

## CONTROVERSIAS EN CIRUGÍA

# Quimioterapia adyuvante en axila comprometida. ¿Es necesario planificar esquemas distintos según cantidad de nódulos metastásicos?

Drs. HÉCTOR GALINDO ARANIBAR, AUGUSTO LEÓN RAMÍREZ, MANUEL ALVAREZ

Oncología Médica Centro de Cáncer. Departamento de Hematología - Oncología, Departamento Cirugía Oncológica, Cabeza-Cuello y Maxilofacial. Pontificia Universidad Católica de Chile

### INTRODUCCIÓN

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, el año 2003 se estima 1.334.100 nuevos casos de Cáncer invasor y 556.500 personas van a morir por esta enfermedad. Latinoamérica no está lejana de esta realidad.

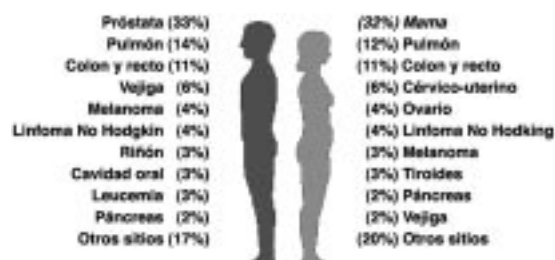
En Europa y Estados Unidos de Norteamérica el Cáncer de Mama lidera la lista de nuevos cánceres estimados para el 2003 con un 32%, se estima que se van a diagnosticar 212.600 nuevos casos este año, ocupando el segundo lugar de muertes por cáncer en mujeres, con un 15% de todas las muertes por cáncer (Figuras 1 y 2).<sup>1</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 mayores de 1 cm.

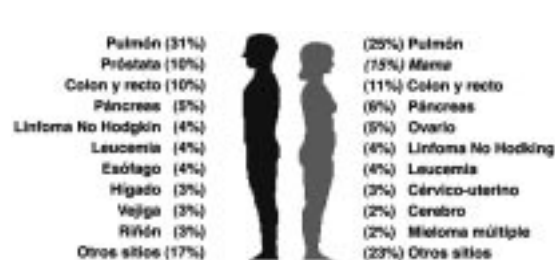
Para entender el potencial beneficio de la terapia sistémica adyuvante, se debe considerar primero la historia natural de la enfermedad. El factor pronóstico más importante en Cáncer de Mama es el status de los ganglios linfáticos axilares.<sup>2</sup> El segundo factor más importante es el tamaño tumoral<sup>3,4</sup> (Tabla 1).

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) (Tablas 2 y 3).



Jemal A, Murray T et al: Cancer Statistics, 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53: 5-26.

Figura 1.



Jemal A, Murray T et al: Cancer Statistics, 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53: 5-26.

Figura 2.

**Tabla 1**  
**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD ESTIMADA A 10 AÑOS CON TERAPIA LOCOREGIONAL**  
**(SIN TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE)**

Tamaño tumoral n ganglios (+)	< 1 cm	1-2 cm	2-3 cm	3-4 cm	4-5 cm	> 5 cm
0	90	81	75	69	63	56
1-3	60	56	50	47	42	37
4-6	46	42	38	35	31	27
6-9	36	32	29	26	21	18
10 ó > 10	22	19	17	16	14	13

Una gran cantidad de datos se han liberado en los últimos años, estos 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 son presentados, analizados y discutidos en diferentes conferencias de Consensos reconocidas internacionalmente como la Conferencia del Early Breast Cancer Trialist Group (EBCTG) en 1998 y 2000,<sup>2,5</sup> la Conferencia de Consenso del National Institutes of Health (NIH) el 2000,<sup>8</sup> y el Consenso Internacional (seventh and eighth) de St. Gallen el año 2001 y 2003.<sup>9,10</sup>

#### Factores pronósticos y de predicción de respuesta

Un importante cambio en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama se ha logrado definiendo el grupo de pacientes que no deben recibir Quimioterapia sistémica Adyuvante<sup>9,10</sup> (Tabla 4), por su mínimo riesgo de recurrencia (10% de recurrencia a 10 años).

Para el grupo de pacientes con ganglios negativos los factores que se deben considerar para definir el pronóstico y la terapia son: el tamaño tumoral patológico, el grado histológico y nuclear y

la edad (Tabla 4). El contenido de receptores de estrógeno y progesterona en el tumor primario es un poderoso marcador que predice la respuesta a la terapia endocrina cuando están presentes<sup>5</sup> y a drogas citotóxicas cuando están ausentes.<sup>11,12,13,14,15,16,17</sup> Esto no significa que las pacientes con tumores que expresan receptores hormonales no se benefician de quimioterapia.

#### Recomendación actual de terapia sistémica adyuvante para pacientes con enfermedad de alto riesgo

El factor más relevante para la estimación del riesgo de recurrencia es el status de los ganglios axilares y el número de ganglios comprometidos (Tabla 1). Este grupo de pacientes son los de alto riesgo de recurrencia (Tabla 5).

El panel de expertos reunidos en St. Gallen este año (2003) reconoció que la decisión de iniciar quimioterapia se mantiene según los principios discutidos y publicados en la Conferencia de St. Gallen 2001. Los regímenes de quimioterapia pueden ser agrupados dentro de dos niveles, aquellos de eficacia estándar y un pequeño grupo de regímenes y esquemas cuya eficacia ha demostrado ser superior al nivel general aunque el precio que se paga es toxicidad adicional y mayor costo económico.

El uso de regímenes basados en Antraci-

**Tabla 2**  
**REDUCCIÓN PROPORCIONAL ESTIMADA DE**  
**RECURRENCIA ASOCIADA CON TERAPIA**  
**SISTÉMICA ADYUVANTE<sup>2,5,6</sup>**

	Tamoxifeno (%)	AC x 4 (%)	AC x 4 y Tam
< 50 años			
ER (+)	50	30	65
ER (-)	-	40	-
> 50 años			
ER (+)	50	20	60
ER (-)	-	30	-

**Tabla 3**  
**REDUCCIÓN PROPORCIONAL ESTIMADA DE**  
**MUERTE ASOCIADA CON TERAPIA SISTÉMICA**  
**ADYUVANTE<sup>2,5,6</sup>**

	Tamoxifeno (%)	AC x 4 (%)	AC x 4 y Tam
< 50 años			
ER (+)	25	25	45
ER (-)	-	35	-
> 50 años			
ER (+)	25	10	35
ER (-)	-	20	-

**Tabla 4**  
**DEFINICIÓN DE CATEGORÍAS DE RIESGO PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON GANGLIOS NEGATIVOS**

<i>Categoría de riesgo</i>	<i>Respondedor endocrino</i>	<i>No respondedor endocrino</i>
Mínimo/bajo riesgo	RE y/o RP expresados, y todas las sgtes. Características: pT < o = 2 cm, y Grado 1, y edad > o = 35 años	No aplicable
Promedio/alto riesgo	RE y/o RP expresados, y al menos una de las sgtes. Características: pT > 2 cm, o Grado 2-3, o edad < 35 años	RE y RP ausentes

**Tabla 5**  
**TERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA OPERABLE**

<i>Grupo de riesgo</i>	<i>Tratamiento de acuerdo a la respuesta a la terapia endocrina</i>			
	<i>Enfermedad endocrino-respondedora</i>		<i>Enfermedad No endocrino-respondedora</i>	
	<i>Premenopáusica</i>	<i>Postmenopáusica</i>	<i>Premenopáusica</i>	<i>Postmenopáusica</i>
Enfermedad ganglios-positivos	Quimioterapia seguida de Tamoxifeno (considerar ablación ovárica) o Ablación ovárica + Tamoxifeno (considerar quimioterapia)	Quimioterapia seguida de Tamoxifeno o Tamoxifeno	Quimioterapia	Quimioterapia

clinas ha llevado a mejorar los resultados de tratamiento comparado con regímenes de tipo CMF (Ciclofosfamida-Metotrexato-5-Fluorouracilo).<sup>2</sup> En el Meta-análisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, once estudios randomizados que comparan regímenes a base de Antraciclina con CMF demuestra un pequeño, pero significativo beneficio en la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) a favor de los regímenes con Antraciclina (Tabla 6).<sup>2</sup> El análisis incluye 6.950 pacientes y el seguimiento a 10 años demuestra que el beneficio de las antraciclina persiste.<sup>18</sup>

Los datos además muestran que los regímenes basados en antraciclina probablemente benefician más a las pacientes con alto riesgo de recurrencia. Además aquellos pacientes con tumores HER-2 positivo parecen beneficiarse más de éstos que de los regímenes sin Antraciclina.<sup>19,20</sup>

Dentro los regímenes con Antraciclina las dos drogas que han demostrado su efectividad son la

Doxorrubicina y la Epirubicina. La dosis óptima para la Doxorrubicina parece ser 50 mg/m<sup>2</sup> en los regímenes con FAC (5-Fluorouracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida) por seis ciclos cada 3 semanas y 60 mg/m<sup>2</sup> cuando es dada en el régimen AC (Adriamicina-Ciclofosfamida) cada tres semanas por cuatro ciclos y para la Epirubicina es de 100 mg/m<sup>2</sup> en el régimen CEF cada tres semanas por seis ciclos (Tabla 7).<sup>39</sup>

En suma está claro que para pacientes de bajo riesgo, como los que tienen un riesgo estimado de recurrencia de 10% a 20% a 10 años, seis ciclos de CMF o cuatro ciclos de AC cada tres semanas son elecciones razonables y de similar eficacia.<sup>9,10,18</sup> Para los pacientes de alto riesgo FAC y FEC cada tres semanas por seis ciclos es una elección prudente y razonable. Sin embargo al igual que algunos tipos y esquemas de CMF 28 es probable que todos los regímenes que contienen antraciclina no produzcan el mismo beneficio.<sup>10</sup>

**Tabla 6**  
**ANTRACICLINAS VS CMF<sup>2</sup>**

	<i>Disminución proporcional en el Odds anual favoreciendo las Antraciclina</i>	<i>Disminución absoluta a 5 años favoreciendo Antraciclina</i>
Recurrencia	12% (SD 4%)	3,2% (SD 1,5%)
Muerte	11% (SD 5%)	2,7% (SD 1,4%)

**Tabla 7**  
**QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ANTRACICLINAS**

Estudio	Pacientes	Seguimiento	Régimen	Beneficio en Sobrevida			
				SLR	p	SG	P
EBCTCG 1998 <sup>2</sup>	Todos	5 años	CMF	54%	<0,01	69%	<0,01
			Antraciclina	57%		72%	
Ganglios (-) INT 0102 <sup>21</sup>	Gg (-), alto riesgo	5 años	CMF x 6	82%	0,03	90%	0,03
			CAF x 6	85%		92%	
			CMF+T x 6	85%		91%	
			CAF+T x 6	87%		93%	
NSABP B23 <sup>22</sup>	Gg (-), RE (-)	5 años	CMF+T x 6	87%	NS	89%	NS
			AC+T x 6	87%		90%	
Intensidad de dosis FASG <sup>23</sup>	Gg (+), RE (-)	5 años	FEC 50 x 6	55%	0,03	65%	0,007
			FEC100x 6	66%		77%	
CALGB 8541 <sup>24</sup>	Gg(+)	9 años	CAF 30 x 4	56%	<0,0001	72%	<0,004
			CAF 40 x 6	61%		77%	
			CAF 60 x 4	66%		79%	
CALGB 9344 25	Gg (+)	AC 60 x 4	NS	NS	NS	NS	
		AC 75 x 4					
AC 90 x 4							
Milan <sup>26</sup>	>3Gg(+)	10 años	CMFx2>A75x1,x4	28%	0,002	44%	0,002
			A75x4>CMFx8	42%		54%	
CALGB 9741 27	Gg (+)	3 años	AC>T o ATC c/3s	81%	0,007	90%	0,014
			AC>T o ATC c/2s	85%		92%	

### Rol de los taxanos en adyuvancia en cáncer mama

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, estos estudios han entusiasmado y provisto un soporte lógico y razonable para desarrollar estudios de quimioterapia adyuvante con taxanos (Paclitaxel y Docetaxel).<sup>29,30,31,32,33,34,35,36</sup>

Tres importantes estudios al respecto, actualmente están siendo analizados, criticados y comparados.

El estudio del CALGB 9344 25 que después del tratamiento quirúrgico randomizó 3.121 mujeres con Cáncer de Mama operable y con ganglios comprometidos de la siguiente manera (Figura 3).

Características de los pacientes randomizados a Paclitaxel (Tabla 8).

### RESULTADOS

No hubo diferencias significativas en la SG y SLE entre los brazos con las diferentes dosis de Doxorubicina. La adición de Paclitaxel llevó a una

reducción del riesgo de recurrencia de un 17% (p=0.0023) y de muerte de un 18% (p=0.0064) a favor del grupo que recibió Paclitaxel, 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. En un análisis de subgrupos, no planificado en este estudio, se encontró beneficio a favor del Paclitaxel en el grupo de pacientes con receptores negativos y entre aquellos que no recibieron Tamoxifeno,

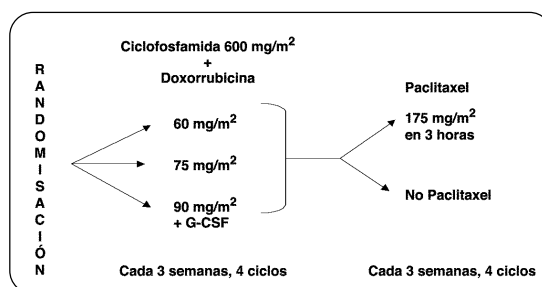


Figura 3. Protocolo: Diseño factorial 3 x 2. Al término de la quimioterapia, se inició radioterapia si la paciente fue tratada con lumpectomía o a discreción del médico tratante si la paciente se trató con mastectomía, Tamoxifeno 20 mg/d x 5 años se administró si el tumor tenía receptores hormonales positivos.

**Tabla 8**  
**BRAZOS DE TRATAMIENTO**

Característica de los pacientes n de pacientes	Todos los pacientes	AC solo	AC + Paclitaxel
Randomizados	3.170	1.580	1.590
Disponibles para análisis	3.121	1.551	1.570
Seguimiento medio (meses)	69	69	69
Edad, %			
< 40	20	21	20
40 - 49	40	39	41
50 - 59	27	28	26
60 y +	13	12	13
Premenopáusicas, %	62	62	61
pT, %			
≤ 2 cm	35	35	35
> 5 cm	13	12	13
Ganglios (+), %			
1 - 3	46	47	46
4 - 9	42	42	42
10 o +	12	12	12
RE o RP (+), % &	66	66	67
RE (+)	59	58	60
Tratamiento primario: Mastectomía, %	70	70	69

&: RE+/RP+:49%; RE+/RP-:10%; RE-/RP+: 7%; RE-/RP-: 33%.

estas observaciones deben ser interpretados cuidadosamente.

El NSABP B-28 que reveló sus resultados preliminares en noviembre del año 2000 en la Conferencia de Consenso del NIH, donde evalúa el valor del Paclitaxel siguiendo al esquema Doxorubicina/Ciclofosfamida (AC x 4 > T x 4 vs AC x 4), 3.060 pacientes randomizados, todas las pacientes > de 50 años y aquellas < de 50 años con RE o RP (+) recibieron Tamoxifeno por 5 años iniciando concurrente con la quimioterapia AC,<sup>38</sup> no ha demostrado ventajas en la SG y SLE a favor del brazo que utilizó Taxanos,<sup>18</sup> estos datos todavía no han sido publicados.

El Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 001<sup>37</sup> lanza 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 randomizados. Las pacientes con RE y/o RP (+) recibieron Tamoxifeno por 5 años posterior a la quimioterapia (Tabla 9).

Este estudio demostró una reducción relativa en el riesgo de recaída en un 32% para la población general con ganglios positivos (8% de reducción absoluta). El beneficio fue más notorio en paciente

con 1 a 3 ganglios positivos (50% reducción relativa en el riesgo de recaída y 11% de reducción absoluta). Es importante destacar que los pacientes randomizados al brazo que recibió TAC, recibieron antibióticos profilácticos del día 5 al 15, y a pesar de esto, desarrollaron Neutropenia Febril un 24% versus un 2% del grupo que recibió FAC.

La comparación de estos tres estudios es imposible debido a las múltiples diferencias en el diseño y las características de los pacientes. Las diferencias más importantes son:<sup>18</sup>

1. Dosis totales de Antraciclinas diferentes (240 mg/m<sup>2</sup> en el NSABP B-28 vs 300 mg/m<sup>2</sup> en el CALGB 9344 y el BCIRG 001).

**Tabla 9**

	TAC (%)	FAC (%)	RR	P
<b>SLE</b>	82	74	0,68	0,001
1-3 gg	90	79	0,5	0,0002
> 4 gg	69	67	0,86	0,33
<b>SG</b>			0,76	0,11
1-3 gg	96	89	0,46	0,006
> 4 gg	86	84	1,08	0,75
<b>SLE</b>				
RE (-)	69	58	0,62	0,005
RE (+)	85	69	0,68	0,02

2. Taxanos diferentes (Paclitaxel en el NSABP B-28 y CALGB 9344 vs Docetaxel en el BCIRG 001).

3. Uso secuencial (NSABP B-28 y CALGB 9344) vs uso combinado (BCIRG 001).

4. N° de ciclos: 8 ciclos (NSABP B-28 y CALGB 9344) vs 6 ciclos (BCIRG 001).

5. Características de los pacientes (Tabla 10).

6. Uso de Tamoxifeno concomitante (NSABP B-28) vs secuencial (CALGB 9344 y BCIRG 001).

7. Uso de Tamoxifeno en algunas mujeres con receptores hormonales negativos.

Hay algunas publicaciones que comparan lado a lado el régimen TAC (BCIRG 001)<sup>37</sup> con el régimen FEC 100 (FASG 05)<sup>39</sup> en pacientes con más de 3 ganglios positivos a 33 meses de seguimiento, mostrando que la SLE es de 69% con TAC vs 77,3% con FEC 100 y la SG es de 86% con TAC vs 88% con FEC 100, sugiriendo así similares resultados con los dos esquemas en pacientes de alto riesgo.<sup>40</sup>

#### Quimioterapia adyuvante y densidad de dosis

Resultados interesantes han sido publicados por el Intergroup Trial C9741/CALGB 9741, los que evalúan el valor de la quimioterapia adyuvante en mujeres con Cáncer de Mama con axila comprometida comparando aumento en la densidad de dosis de regímenes secuenciales y regímenes convencionales: 2.005 pacientes, 36 meses de seguimiento.<sup>41</sup> (Tabla 11).

**Resultados:** SLE estimada a 4 años 82% vs 75% y SG estimada a 3 años 92% vs 90% a favor de los regímenes con dosis-densa. Neutropenia severa fue menos frecuente en los pacientes que recibieron regímenes con dosis-densa con apoyo

de GCSF. El estudio mostró además que los regímenes secuenciales no fueron inferiores a los regímenes que inician con el estándar AC.

Este estudio evaluó dos nuevos conceptos (densidad de dosis y terapia secuencial) basados en datos experimentales y razonamiento matemático.<sup>42</sup> Estudios que comparen la terapia secuencial con quimioterapia estándar (FAC o FEC) y con regímenes nuevos (TAC) con similares dosis y similar duración de terapia son necesarios.

#### Trastuzumab y quimioterapia adyuvante

La actividad demostrada con el uso de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastático, en las que el tumor sobreexpresa HER-2/neu<sup>43</sup> ha permitido desarrollar una nueva generación de estudios en adyuvancia para este subgrupo específico de mujeres (Tabla 12).

Los resultados de estos estudios emergerán los próximos años probablemente guiarán la terapia en este subgrupo de pacientes de alto riesgo.

#### CONCLUSIÓN

Con los datos actuales, basados en los Consensos Internacionales y tomando en cuenta la realidad Nacional y Latinoamericana, la recomendación más razonable de Quimioterapia Adyuvante en pacientes con Cáncer de Mama con axila comprometida parece ser el régimen FAC (5-Fluorouracilo-Doxorrubicina-Ciclofosfamida) o FEC (5-Fluorouracilo-Epirubicina-Ciclofosfamida) cada 3 semanas por 6 ciclos, otros regímenes como TAC (Docetaxel-Doxorrubicina-Ciclofosfamida) o AC > T (Doxorrubicina-Ciclofosfamida > Paclitaxel) pueden ser

**Tabla 10**  
**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

	CALGB 9344 (n = 3.170)	NSABP B-28 (n =3.060)	BCIRG 001 (n = 1.491)
Edad < 50 años (%)	60	51	54
1-3 gg (+) (%)	46	70	62
4 + gg (+) (%)	54	30	38
T > 2 cm (%)	63	41	60
RH + (%)	65	66	69
Tamoxifeno (%)	60	84	69

**Tabla 11**

Brazo 1	Cada 3 sem.	Ax4 > Tx4 > Cx4	Secuencial convencional
Brazo 2	Cada 2 sem.	Ax4 > Tx4 > Cx4	Secuencial dosis-densa + GCSF
Brazo 3	Cada 3 sem.	Acx4 > Tx4	Combinación convencional
Brazo 4	Cada 2 sem.	Acx4 > Tx4	Combinación dosis-densa + GCSF

**Tabla 12**  
**ESTUDIOS EN PROCESO**

---

*Intergroup*

- HER2 (+): AC x 4 > Paclitaxel x 12 sem.
- HER2 (+): AC x 4 > Paclitaxel x 12 sem > Trastuz. X 1 año.
- HER2 (+): AC x 4 > Paclitaxel x 12 sem + Trastuz. X 1 año.

*NSABP B-31*

- HER2 (+): AC x 4 > Paclitaxel x 4.
- HER2 (+): AC x 4 > Paclitaxel x 4 + Trastuz. X 1 año.

*Breast Intergroup HERA*

- HER2 (+): FAC o FEC > Observación.
- HER2 (+): FAC o FEC > Trastuz. X 1 año.
- HER2 (+): FAC o FEC > Trastuz. X 2 años.

*BCIRG 006*

- HER2 (+): AC x 4 > Docetaxel x 4.
- HER2 (+): AC x 4 > Docetaxel x 4 + Trastuz. X 1 año.
- HER2 (+): Docetaxel + Platino x 6 + Trastuz. X 1 año.

---

considerados en pacientes de muy alto riesgo sabiendo que estos esquemas tienen una mayor complejidad, mayor toxicidad y alto costo económico.

**REFERENCIAS**

1. Jemal A, Murria T *et al*: Cancer Statistic, 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53: 5-26.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930-42.
3. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, *et al*. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol 1989; 7: 1239-51.
4. Rosner D, Lane WW. Should all patients with node-negative breast cancer receive adjuvant therapy? Identifying additional subsets of low-risk patients who are highly curable by surgery alone. Cancer 1991; 68: 1482-94.
5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451-67.
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic Treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involved 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Lancet 1992; 339: 1-15.
7. Loprinzi CH L, Thome SD. Understanding the Utility of Adjuvant Systemic Therapy for Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001; 4: 972-79.
8. Eifel P, Axelson JA, Costa J, *et al*. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 979-89.
9. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, *et al*. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer-Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 3817-27.
10. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, *et al*. Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. J Clin Oncol; 200317:1-9.
11. Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD: Overhauling the breast cancer overview: Are subsets subversive? Lancet Oncol. 2002;3:525-526.
12. Cole BF, Gelber RD, Gelber S, *et al*. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised clinical trials with quality adjusted survival analysis. Lancet 2001; 358: 277-86.
13. Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, *et al*. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 353-61.
14. Colleoni M, Gelber S, Coates AS, *et al*. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 4141-49.
15. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, *et al*. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. J Clin Oncol 2000; 18: 584-90.
16. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, *et al*. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. Ann Oncol 2000; 11: 1057-59.
17. Lippman ME, Allegra JC. Quantitative estrogen receptor analyses: The response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and the disease-free interval. Cancer 1980; 46: 2859-2868, (12 suppl).
18. Burdette-Radoux S, Muss HB. The Role of Antracyclines in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. ASCO, Educational Book, 39 Annual Meeting, Chicago, IL, May 31 - June 3, 2003.
19. Thor AD, Berry DA, Budman DR, *et al*. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in Lymph node-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1346-60.
20. Paik S, Bryant J, Park C, *et al*. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1361-70.
21. Hutchins L, Green S, Ravdin P, *et al*. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history

- follow-up study in low-risk node-negative patients: First results of intergroup trial INT 0102 (Meeting abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 7: 1a (abstr).
22. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, *et al.* Tamoxifen and Chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19: 931-42.
  23. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose 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* 2001; 19: 602-11.
  24. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, *et al.* Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1205-11.
  25. Henderson IC, Berry D, Demetri G, *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: 976-83.
  26. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten-year results. *JAMA* 1995; 273: 542-47.
  27. Citron B, Berty D, Cirrincione C, *et al.* Superiority of dose-dense (DD) over conventional scheduling (CS) and equivalence of sequential (SC) vs combination adjuvant chemotherapy (CC) for node-positive breast cancer (CALGB 9741 INT C9741). *Breast Cancer Res Treat (Suppl 1)* 2002; 76: S32, (abstr).
  28. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, *et al.* Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: Are all CMFs alike? *Ann Oncol* 1998; 9: 489-93.
  29. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, *et al.* A phase III trial comparing doxorubicin and docetaxel (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first-line chemotherapy for MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 125a, (abstr 485).
  30. MackeyJR, Paterson A, Dirix LY, *et al.* Final results of the phase III randomised trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide to FAC as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 35a, (abstr 137).
  31. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, *et al.* Six cycles of epirubicin/docetaxel (ET) vs 6 cycles of 5-FU epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as first-line metastatic breast cancer (MBC) treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 42a, (abstr 163).
  32. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P *et al.* Doxorubicin and paclitaxel vs. Doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for research and treatment of cancer 10961 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3114-21.
  33. Carmichael J: UKCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) vs. Epirubicin and Taxol (ET) in the first-line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001; 20: 22a, (abstr 84).
  34. Luck HJ, Thomssen C, Untch M, *et al.* Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC): Epirubicin/paclitaxel (ET) vs. Epirubicin/cyclophosphamide (EC)-A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19: 73a, (abstr 280).
  35. Jassen J, Pienkowski T, Pluzanska A, *et al.* Doxorubicin and paclitaxel vs. Fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of randomised phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707-15.
  36. Konecny G, Thomssen C, Pegram M, *et al.* Her-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 23a, (abstr 88).
  37. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, *et al.* Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 36a, (abstr 141).
  38. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C, *et al.* Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; (abstr12).
  39. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, *et al.* French Adjuvant Study Group 05 trial (FEC 50 vs FEC 100): 10-year update of benefit/risk ratio after adjuvant chemotherapy (CT) in node-positive (N+), early breast cancer (EBC) patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003; (abstr 93).
  40. Fumoleau P, Bonnetterre J, Luporsi E. Adjuvant Chemotherapy for Node- Positive Breast Cancer Patients: Which is the Reference Today?. Letter to the Editor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1190-92.
  41. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, *et al.* Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-39.
  42. Norton L. Theoretical concepts and the emerging role of taxanes in adjuvant therapy. *Oncologist*. 2001; 3: 30-35, (suppl).
  43. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783-92.