterior a la quimioterapia.

Los autores (24) no encontraron diferencias en términos de supervivencia global HR 0,98 (IC 95% 0,87-1,09; $p=0,67$), ni diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre la quimioterapia preoperatoria y la postoperatoria HR 0,97 (IC 95% 0,89-1,07; $p=0,58$).

La tasa de RCC varió entre 0% y 64,7%, mientras que la tasa de respuesta clínica global fluctuó entre 11,1 y 83,3%. La RPC varió entre 4% y 29,2%. Cuatro estudios informaron los datos de supervivencia global, y encontraron una diferencia estadísticamente significativa en favor de las pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa HR 0,48 (IC 95% 0,33 a 0,69; $p<0,0001$), lo que representa una diferencia de riesgo del 20,1% (IC 95% 15,7– 24,79); con un riesgo para el grupo de control de 32%, sin heterogeneidad entre los estudios (24).

Cinco estudios informaron la supervivencia libre de enfermedad con una diferencia estadísticamente significativa en favor de las pacientes con respuesta patológica completa, HR 0,48 (95% IC, 0,37–0,63; $p=0,00001$), lo que representa una diferencia de riesgo de 23,5% (IC 95% 20-27,3); con un riesgo para el grupo de control de 38,3% sin heterogeneidad entre los estudios.

La quimioterapia neoadyuvante mostró disminución de la estadificación inicial con el tratamiento

en 25,6% (IC 95%: 23,5–27,8); en el 70,1% (IC 95%: 67,8–72,4) no hubo cambio, y en 4,3% (IC 95% 3,3–5,3) se requirió una cirugía más radical a la prevista (24).

Mauri *et al.* (25) publicaron un metanálisis en el que realizó una búsqueda sistemática de información hasta octubre del 2003. De los nueve ensayos elegibles, en cuatro estudios las pacientes recibieron el tratamiento antes y después del manejo local-regional, con una mediana de edad entre los 43 y los 56 años. Hubo una considerable variabilidad entre los estudios en cuanto al estadio del cáncer de mama, el tamaño del tumor y el compromiso de los ganglios linfáticos.

No se encontraron diferencias entre los brazos de tratamiento en términos de supervivencia global RR=1,00 (IC95% 0,90–1,12), supervivencia libre de progresión RR= 0,99 (IC95% 0,91–1,07) y recurrencia a distancia RR=0,94 (IC95% 0,83–1,06). Sin embargo, se reportó mayor recurrencia local-regional (22%) con el tratamiento neoadyuvante RR=1,22 (IC95% 1,04–1,43; $p=0,015$).

Dada la heterogeneidad de los estudios, se reportaron tasas de RCC entre 7% y 65%. Las tasas de RPC fueron bajas, pero con estudios heterogéneos entre 4% y 29%. El grupo de pacientes de quimioterapia neoadyuvante que recibió control local únicamente con radioterapia presentó una recaída local mayor (20%) que las tratadas con cirugía conservadora (45%).

Los dos metaanálisis muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global al recibir la quimioterapia antes o después del tratamiento quirúrgico, pero sí hay aumento en el número de cirugías conservativas con la quimioterapia neoadyuvante (24,25).

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa se encontró una disminución significativa del riesgo de muerte o recurrencia de la enfermedad HR 0,48 (IC95% 0,37–0,63; $p=0,00001$).

El subgrupo de pacientes mayores de 50 años y aquellas tratadas con radioterapia sin cirugía después de un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante tienen mayor riesgo de recurrencia local. La tabla 3 muestra los principales estudios comparativos entre quimioterapia neoadyuvante comparada con la adyuvante; algunos no están incluidos en las revisiones sistemáticas, lo cual confirma los hallazgos comentados (5,6,26-42).

Terapia asociada a taxanos

Los taxanos estabilizan los microtúbulos e inducen la detención del ciclo celular en G2; así mismo, han sido empleados en el tratamiento de varias clases de tumores, incluido el cáncer de mama. Dos tipos de agentes en particular (el paclitaxel y el docetaxel) se han utilizado en pacientes con cáncer de mama.

Taxanos como monoagente

Los estudios que emplean una terapia con taxanos como agente de elección primaria son, en su mayoría, fase II. En pacientes que no han recibido antraciclinas se han observado tasas de RCC entre 9% y 31%, muy similares a las encontradas en los tratamientos en los cuales se emplean antraciclinas; dichos estudios se han realizado en pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado.

Los porcentajes de RPC en estos estudios también son fluctuantes: entre 9% y 25%. Sin embargo, los esquemas secuenciales en el tratamiento con antraciclinas ofrecen menores tasas de compromiso nodal posterior al manejo quirúrgico y una mayor tasa de respuesta patológica completa.

Terapias de taxanos en combinación con antraciclinas

La combinación de taxanos y antraciclinas muestra mayores tasas de RCC y RPC, con impacto sobre el porcentaje de cirugía conservativa de la mama (24,25,43-53). La tabla 4 muestra esquemas de comparación entre antraciclinas solas o acompañadas con taxanos (43-48,50-53).

El NSABP B-27 (44,45) incluyó 2.411 pacientes aleatorizándolos 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).

La adición de docetaxel no impactó significativamente la supervivencia libre de enfermedad cuando se analizaron todas las pacientes. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con una RPC, la adición de docetaxel preoperatorio mostró mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad, comparado con el esquema de AC, de sólo HR 0,71 ($p = 0,007$). La RPC se asoció también con una mejor supervivencia global HR 0,33 ($p \leq 0,0001$) y supervivencia libre de enfermedad HR 0,45 ($p \leq 0,0001$) (40,41).

Tratamiento con taxanos: semanal, secuencial o en concomitancia

La combinación concomitante o secuencial de antraciclinas y taxanos y la formulación semanal frente a cada tres semanas ha resultado en diferentes tipos de ensayos clínicos aleatorizados. El estudio GEPAR-DUO (47) asignó al azar 913 pacientes con cáncer de mama en estadios T2-3 N0-2 M0 para recibir cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria AD cada dos semanas (dosis de alta densidad AD $\times$ 4) o cuatro ciclos de AC cada tres semanas, seguido de cuatro ciclos de docetaxel (AC $\times$ 4 $\rightarrow$ D $\times$ 4). El esquema secuencial de AC $\rightarrow$ D se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica global (85% frente a 75% [$p \leq 0,001$]), RPC de 22% frente a 11% ($p \leq 0,001$) y una mayor tasa de cirugía conservativa (75% frente a 66% [$p \leq 0,005$]) al compararse con el esquema concurrente de densidad de dosis (47).

Tabla 3. Estudios aleatorizados de neoadyuvancia comparados con adyuvancia en cáncer de mama

Estudio	Estadio	Número de pacientes	Mediana de edad	Tratamiento neoadyuvante frente a adyuvante		Respuesta clínica completa (%)	Respuesta patológica completa (%)	Supervivencia libre de enfermedad (%)	Supervivencia global (%)
				Neoadyuvancia	Adyuvancia				
Semiglazov <i>et al.</i> (26)	IIB/IIIA T1-2: 18% T3: 82% N: 69%	271	50	1-2 TMF-RT-Cx-TMF	RT-Cx-6 TMF	35,0 IC 27,0-43,0	29,2 IC 21,6-36,8	81 72	86 78
Mauriac <i>et al.</i> (27,28)	T>3 cm operable T2: 83% T3: 17% N: 56%	272	53	3 EVM- 3 MTV-RT o Cx	Cx- 3 EVM-3 MTV	32,8 IC 24,9-40,8	NR	50 50	73 72
Scholl <i>et al.</i> (29) y Broet <i>et al.</i> (30)	IIB/IIIA T2: 73% T3: 27% N: 59%	414	45	4 FAC-RT-Cx o 2 FAC	RT-Cx-4 FAC	24,1 IC 18,0-30,1	NR NR	59 55	86 78
Scholl <i>et al.</i> (31)	T2-3 N0-1b	196	50	2 FAC- RT-4 FAC o 4 AMVT-Cx ⁸	Cx-6 FAC	13,2 IC 5,6-20,8	NR	NR	NR
Powles <i>et al.</i> (32)	T1-2 N0-1	212		MT-RT-MT	RT-MT		10	NR	NR
Fisher B. <i>et al.</i> (6) y Wolmark <i>et al.</i> (33)	T1-3 T1: 28% T2: 59% T3: 13% N: 26%	1523	50	4 AC-Cx	Cx-4 AC	36,3 IC 32,7-39,9	12,9 IC 10,4-15,4	55 53	70 69
Avril <i>et al.</i> (34)	T2-3 N0-1 (>3 cm)	272	53	EVM ETV (6/6)		33	NR	NR	NR
Cleator <i>et al.</i> (35) y Makris <i>et al.</i> (36)	T0-4 N0-1 T1: 12% T2: 82% T3: 5% T4: 2% N: 19%	309	56	4 MM(M) Cx-TAM	Cx-4 MM(M)-TAM	22,2 IC 15,4-29,0	13,4 IC 8,0-18,9	Valor de p en porcentajes	Valor de p en porcentajes
Gazet <i>et al.</i> (37)	T1-4 N0-2 T1-2: 76% T3-4: 24% N: 18% ER+: 51%	210	54	Gsr o Frm, 4 MMM-Cx-RT-8- MMM o 8 FEC	Gsr o Frm, 8 MMM	34,0 IC 21,2-46,7	NR	KM	NR

Estudio	Estadio	Número de pacientes	Mediana de edad	Tratamiento neoadyuvante frente a adyuvante		Respuesta clínica completa (%)	Respuesta patológica completa (%)	Supervivencia libre de enfermedad (%)	Supervivencia global (%)
				Neoadyuvancia	Adyuvancia				
van der Hage <i>et al.</i> (5)	T1 c-4b N0-1 T1: 14%; T2: 58% T3: 21% T4: 5% N: 48%	698	50	4 FEC-Cx	C-4FECx	7,3 IC 4,4-10,2	4 IC 1,9-6,1		
Danforth <i>et al.</i> (38)	Estadio II T1: 4% T2: 96% N: 28%	53	49	5 FLACG-CSF-Cx	Cx- 5 FLACG-CSF	64,7* IC 42,0-87,4	20* IC-4,8-44,8	NR	NR
SVS DEO <i>et al.</i> (39)	T4b N0-2 M0	101	49	3 CEF Cx- 3 CEF	Cx+3 CEF	14	4	61 76	76 82
Forouhi <i>et al.</i> (40)	T>4 cm	79	51	4 CAP-Cx-2 CAP-H [†]	Cx-4 CAP-H [†]	NR	NR	NR	NR
Enomoto <i>et al.</i> (41)	Estadio II T>-4 cm Estadio III	50	50	2 EC-Cx-3EC más UFT	Cx-5EC más UFT	NR	NR	KM	KM
Ostapenko <i>et al.</i> (42)	Estadio II (T2, N0-1) T2: 100%	100	Rango: 28-50	2 CMF-Cx-RT	Cx-2 CMF	NR	NR	NR	NR

* Dato referido de 9 pacientes, ya que el tumor fue totalmente resecado durante la biopsia escisional.

[†] Hormonoterapia en pacientes con receptores positivos.

[§] FAC administrado a pacientes con buena respuesta al tratamiento inicial con FAC; los pacientes sin respuesta adecuada recibieron AMVT, y si no había respuesta a quimioterapia y radioterapia, eran llevadas a cirugía.

AC: doxorubicina, ciclofosfamida

Cx: cirugía.

EVM: epirubicina, vincristina, methotrexate.

FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida.

IC: intervalo de confianza del 95%.

MT: methotrexate, mitoxantrone, mitomycin, tamoxifen.

MTV: mitomicin, thiotepa, vinblastina.

NR: no hay reporte.

RT: radioterapia.

TMF: thiotepa, metotrexate, 5-fluorouracilo.

D: docetaxel.

ddAD: relación dosis densa-doxorubicina y docetaxel.

DDE: relación dosis densa-epirubicina.

DDT: dosis densa de paclitaxel.

E: Epirubicina.

ECTO: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer.

ET: epirubicina y paclitaxel.

F: Fluorouracilo.

FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina, y ciclofosfamida.

GEPAR: German Pre-operative Adriamycin Docetaxel Trial.

M: Metotrexate.

N: nudo negativo.

N+: ganglios positivos.

NR: no hay reporte.

NSABP: Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de Mama e intestinal.

P: paclitaxel.

Pr: prednisolona.

s: semana

SICOG: Southern Italy Cooperative Oncology Group.

V: vincristina.

Tabla 4. Estudios que comparan el tratamiento con antraciclinas y el tratamiento con antraciclinas y taxanos

Estudio	Estadio	No. de pacientes	Tratamiento neoadyuvante	Respuesta clínica completa (%)	Respuesta patológica completa (%)	Valor de p	Cirugía conservativa (%)	Supervivencia global y libre de progresión (%)
Anderson-Buzdar (43)	T1-3, N0-1,M0 T1,2,3: 8,64,28% N0,1,2: 38,61,1% IIa,b,III: 34,49,17% ER+: 58%	174	P FAC	27 24	8 16	-	46 35	NR SLP 94 SLP 89
NSABP B-27 (44,45)	T1-3, N0-1, M0 T >4 cm: 45%	2.411	AC×4 vs. AC×4 → D×4	40,2 63,6	14 26	<0,001	62 64	NR NR NR
GEPAR-DUO (47)	T2-3, N0-2, M0	913	AC×4 → D×4 vs. -2s AD×4	55,7 31,2	14,3 7	<0,001	75,1 65,8	NR
ACCOG (46)	Operable T>3 cm Local Avanzado Inflamatorio	632	AC×6 vs. AD×6	17 20	24 21	0,61	20 20	69/SLP84 75/SLP86
AGO (48)	T>3 cm O IIBC	631	2s E×3 → 2s P×3 vs. EP×4	NR NR	18 10	0,03	66 55	NR NR
MDACC(44-50)	T1-3, N0-1 M0	258	3s P×4 → FAC×4 vs. Ps×12 → FAC×4	NR	14 29	<0,01		NR
CALGB 9344 (51)	Estadio II/III	3121	AC AC-P	-	-	-	-	17 18

→ seguido por.

A: Adriamicina.

ABCSG: Estudio Austriaco de Cáncer de Mama.

AC: doxorubicina y ciclofosfamida.

ACCOG: Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group.

AD: doxorubicina y docetaxel

AT: doxorubicina y paclitaxel.

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gyna kologische Onkologie.

C: ciclofosfamida.

Cis: cisplatino.

CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo.

CVAP: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona.

En el estudio AGO (48), 631 pacientes con cáncer de mama fueron asignadas al azar para recibir tres ciclos de densidad de dosis (cada dos semanas) de epirubicina seguidos por tres ciclos de dosis densa de paclitaxel (DDE→DDT×3×3) o cuatro ciclos de epirubicina y paclitaxel (ET) cada tres semanas (ET×4). La administración secuencial de DDE→DDT fue asociada a una mayor tasa de RPC (18% frente a 10% [$p=0,03$]) y una mayor tasa de cirugía conservativa (66% frente a 55% [$p=0,016$]) al compararse con el esquema concurrente.

Green *et al.* (50) analizaron 258 pacientes con cáncer de mama en quienes se administró un esquema de paclitaxel semanal por 12 semanas o paclitaxel cada 21 días, seguido de cuatro ciclos de 5-FU, adriamicina y ciclofosfamida (FAC). La administración semanal de paclitaxel se asoció con una RPC de 28% frente a 16% ($p=0,02$) y mayores tasas de cirugía conservativa de la mama ($p=0,05$).

Trudeau *et al.* (52) publicaron en el 2004 un metaanálisis que evaluó el papel de la terapia neoadyuvante con taxanos en el cáncer de mama; incluyeron artículos que informaron sobre tasas de respuesta clínica, patológica, cirugía conservativa de la mama, supervivencia libre de enfermedad y/o supervivencia global. Dieciocho estudios cumplieron los requisitos; la respuesta patológica fue evaluada en 10 ensayos, en 12 estudios se midió e informó el compromiso ganglionar axilar y la respuesta patológica en la axila (estudio de Green y estudio de Romieu).

Nueve ensayos aleatorizados incluyeron paclitaxel (cinco de fase III y cuatro de fase II); otros nueve ensayos incluyeron docetaxel (seis de fase III y tres de fase II); siete ensayos compararon docetaxel con otros regímenes como tratamiento neoadyuvante y dos ensayos evaluaron dosis de docetaxel neoadyuvante por calendario.

Los autores (52) concluyeron que no hay pruebas sólidas para la terapia neoadyuvante con taxanos después de una dosificación óptima de regímenes basados en antraciclinas, 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC-100 o FEC).

El paclitaxel y el docetaxel se recomiendan en secuencia cuando se ha empleado un régimen con una antraciclina y no hay una respuesta clínica o incluso hay progresión de la enfermedad. Los tumores que no responden a dos ciclos de terapia neoadyuvante probablemente son quimiorresistentes (en tasas de RPC), incluyendo esquemas con taxanos, antraciclinas o combinaciones con vinorelbina y capecitabina.

Loibl *et al.* (53) evaluaron en otra revisión el papel de la neoadyuvancia con taxanos en mujeres mayores de 60 años. Analizaron datos de cuatro ensayos prospectivos de grupos alemanes entre 1999 y el 2005, para un total de más de 4.500 mujeres de los ensayos Geparduo, Gepartrio, Adebbar y ASG 1-3 con cáncer de mama primario que recibieron taxanos como quimioterapia primaria. Su conclusión es que el tratamiento en este grupo de edad es factible y que la toxicidad puede ser reducida al administrar regímenes de tratamiento secuencial.

Hormonoterapia neoadyuvante

El tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno e inhibe el crecimiento de las células del cáncer de mama por antagonismo competitivo con los estrógenos; los inhibidores de aromatasa suprimen los niveles de estrógeno mediante la inhibición o inactivación de la aromatasa, enzima responsable de sintetizar estrógenos a partir de sustratos androgénicos. En contraste con el tamoxifeno, estos compuestos carecen de actividad agonista parcial. Suelen evitarse en las mujeres premenopáusicas, ya que la reducción de estrógenos produce un fenómeno de retroalimentación en el hipotálamo y la hipófisis, aumentando la secreción de gonadotropinas que estimulan en el ovario un aumento de andrógenos sustrato de la aromatasa. Se dividen en dos grupos: esteroideos, que incluyen el formestano y el exemestano, y no esteroideos, como anastrozol, letrozol y triazoles.

Tamoxifen

Los estudios sobre tamoxifen se dividen en *aleatorizados* —en los que se compara la cirugía con y

sin tamoxifen como tratamiento primario frente al empleo de tratamiento con este tipo de hormonoterapia— y *no aleatorizados*—que en su mayoría ofrecen sólo tratamiento con tamoxifen, sin manejo quirúrgico o alternativas para el control local de la enfermedad—. No hay estudios aleatorizados de sólo tamoxifen y cirugía en neoadyuvancia.

Gazer *et al.* (54) publicaron en 1994 un estudio con 200 pacientes con cáncer de mama operable con una edad promedio de 70 años, en su mayoría con receptores hormonales (RH) desconocidos. Fueron aleatorizadas en dos brazos tamoxifen 20 mg/día frente a cirugía sin empleo de tamoxifen u otro tipo de tratamiento de primera línea. Con un seguimiento de seis años, reportaron en el brazo de tamoxifen un control local de 13%, en comparación con 25% del grupo de cirugía y un control a distancia de 37% frente a 18% del grupo quirúrgico. Los autores no reportaron si la diferencia entre los grupos era estadísticamente significativa.

En el 2003 la EORTC, en su protocolo 10851, aleatorizó 164 pacientes con cáncer de mama en un 90% operable, con receptores hormonales desconocidos, en dos grupos: el primero recibió tamoxifen 20 mg/día y al segundo se le ofreció mastectomía radical modificada (MRM). Se reportó en el brazo de tamoxifen una progresión local de 68%, y a distancia, 23%; mientras que en el brazo de cirugía sin otras intervenciones la progresión local fue de 24%, y a distancia, 20% ($p < 0,0001$) (55,56). Los estudios no aleatorizados con tamoxifen incluyeron principalmente mujeres mayores de 70 años, 25% con enfermedad estable. Varios estudios evalúan este tipo de intervención y en ellos el tamoxifen solo no tiene un adecuado control local; sin embargo, comparado con la cirugía, tiene mayor control sistémico. No hay diferencia en supervivencia global en ambos grupos.

Letrozol

El estudio más representativo en neoadyuvancia con letrozol es el P024 ensayo clínico fase III (57,58), que incluyó 337 pacientes con cáncer de mama aleatorizadas en dos brazos tamoxifen 20 mg/día

frente a letrozol 2,5 mg/día durante cuatro meses y posterior a la valoración para procedimiento quirúrgico. La edad promedio fue de 68 años, con tumores receptor hormonal positivo en 99% de los casos, tumores T2 en 50%, T4 en 47% y N2 en 10%. La aleatorización fue homogénea. La eficacia del tratamiento en términos respuesta clínica fue 55% para el brazo de letrozol y 36% para el brazo de tamoxifen ($p < 0,001$). La respuesta clínica completa fue de 10% para el grupo de letrozol frente a 4% en el de tamoxifen, y la progresión local de la enfermedad fue de 13% frente a 21% de las pacientes tratadas con tamoxifeno. Respecto a la cirugía conservadora, ésta se alcanzó en 45% del grupo de letrozol frente a 35% del grupo de tamoxifen ($p < 0,022$). Los efectos secundarios de los dos medicamentos fueron bien tolerados.

Un informe preliminar de De la Garza (59) incluyó 72 pacientes aleatorizadas en dos grupos, un brazo manejado con letrozol 2,5 mg/día y otro con quimioterapia, en su mayoría con esquemas basados en antraciclinas. La edad promedio fue 64 años. Con receptores hormonales positivos, eran en su mayoría tumores T2 (75%). El beneficio clínico con letrozol fue de 70%, y con quimioterapia, de 80% ($p = 0,2$); el porcentaje de cirugías conservativas fue de 25% para el grupo de letrozol frente a 32% para el de quimioterapia.

Anastrozol

En los estudios con anastrozol encontramos dos ensayos clínicos aleatorizados: el Immediate Preoperative Arimidex, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen (IMPACT) (60) y el PreOperative Arimidex Compared with Tamoxifen (PRO-ACT) (61). El IMPACT incluyó 330 pacientes aleatorizadas en tres grupos: anastrozol 1 mg/día, tamoxifen 20 mg/día y un anastrozol combinado con tamoxifen en iguales dosis y administración a los otros dos grupos. Se evaluó la respuesta clínica tres meses después de iniciado el tratamiento. Las pacientes tenían en promedio 72 años, con tamaño tumoral promedio de 3,8 cm y RH positivos en 98%. Se encontró una respuesta clínica completa de 3% en el brazo de anastrozol, de 4% en el de tamoxifen y de 3% en el combinado. Las respuestas clínicas parciales fueron de 35%, 32% y 37%,

respectivamente; la enfermedad estable, 47%, 55% y 47%, en el mismo orden, y la progresión local de la enfermedad, 9%, 5% y 5%, respectivamente. No se observó diferencia en el porcentaje de procedimientos conservativos en los tres grupos. Una mayor frecuencia de tromboembolismo fue observada en un 2,8% en el grupo combinado frente a 1,9 % del grupo con tamoxifen y 0% del grupo con anastrozol (60).

El estudio PROACT incluyó 451 pacientes aleatorizadas en dos brazos; uno con tamoxifen con o sin quimioterapia y el otro con anastrozol con o sin quimioterapia. La evaluación se realizó al tercer mes de iniciar el tratamiento. Estos pacientes tenían en promedio 67 años de edad, con RH positivos en 97% y tamaño tumoral de 5,2 cm en promedio. La respuesta observada (hormonoterapia sola) en términos de respuesta objetiva fue de 49% con anastrozol y 39% con tamoxifen ($p=0,8$); el porcentaje de cirugías conservadoras analizando sólo el subgrupo de propuesta para cirugía radical previa a la neoadyuvancia con anastrozol fue de 43%, y con tamoxifen, 30,8% ($p=0,04$).

Teniendo en cuenta los resultados de estos dos estudios, no se observó un mayor beneficio clínico entre los dos medicamentos. Sólo se realizaron más cirugías conservadoras con diferencia significativa en el grupo de anastrozol. No hubo beneficio en la combinación de los medicamentos, pero sí un mayor número de efectos secundarios (60,61).

Exemestano

Los primeros estudios que incluyeron el exemestano como tratamiento neoadyuvante fueron ensayos clínicos fase II, dentro de los cuales está el estudio GENARI (62), que incluyó 27 pacientes con RH positivos, tumores T2-T4 y a quienes se les administró exemestano por 16 semanas. Hubo respuesta global en 10 pacientes, y en 14 se realizó cirugía conservadora de mama.

Semiglazov *et al.* (63) reportaron un estudio fase II que incluyó 121 pacientes con RH positivos aleatorizados en dos grupos: un brazo con exemestano 25 mg/día y otro con anastrozol 1 mg/día frente a un grupo de 118 pacientes que recibieron

quimioterapia con doxorubicina y paclitaxel. Tres meses después del tratamiento hubo una respuesta objetiva de 64% para la quimioterapia y la hormonoterapia. La mediana de tiempo de la respuesta clínica fue de 57 días con inhibidores de la aromatasas y 51 días con la quimioterapia ($p<0,05$). Las tasas de RPC fueron de 3% con hormonoterapia frente a 6% con quimioterapia; las tasas de progresión de la enfermedad no difirieron significativamente ($p<0,05$). Las tasas de cirugía conservativa fueron ligeramente superiores en el grupo de tratamiento con hormonoterapia; 33% frente a 24% ($p=0,058$). El estudio incluyó mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

En conclusión los estudios reportados sugieren que el tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia puede beneficiar a pacientes que tengan contraindicación o no deseen recibir quimioterapia, con edad superior a 65 años y receptores hormonales fuertemente positivos, siempre y cuando se empleen inhibidores de aromatasas. Actualmente se está realizando un estudio que evalúa la efectividad de esta intervención (ACOSOG Z1031) comparando los tres inhibidores de aromatasas con una administración entre 16 y 18 semanas, para valorar cuál de los tres medicamentos es el más eficaz.

Terapias blanco biológicas en neoadyuvancia

Estas terapias están dirigidas a bloquear mecanismos de proliferación y angiogénesis y a modificar procesos de apoptosis mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, como el trastuzumab o el bevacizumab. Otros, como el lapatinib, actúan bloqueando procesos relacionados con la activación de segundos mensajeros en la célula, a manera de inhibidores de tirosina quinasa sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico en sus subunidades *erb1* y *erb2*.

A continuación, los principales estudios que emplean esta terapia.

Estudios neoadjuvancia con trastuzumab

Burstein *et al.* (64) examinaron la seguridad y eficacia de trastuzumab semanal combinado con

paclitaxel cada 21 días por 4 ciclos en 40 pacientes con cáncer de mama en estados localmente avanzados. Dado que el mayor efecto secundario del trastuzumab es la cardiotoxicidad, este estudio reportó una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo grado I en el 10% de las pacientes.

Hurley *et al.* (65) evaluaron en un ensayo fase II el esquema de docetaxel- cisplastino cada 21 días más trastuzumab semanal por 12 semanas, asociado a filgrastim, en 48 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio erb2 positivo por inmunohistoquímica o FISH. Se reportó respuesta clínica completa en 46% de las pacientes y respuesta clínica parcial en 54%. Como efectos adversos, se reportó cardiotoxicidad grado II en 43% y G II-IV en 2%.

Buzdar *et al.* (66) aleatorizaron 42 pacientes a 4 ciclos de paclitaxel, seguidos de 4 ciclos de flurouracilo, epirubicina y ciclofosfamida con y sin trastuzumab semanal por 24 semanas. Se reportó una respuesta clínica completa en 9 pacientes en el esquema sin trastuzumab frente a 21 pacientes en el esquema con trastuzumab; una respuesta clínica parcial de 25% en el brazo de quimioterapia y de 66,7% en el brazo con trastuzumab.

Ninguna de las pacientes desarrolló falla cardíaca congestiva sintomática. La disminución de más de 10% de la FEVI se reportó en 5 pacientes con quimioterapia sola frente a 7 pacientes con trastuzumab. Es importante recalcar que este estudio cerró el brazo de solo quimioterapia por la diferencia en el beneficio clínico de la terapia combinada.

Coudert *et al.* (67) publicaron el estudio GETN(A)-1, que incluyó 70 pacientes con cáncer de mama T2 y T3, N1/N2 (53% de las pacientes) para recibir trastuzumab semanal, docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas más carboplatino por 6 ciclos. Reportaron una respuesta clínica global de 95%, una RPC de 39% y un aumento en el número de cirugías conservativas en 64% de las pacientes. Como efectos adversos, dos pacientes presentaron disminución de más de 50% de la FEVI, y en 3% se reportó neutropenia febril.

Estudios de neoadyuvancia con otras terapias blanco

Greil *et al.* (68) publicaron un estudio piloto fase II que incluyó 18 pacientes con una mediana de edad de 48 años, erb2 negativo, para recibir bevacizumab, capecitabine y docetaxel por 6 ciclos. Se observó una respuesta patológica completa de 22% y una respuesta clínica de 72%. Se llevaron a cirugía conservadora 83%. No se reportaron casos de hipertensión o falla cardíaca congestiva.

Makhoul *et al.* (69) reportaron un estudio con 40 pacientes con tumores T1-T4 con ganglios axilares negativos, con una edad promedio de 46 años, las cuales recibieron docetaxel, ciclofosfamida y bevacizumab cada 3 semanas por 4 ciclos, seguidos por doxorubicina cada 3 semanas por 4 ciclos. Se obtuvo una respuesta clínica completa en 21 pacientes, y parcial, en 16. La cirugía conservadora fue posible en 10 pacientes y la respuesta patológica completa fue de 41% en la mama y de 33% en la axila.

Entre los estudios en desarrollo se destacan el *Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation* (ALTTO), en el cual se evalúa el esquema lapatinib, paclitaxel, trastuzumab seguido de terapia adyuvante con paclitaxel y terapia combinada de lapatinib, trastuzumab y paclitaxel, y el NSABP 41, que incluyó pacientes erb2 (+) aleatorizadas: el primer brazo combina AC por 4 ciclos más paclitaxel y trastuzumab; el segundo, AC más paclitaxel y lapatinib, y el tercero, AC más paclitaxel, trastuzumab y lapatinib (70,71).

Conclusión

El tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama permite, tanto en los tumores localmente avanzados como en estadios tempranos, mejorar las opciones quirúrgicas, llevando a un mayor porcentaje de cirugías conservativas. Los resultados de la evaluación de la respuesta clínica son controversiales, ya que los objetivos planteados al inicio de cada estudio son diferentes en términos de respuestas parciales o completas, lo cual hace que los desenlaces no siempre sean comparables (1-15).

La evaluación de la respuesta patológica tiene muchas definiciones, según los grupos de investigación; sin embargo, al lograr una RPC se mejoran las tasas de supervivencia libre de progresión y global (35,45). No hay evidencia de una mejoría comparativa entre la quimioterapia primaria y el tratamiento complementario adyuvante en términos de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global. En pacientes tratadas con radioterapia sin cirugía después de un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante hay mayor riesgo de recurrencia local (24,25).

El tratamiento con taxanos de forma secuencial a un tratamiento primario con antraciclinas mejora las tasas de respuesta, sobre todo en tumores mal diferenciados. Se aprecia un mayor beneficio en la continuidad de este tipo de intervenciones en pacientes que no han tenido una respuesta inicial. Los tratamientos concomitantes con este tipo de agentes muestran un mayor grado de toxicidad, sin ser superiores al tratamiento secuencial en términos de cirugía conservativa, supervivencia libre de enfermedad y recurrencias. Múltiples estudios que emplean antraciclinas y taxanos en esquemas secuenciales asociados con terapias blanco biológicas y hormonoterapia se encuentran en desarrollo (40-54).

La aproximación con hormonoterapia puede ser una alternativa para pacientes posmenopáusicas, con una media de 68 años y tumores bien diferenciados que expresan fuertemente RH. El tamoxifen solo no tiene adecuado control local; sin embargo, comparado con la cirugía, tiene mayor control sistémico y no rinde beneficios en términos de supervivencia global. Se evidencia un mayor beneficio clínico en el grupo de inhibidores de aromatasa, en especial con letrozol. Actualmente se compara la efectividad entre los tres inhibidores de aromatasa con una administración entre 16 y 18 semanas (56-63).

La implementación de terapias blanco, como trastuzumab, lapatinib o bevacizumab, parece ser prometedora en términos de respuestas clínicas y patológicas, así como en desenlaces de supervivencia global y libre de enfermedad (64-71).

En el Instituto Nacional de Cancerología la mayoría de las pacientes ingresan con cáncer de mama localmente avanzado y habitualmente reciben una primera línea de tratamiento con quimioterapia con base en antraciclinas. El empleo de taxanos se limita, por lo general, a pacientes con pobre respuesta al abordaje inicial, en quienes no es posible realizar un procedimiento quirúrgico radical; además, su administración se realiza de forma secuencial.

Se encuentra en curso la implementación de un protocolo que evaluará en forma prospectiva el empleo de antraciclinas en primera línea en cáncer de mama localmente avanzado para determinar la respuesta clínica y patológica y otros desenlaces.

Bibliografía

1. Kaufmann M, Hortobagyi G, 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(12):1940-9.
2. República de Colombia; Ministerio de la Protección Social; Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2007. Bogotá: Legis; 2008.
3. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92(1):14-23.
4. Bafaloukos D. Neo-adjuvant therapy in breast cancer. *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 2: ii174-81.
5. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.
6. 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):2672-85.
7. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer: Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histology response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(3):223-8.
8. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, et al. Histologische regression des mammarkarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie. *Geburtsh Frauenheilk*. 1994;54:552-8.

9. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: A determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):297-306.
10. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, Linn SC, Giaccone G, Hoekman K, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(4):621-6.
11. Kuerer HM, Newman LA, Smith TM, 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):460-9.
12. Pierga JY, Mouret E, Dieras V, Laurence V, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Prognostic value of persistent node involvement after neo adjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2000;83(11):1480-7.
13. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320-7.
14. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207-14.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
16. 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):1539-45.
17. Gardin G, Rosso R, Campora E, Repetto L, Naso C, Canavese G, et al. Locally advanced non-metastatic breast cancer: Analysis of prognostic factors in 125 patients homogeneously treated with a combined modality approach. *Eur J Cancer*. 1995;31A(9):1428-33.
18. Smith IE, Walsh G, Jones A, Prendiville J, Johnston S, Gusterson B, et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):424-9.
19. Chollet P, Charier S, Brain E, Curé 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):862-6.
20. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc M, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990;66(1):119-29.
21. Amat S, Bounoux P, Penault-Llorca F, Fetissof F, Curé H, Kwiatkowski F, et al. Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate. *Br J Cancer*. 2003;88(9):1339-45.
22. Belembaogo E, Feillel V, Chollet P, Curé H, Verrelle P, Kwiatkowski F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers. *Eur J Cancer*. 1992;28A(4-5):896-900.
23. Schwartz GF, Cantor RI, Biermann WA. Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. *Arch Surg*. 1987;122(12):1430-4.
24. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(2):CD005002.
25. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
26. 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):591-5.
27. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol*. 1991;2(5):347-54.
28. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol*. 1999;10(1):47-52.
29. 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):645-52.
30. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, Beuzeboc 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):1969-75.
31. Scholl SM, Asselain B, Palangie T, Dorval T, Jouve M, Garcia-Giralt E, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer*. 1991;27(12):1668-71.

32. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien 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(3):547-52.
33. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96-102.
34. Avril A, Faucher A, Bussi eres E, St ockle E, Durand M, Mauriac L, et al. Results of 10 years of a randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in breast cancers larger than 3 cm. *Chirurgie.* 1998;123(3):247-56.
35. Cleator SJ, Makris A, Ashley SE, Lal R, Powles TJ. Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival. *Ann Oncol.* 2005;16(2):267-72.
36. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 1998;9(11):1179-84.
37. Gazet JC, Ford HT, Gray R, McConkey C, Sutcliffe R, Quilliam J, et al. Estrogen-receptor-directed neoadjuvant therapy for breast cancer: results of a randomised trial using formestane and methotrexate, mitozantrone and mitomycin C (MMM) chemotherapy. *Ann Oncol.* 2001;12(5):685-91.
38. Danforth DN Jr, Cowan K, Altemus R, Merino M, Chow C, Berman A, et al. Preoperative FLAC/granulocyte-colony-stimulating factor chemotherapy for stage II breast cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(6):635-44.
39. Deo SV, Bhutani M, Shukla NK, Raina V, Rath GK, Purkayasth J. Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b N0-2 M0). *J Surg Oncol.* 2003;84(4):192-7.
40. Forouhi P, Dixon JM, Leonard RC, Chetty U. Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer. *Br J Surg.* 1995;82(1):79-82.
41. Enomoto K, Ikeda T, Matsui A, Kitajima M, Koh J, Masamura S, et al. Neoadjuvant therapy in stage II with T  =4CM and stage III breast cancer. 6th International Conference Adjuvant therapy for Primary Breast Cancer St Gallen. 1998:P73.
42. Bulotiene G, Veseliunas J, Ostapenko V. Quality of life of Lithuanian women with early stage breast cancer. *BMC Public Health.* 2007;26;7:124.
43. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(11):3412-7.
44. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide (AC) 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. San Antonio Breast Cancer Symposium 2004, San Antonio, Texas, December 8-11, 2004.
45. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, 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):2019-27.
46. 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(13):2988-95.
47. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Sch  tte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2676-85.
48. Untch M, Konecny G, Ditsch N et al. Dose-dense sequential epirubicin paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:133a.
49. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum R. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist.* 2006;11(6):574-89.
50. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5983-92.
51. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for

- patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):976-83.
52. Trudeau M, Sinclair S, Clemons M, Shelley W; Breast Cancer Disease Site Group. The role of taxanes in neoadjuvant chemotherapy for women with non-metastatic breast cancer Practice Guideline Report #1-20. Ontario: Cancer Care Ontario; 2004.
 53. Loibl S, von Minckwitz G, Harbeck N, Janni W, Elling D, Kaufmann M, et al. Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials. *Breast Cancer Res.* 2008;10(5):R77.
 54. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Sutcliffe R, Quilliam J, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1994;20(3):207-14.
 55. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, van Geel A, Rutgers E, Berner J, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851. Comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer.* 2003;39(3):309-16.
 56. Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M, et al. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg.* 2004;91(6):699-704.
 57. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105 Suppl 1:33-43. Epub 2007 Oct 3. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Nov;112(2):371.
 58. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527-32.
 59. De la Garza JG, Bargallo E, Solorio C, Ramírez T, Salazar F, Sánchez J. Multicentric study with neoadjuvant endocrine therapy for breast conserving surgery. Experience in Mexico; 2008 Dic 13; San Antonio: San Antonio Breast Cancer.
 60. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22):5108-16.
 61. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial. *Cancer.* 2006;106(10):2095-103.
 62. Krainick U, Astner A, Jonat W, Wallwiener D. Phase II study to define safety and efficacy of exemestane as preoperative therapy for post menopausal patient with primary breast cancer-final results of the German Neoadjuvant Aromasin Initiative (GENARI). *Breast Cancer Res Treat.* 2003;82 suppl 1:S55.
 63. Semiglazov VV, Semiglazov VF, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54.
 64. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 over expressing stage II or III breast cancer: pilot study. *Clin Oncol.* 2003;21(1):46-53.
 65. Hurley J, Dolini P, Reis I, Silva O, Gómez-Fernández C, Vélez P, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1831-8.
 66. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2- positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676-85.
 67. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel and carboplatin for human epidermal growth factor receptor 2- over expressing stage II or III breast cancer: results of the GENT (A)-I trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2678-84.
 68. Greil R, Moik M, Reitsamen R, Ressler S, Stoll M, Namberger K, et al. Neoadjuvant, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu negative invasive breast- cancer: Efficacy and safety in phase II pilot study. *EJSO.* 2009;35(10):1048-54.
 69. Makhoul I, Vicki KS, Korourian S, Henry-Tillman RS. Bevacizumab combined with chemotherapy significantly improves pathologic complete response in patients with operable or locally advanced breast cancer. *SABCS.* 2008.

70. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER2/neu overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(6):539-57.
71. Miller WR, Bartlett J, Brodie A, Brueggemeier RW, di Salle E, Lønning PE, et al. Aromatase Inhibitors: Are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? *The Oncologist.* 2008;13:829-37.