

Terapia adyuvante del cáncer de mama temprano

Dr. Jorge Gutiérrez C.
Instituto Oncológico,
Clínica Las Condes.

Resumen

Resumen

Se presenta en forma sintética y comprehensiva, a partir de las distintas herramientas terapéuticas disponibles para adyuvancia en cáncer mamario (hormonoterapia, quimioterapia y terapias moleculares), una revisión de la información actual que muestra la magnitud e importancia de los progresos desarrollados en esta área.

La introducción de las terapias adyuvantes sistémicas, es decir inmediatamente luego de la cirugía, ha permitido aumentar los porcentajes de curación en el cáncer de mama. Su impacto ha logrado disminuir la mortalidad por esta enfermedad en USA y Europa (1).

Hay tres tipos de terapia adyuvantes sistémicas en uso:

1. Hormonoterapia.
2. Quimioterapia.
3. Herceptina.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE.

El impacto de la hormonoterapia adyuvante fue precisado en último meta análisis del grupo de Oxford. El estudio no incluye los trabajos con inhibidores de aromatasa y en cambio evalúa en forma intensiva el uso de tamoxifeno con el seguimiento de 66.000 enfermas incluidas en estudios prospectivos y con división aleatoria. De acuerdo a estos datos, con el uso del medicamento se obtiene una

ganancia de 9.2% en la supervivencia a 15 años.

Hay algunos datos adicionales, aportados por este estudio que es conveniente destacar:

1. El beneficio es similar para todas las edades, pre y pos menopáusicas.
 2. Los resultados son superiores al administrar la droga por cinco años, en comparación con el uso por sólo dos años.
 3. Lo mismo sucede con el estado axilar. El beneficio es igual con axila positiva o negativa.
 4. Las ventajas se aplican sólo en las pacientes que tienen receptores hormonales positivos. En las pacientes con receptores negativos, no hay beneficio a los dos años y a los cinco años hay un deterioro de los resultados de supervivencia con el tamoxifeno. En un estudio publicado recientemente por el International Breast Cancer Study Group (IBCSG), en pacientes pre menopáusicas, se señala que en el sub grupo de enfermas con receptores hormonales totalmente ausentes, el uso de tamoxifeno es deletéreo (2).
 5. El efecto del tamoxifeno se prolonga más allá de la suspensión de la droga.
 6. No hay diferencias en los resultados en las enfermas que tienen receptores de estrógeno positivos y receptores de progesterona negativos con respecto a aquellas que expresan ambos receptores hormonales.
- La toxicidad es extremadamente baja.

Las enfermas con tamoxifeno tienen una leve mayor incidencia de muerte por accidentes vasculares, trombo embolismos pulmonares, causas cardíacas y cáncer de endometrio. Sólo la mortalidad por accidentes vasculares y causas cardíacas, se acercan a una diferencia que está en los bordes de la significación, 0.07 y 0.06 respectivamente.

Para las pacientes pre menopáusicas, se evaluó el impacto de la supresión de la función ovárica versus observación. El grupo estudiado es más pequeño e incluye sólo 8.000 pacientes. La ganancia en supervivencia a los 15 años es 3.2%, valor que es inferior al reportado en publicaciones previas del mismo grupo.

Hay dos puntos que son motivo de estudio y controversias en las hormonoterapias adyuvantes del cáncer de mama, la utilidad de la supresión ovárica agregada a la quimioterapia, en las pacientes pre menopáusicas y el uso de los inhibidores de aromatasa, en las pos menopáusicas. En la reunión de ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2003 se presentaron dos trabajos que evaluaron la utilidad de la supresión ovárica luego del uso de quimioterapia, ambos trabajos fueron publicados posteriormente en el año 2005.

Arriagada y colaboradores dividieron 925 enfermas a recibir quimioterapia sola o quimioterapia más supresión ovárica médica (triptorelin) o con radioterapia. El 77% de las enfermas fue sometido a quimioterapia que incluía antraciclinas. Luego de un seguimiento de 9,5 años no se detectó diferencias en mortalidad, recaídas, metástasis a distancia, recaídas loco regionales o aparición de cáncer contra lateral (3).

El otro trabajo, del intergrupo norteamericano, INT 0101, incluyó 1504 enfermas que fueron divididas en tres ramas: quimioterapia: CAF, la misma quimioterapia más supresión ovárica con zoladex (CAFZ) y la combinación de CAF más tamoxifeno y más supresión

ovárica con zoladex (CAFTZ). Luego de un seguimiento de 9,6 años se demostró la superioridad de CAFZT sobre CAF y en cambio la adición de sólo zoladex (CAFZ) no fue mejor que la quimioterapia sola. El estudio mostró una tendencia a un efecto beneficioso del zoladex en las pacientes pre menopáusicas que seguían menstruando (4).

Es posible que la supresión ovárica juegue un papel en las enfermas que continúan en estado pre menopáusico, luego de la quimioterapia. En cambio el efecto sería redundante en las pacientes que quedan pos menopáusicas con la quimioterapia. Para dilucidar esta situación, estamos participando en el estudio SOFT originado en IBCSG, desarrollado como estudio Breast International Group (BIG) y al cual se han sumado los grupos cooperativos norteamericanos (Intergroup). La meta del estudio es enrolar 3.000 enfermas que continúan siendo pre menopáusicas luego de la quimioterapia y se están dividiendo, aleatoriamente, en tres ramas: tamoxifeno por cinco años (rama control), supresión ovárica más tamoxifeno por cinco años y supresión ovárica más exemestano por cinco años. El segundo punto en discusión es la utilización de los inhibidores de aromatasa en la adyuvancia de las enfermas pos menopáusicas con receptores hormonales positivos.

Los inhibidores de aromatasa se han usado de tres formas distintas, en estudios fase III destinados a comparar su efecto con el uso exclusivo de tamoxifeno: desde el inicio, por cinco años, siendo la rama de control el uso de tamoxifeno por cinco años (estudios ATAC(5) y BIG-1-98(6), luego de dos a tres años de tamoxifeno hasta completar cinco años, en comparación con el standard tamoxifeno por cinco años. (Estudios IES(7) y ABCSG8-ARNO95(8) y finalmente al término de los cinco años de tamoxifeno (MA-17(9). En este último estudio el inhibidor de aromatasa se comparó durante

cinco años con placebo.

Los estudios ATAC y el ABCSG8-ARNO95 emplearon anastrozole. Los estudios BIG-01-98 y MA-17, por su parte evaluaron el uso de letrozole y el estudio IES empleó exemestano.

Los estudios se efectuaron en un número grande de enfermas, entre 3.000 y 8.000 pacientes. Los resultados fueron comunicados en forma precoz, con medianas de seguimiento de dos a tres años, por alcanzar niveles de significación a favor de la droga en estudio, que sobrepasaban con largueza los límites aceptados previamente para continuar el estudio, sin perjudicar las pacientes del grupo control. A estas enfermas se les ofreció tomar el inhibidor de aromatasa, con lo cual los estudios ya no pueden seguir dando datos válidos de supervivencia.

Las diferencias se obtuvieron en supervivencia libre de recaídas. Este resultado era el objetivo primario en todos los estudios señalados, sin demostrar diferencias en supervivencia global, por el corto tiempo de observación. Las diferencias obtenidas son estadísticamente muy importantes, fluctuando el valor de p entre 0.001 y 0.00004. Sin embargo las diferencias absolutas, de la supervivencia libre de recaídas, se ubican alrededor del 3%.

De ese modo se puede concluir que a luz de todos los estudios, al igual que los datos de enfermedad metastásica, los inhibidores de aromatasa, presentan una mayor actividad en la adyuvancia en comparación con el tamoxifeno usado en forma exclusiva. La magnitud del beneficio es pequeño pero real y no está claro cual es el mejor momento para usarlo. Las recomendaciones de ASCO(10), se limitan a señalar que los inhibidores de aromatasa se deben usar en algún momento de la adyuvancia.

Es de esperar que el análisis de factores predictivos genéticos pueda contribuir a dilucidar cuando dar sólo tamoxifeno o inhibidor de aromatasa o bien usar la se-

cuencia de ellos.

QUIMIOTERAPIA

Los beneficios de la quimioterapia también se han podido precisar en el último meta análisis (10). La quimioterapia con combinación de drogas permite obtener una ganancia de 12% en la supervivencia a los 15 años, en comparación con sólo observación, en las pacientes menores de 50 años. En cambio en las mayores de esa edad, la comparación con respecto al uso de tamoxifeno, da un incremento menor, de 3%. La diferencia es mayor, sin embargo, en las enfermas con receptores negativos en las cuales la comparación es con sólo observación.

Los datos de la misma publicación permitieron certificar la ventaja de los esquemas que incluyen antraciclinas (adriamicina, epirubicina) sobre aquellos que no las contienen. La mortalidad se reduce en 4.3% a los 10 años.

Este meta análisis no alcanza a incluir los datos con el uso de taxanos. Prácticamente todos los estudio que los han empleado han demostrado un beneficio de agregar estas sobre la administración de esquemas sólo con antraciclinas, en las enfermas con axila comprometida.

El primer estudio que mostró este camino fue el estudio CALGB 9344 el cual comparó en más de 3.000 enfermas una rama control con cuatro ciclos AC (Adriamicina y Ciclofosfamida) considerada estándar en USA con una rama experimental en la cual al mismo tratamiento se agregaron cuatro ciclos con taxol (175 mg/m²). A los seis años la supervivencia libre de enfermedad fue superior para la rama experimental: 70% contra 65% (p 0,001). La supervivencia también fue superior al usar taxol: 80 contra 77% (p 0.01) (11).

Se presentaron dos objeciones a los resultados de este estudio:

1. Un estudio similar llevado a cabo por el NSABP no confirmaría los datos.

2. Las ramas son disímiles, se está comparando cuatro contra ocho ciclos de quimioterapia.

El estudio Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-28, en un grupo de tamaño similar, también usó cuatro ciclos de taxol pero con una dosis superior, 220 mg/m². El estudio no es negativo ya que alcanzó la meta propuesta en el objetivo principal que era demostrar superioridad en supervivencia libre de enfermedad. A los cinco años las cifras son 76% contra 74%, a favor del uso de taxol (p 0.008). En cambio, al momento de presentación en ASCO, no hubo diferencia en la supervivencia global: 85% para ambas ramas (12).

Hay que destacar, sin embargo, que ambos estudios no son comparables. En primer lugar el B-28 utilizó tamoxifeno en forma concomitante con la quimioterapia, lo cual se sabe disminuye el efecto de esta. En segundo lugar, el uso de una dosis más alta de taxol provocó que mientras el 92% de las enfermas del Cancer and Leucemia Group B (CALGB) 9344 recibieron los cuatro ciclos de taxol, lo mismo se logró sólo con el 76% de las enfermas del B-28. Finalmente, la población de ambos estudios es diferente. Mientras en el 9344 sólo el 46% de las enfermas se encuentra en el grupo de 1 a 3 ganglios comprometidos (mejor pronóstico), en el B-28 este grupo se extiende al 70%. De ese modo las enfermas del estudio del CALGB van a recaer y morir antes y el B-28 requiere de mayor seguimiento para mostrar estos acontecimientos.

La segunda objeción, sobre la diferencia en el largo de los dos brazos, ha sido contestada por estudios sucesivos que han señalado las ventajas de agregar taxol frente a una rama control con el mismo número de ciclos. Un estudio europeo, presentado en ASCO 2005 mostró una mejor supervivencia libre de recaídas al usar cuatro ciclos de adriamicina más taxol seguida de cuatro ciclos CMF (ciclofosfamida, methotrexate y 5FU) en comparación con la rama de control con

cuatro ciclos de adriamicina seguida de los mismos ciclos de CMF (13). El otro, estudio, español, fue presentado en el symposium 2005 de San Antonio. Este estudio del Grupo español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) 9906 comparó seis ciclos FEC (5Fluoruracilo 600 mg/m²/epirubicina 90 mg/m²/ciclofosfamida 600 mg/m²) con cuatro ciclos de la misma quimioterapia seguidos de ocho semanas de taxol semanal 100 mg/m², en grupo de más de 1.200 enfermas. De ese modo, ambas ramas son de una duración muy similar. Con un seguimiento mediano de 46 meses la rama con taxol presentó una supervivencia libre de enfermedad de 85% contra 79% de la rama control (p 0.0008) (14). La incorporación de taxotere también ha resultado en un avance en el tratamiento de las enfermas con axila positiva. El primer trabajo que lo demostró fue el protocolo BCIRG 001 en el cual se comparó seis ciclos de un esquema clásico, FAC (Fluoruracilo 500 mg/m²/ Adriamicina 50 mg/m²/ Ciclofosfamida 500 mg/m²) con el esquema TAC en el cual el fluoruracilo es remplazado por taxotere 75 mg/m². El estudio incluyó alrededor de 1.500 enfermas y con un seguimiento mediano de 55 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue superior para el TAC: 75% contra 68%, p 0.001. La ventaja del uso del taxano se reflejó también en una mejoría de la supervivencia global: 87% contra 81%, p 0.008 (15).

El estudio BCIRG 001 también ha sido criticado, en este caso por considerar que el FAC50 no es un esquema de intensidad suficiente para usarlo como rama control. Sin embargo, el grupo francés demostró también la superioridad del uso del taxotere al comparar en un estudio seis ciclos FEC 100 (epirubicina 100 mg/m²), esquema de dosis considerado suficiente, contra tres ciclos de FEC 100 seguidos de tres ciclos con 100 mg/m² de taxotere. (estudio PACS01). Los resultados fueron presentados con un seguimiento de 60 meses en un grupo de alrededor de 2.00

pacientes (16). La supervivencia libre de enfermedad fue superior al emplear taxotere: 78.3% contra 73.2% (p 0.014) y también la supervivencia global: 90.7% contra 86.7% (p 0.017).

En la última sesión de ASCO se comunicaron los resultados del estudio BIG-02 (17). Este estudio evaluó la respuesta a dos preguntas, el beneficio de agregar taxotere y en segundo lugar cuál es la mejor forma de usar los quimioterápicos, en combinación o en forma secuencial. Para ello se estableció un estudio con cuatro ramas. Dos fueron los controles: cuatro ciclos con adriamicina 75 mg/m² seguido de tres ciclos de CMF (esquema desarrollado por Bonadonna (18) y considerado el standard en algunos países europeos) y el segundo, cuatro ciclos AC (600/600) seguido de tres ciclos de CMF. Las ramas experimentales fueron también dos. La primera usó las drogas en forma secuencial: tres ciclos adriamicina 75 mg/m², seguido de tres ciclos con taxotere 100 mg/m² y luego tres CMF. La segunda usó la combinación de cuatro ciclos AT (50/75) seguido de tres CMF. En algo más de 2.800 pacientes, con seguimiento mediano de cinco años no se demostró superioridad estadística al agregar taxotere. La ventajas de las ramas con el taxanos, en el objetivo principal supervivencia libre de enfermedad, estuvo en los bordes de la significación (0.051) con respecto a las ramas controles. En cambio, el uso secuencial de adriamicina seguido por taxotere se demostró superior a la combinación de drogas. Es probable que este mayor efecto se deba al hecho que el uso secuencial permite usar cada droga en su dosis máxima y en cambio al combinarlas se hace necesaria reducir la intensidad de cada una de las drogas. En este caso en vez de usar 75 mg/m² de adriamicina y 100 mg/m² de taxotere, en la combinación fue necesario reducir las dosis a 50 mg/m² y 75 mg/m² respectivamente.

Finalmente, en el campo de la quimio-

terapia adyuvante, se ha planteado la utilidad de administrar las drogas en intervalos más cortos que los convencionales, logrando de ese modo una mayor densidad de dosis (19).

Hasta ahora hay un sólo estudio que apoya esta conducta, el CALGB 9741. En este estudio, con cerca de 2.000 enfermas, se diseñaron cuatro ramas de tratamiento. En todas ellas se administraron las mismas tres drogas, en las mismas dosis y por el mismo número de ciclos. La primera rama fue la misma empleada en forma experimental en el estudio 9344, vale decir cuatro ciclos AC (60/600) seguido de cuatro ciclos de taxol (175 mg/m²/3 horas) administrados en forma habitual es decir cada tres semanas. La según rama correspondió al mismo esquema pero los ciclos se colocaron cada dos semanas gracias al soporte de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). La tercera rama empleó las mismas drogas, en las mismas dosis, cada tres semanas, pero en forma consecutiva, primero adriamicina, luego taxol y finalmente ciclofosfamida y la cuarta rama empleó esta misma secuencia pero administradas cada dos semanas, gracias al uso de G-CSF (20). Los datos maduros de este estudio fueron presentados en San Antonio 2005 (21). Al analizar los datos de las ramas con las drogas usadas en forma concurrente y secuencial no hay diferencias en los resultados (a destacar que la diferencia del estudio anterior, en la rama secuencial no se aumentó la dosis al máximo sino que se mantuvo la dosis de la combinación). En cambio, el uso de las drogas cada dos semanas obtuvo ventaja sobre el uso tradicional cada tres semanas, logrando reducir el riesgo anual promedio de recaídas en un 26% (p 0.012) y el riesgo anual promedio de las muertes en un 31% (p 0.049). Un análisis, no programado, de sub grupos destacó que el efecto se producía básicamente en las enfermas con receptores hormonales negativos.

Un estudio presentado en la última re-

unión en San Antonio permitió comparar la efectividad de ambos taxanos en el campo de la adyuvancia (22). Más de 5.000 enfermas se dividieron, luego de cuatro ciclos AC (60/600) a recibir taxol 175 mg/m² cada tres semanas o 80 mg/m² semanal o taxotere 100 mg/m² cada 3 semanas o 35 mg/m² semanal. Luego de un seguimiento mediano de 46,5 meses no hubo diferencias de efectividad a favor de ninguna de las ramas. Las enfermas que recibieron taxotere presentaron mayor frecuencia de neutropenias y complicaciones asociadas.

En resumen, los sucesivos estudios han demostrado la utilidad de agregar taxanos en las pacientes con axila comprometida. En cambio, no hay datos que justifiquen su empleo en las enfermas sin linfonodos axilares afectados, salvo aquellas de muy alto riesgo, por ejemplo grado histológico III o ausencia de marcadores susceptibles de blancos terapéuticos (triple negativo o basaloide). En las pacientes con un pronóstico muy adverso como compromiso axilar masivo o con los receptores de estrógeno, progesterona y cerb B2 negativos (tipo basaloide) es dable considerar el uso de dosis densas.

HERCEPTINA EN ADYUVANCIA

La actividad demostrada del trastuzumab (Herceptina) en las pacientes con cáncer de mama metastásico que sobre expresan cerb B2 o HER-2 neu (Hercep test +++ o FISH+) llevó a evaluar su utilidad en la adyuvancia.

En USA se iniciaron dos estudios similares: NSABP B-31 y el NCTCG N9831. El B-31 usó de rama control el esquema de cuatro AC seguido de cuatro ciclos con taxol 175 mg/m² y la rama experimental agregaba herceptina semanal (4 mg/Kg. inicial y luego 2 mg/Kg. semanal) por un año, iniciando su administración junto con el taxol. En cambio el N9831 empleó la misma rama de control, salvo que el taxol se administró en dosis semanales de 80 mg/m² por 12 semanas, pero agregó

dos ramas experimentales. En la primera, la herceptina, en las mismas dosis que en el B-31, se inició después de terminados los ciclos de taxol y en la segunda junto con el inicio del taxano.

Los comités de monitoreo independientes advirtieron a los comités directivos de ambos estudios que las diferencias habían sobrepasado los límites previamente establecidos para suspender los ensayos y no continuar perjudicando las enfermas en una rama claramente inferior.

Para aumentar el peso estadístico se decidió juntar los datos de ambos estudio para ello se sumaron las enfermas de ambas ramas controles y como rama experimental se unieron la rama del B-31 y aquella del N9831 que iniciaba la herceptina, al igual que en el B-31, junto con el taxol. El análisis incluyó alrededor de 3.300 enfermas.

Los resultados se comunicaron con una mediana de seguimiento de dos años (23). La supervivencia libre de enfermedad fue de 85% para las enfermas con herceptina contra 67% para las enfermas con sólo quimioterapia. Esto representa un 52% de reducción en el riesgo de recaídas y con un nivel de significación de 3×10^{-12} . En cuanto a la supervivencia global, la diferencia a favor de la herceptina, en este tiempo de observación muy corto, fue de 91% contra 87%, lo que implica una reducción en el riesgo de muerte del 33% con una significación de $p = 0.015$.

El grupo BIG también evaluó el uso del trastuzumab en adyuvancia en el estudio denominada HERA. Luego de cualquier quimioterapia considerada standard las enfermas se dividieron en tres ramas: sin herceptina, herceptina por un año o herceptina por dos años. En este protocolo el medicamento se usó en una dosis inicial de 8 mg/Kg. y luego 6 mg/Kg cada tres semanas (24).

El estudio reclutó más de 5.000 enfermas, pero el análisis se efectuó sólo en

tre la rama control y las enfermas que fueron sometidas a un año de terapia con trastuzumab, lo que correspondió a más de 3.000 enfermas. Nuevamente los resultados fueron superiores para la herceptina, en supervivencia libre de enfermedad, 85.8% contra 75.4% con una disminución del riesgo de recaída de 46% (HR 0.54, IC 95%: 0.43 a 0.67) con una p de < 0.0001 .

Estos resultados se obtienen a costa de la aparición de toxicidad cardíaca (4% de eventos cardíacos en el B-31 y 7% de reducción de la FE del ventrículo izquierdo en el HERA). Este hecho llevó a buscar la asociación con esquemas que no incluyeran antraciclina. Los datos experimentales habían demostrado un excelente sinergismo entre el trastuzumab y el carboplatino. En base a estos antecedentes se elaboró el estudio BCIRG 006.

En este estudio que incluyó algo más de 3.200 enfermas, se compararon tres ramas: 4 AC (60/600) seguidos de 4 ciclos de taxotere 100 mg/m² (AC-T), la misma quimioterapia más herceptina semanal iniciada junto al taxano (AC-TH) y una tercera rama con ciclos de carboplatino AUC 5 y taxotere 100 mg/m² y herceptina semanal por un año, iniciado desde el comienzo de la quimioterapia. (TCH). Con un seguimiento mediano de 23 meses, la rama AC-TH presentó una supervivencia libre de enfermedad de 84%, la rama TCH 80% y la rama AC-T 73%. La rama AC-TH implica una disminución del riesgo de recaídas de un 51% (HR 0.49 IC 95% 0.37 a 0.65) con una significación $p < 0.0001$ y la rama TCH una disminución del riesgo de 39% (HR 0.61 IC 95% 0.47 a 0.79) con una p de 0.0002. No hubo diferencias significativas entre las dos ramas con trastuzumab. Lo importante es que la rama sin antraciclina presentó menores efectos cardíacos adversos.

Quedan varias preguntas que resolver con respecto al uso de herceptina. En

primer lugar ¿se debe iniciar junto con la quimioterapia o no importa esperar que esta haya terminado? Los datos preliminares del N9831 sugieren un beneficio del inicio simultáneo. ¿Cuánto debe durar la administración? Están pendientes los resultados de la comparación del HERA entre uno y dos años. El dato puede ser muy importante si se considera que estado estable de los niveles de herceptina en la sangre se obtienen sólo a los siete meses. Sin embargo, no hay que perder de vista el dato muy sugerente de un pequeño estudio finlandés que mostró un beneficio similar con el uso de sólo nueve semanas de herceptina (25). Finalmente ¿A qué enfermas se debe aplicar el medicamento? Hasta ahora los estudios han incluido sólo enfermas con axila positiva o aquellas con axila negativa pero de alto riesgo. ¿Se deben excluir de este beneficio las enfermas de menor riesgo pero que también sobre expresan Cerb B2?

CONCLUSIÓN

Las terapias adyuvantes sistémicas han logrado modificar positivamente la historia natural del cáncer de mama. Ninguna de las drogas o esquemas logra el avance alcanzado por sí sólo, sino que es la suma de pequeñas avances que en términos absolutos se traducen en ganancias que habitualmente se mueven entre el 3 y 6%. De ese modo, si se quiere ofrecer las mejores perspectivas para estas enfermas se deben emplear todas las drogas y procedimientos que han demostrado su efectividad en estudios fase III.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Early breast cancer trialists' collaborative group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence a 15 year survival. An overview of the randomized trials. Lancet 2005; 365:1687-1717.
- 2> International Breast Cancer Study Group: Tamoxifen alter adjuvant chemotherapy for premenopausal women with

lymph node positive breast cancer: International Breast Cancer Study trial 13-93 J Clin Oncol; 2006;1332 - 1341.

3> Arriagada R, Le MG, Spielmana M et al: Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Ann Oncol 2005; 16: 389 - 396.

4> Davidson NE, O'Neill Am, Vukov AM et al: Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node positive, steroid hormone receptor breast cancer. Results from the INT 0100 (E 5188). J Clin Oncol 2005; 23: 5973 - 5982.

5> Howell A, Cuzick J, Baum M et al: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 year of adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60 - 62.

6> The Breast International Group (BIG)1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 2747 - 2757.

7> Coombes RC, Hall E, Gibson L et al: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350:1081 - 1091.

8> Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M et al: Benefit of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen. Combined results from 3.123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. Br Cancer Res Treat 2004; 88: S7.

9> Goss PE, Ingle JN, Martino S et al: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer. Updated finding of NCIC CTG MA-17. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1262 - 1271.

10> Winer HP, Hudis C, Burstein HJ et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use

of aromatase inhibitors on adjuvant treatment for postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer. Status report 2005. J Clin Oncol 2005; 23: 619 - 629.

11> Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al: Improved outcome 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 - 983.

12> Mamounas E, Bryant J, Lemberky B et al: Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer. Results from NSABP NSABP B-28. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:4 Abst.

13> Gianni L, Baselga J, Eirmann W et al: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom for progression (PPF) from adding taxol (T) to adriamycin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate and Fluorouracil (CMF). ASCO 2005 Abst 512.

14> Martin M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A et al: Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of $FE_{90}C$ versus 4 cycles of $FE_{90}C$ followed by 8 weekly taxol administration: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 trial. SABCS abst 39.

15> Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al: Docetaxel based regimen (TAC) improves DFS and OS over FAC in node positive early breast cancer patients. Efficacy, safety and quality of life at 55 month follow up. Eur J Cancer Suppl 2004; 2:70 (abst 50).

16> Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al: 6 cycles of FEC 100 vs 3 FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for node positive breast cancer patients: Analysis at 5 years of the adjuvant PCAS-1 trial. Breast Cancer Res Treat 2004; 88 S16.

17> Crown J, Francis P, Di Leo A et al: docetaxel given concurrently or sequen-

tially to anthracycline-based adjuvant therapy for patients with node positive breast cancer. A comparison with non taxane combination chemotherapy. First results of BIG 2-98 Trial at 5 years median follow up. ASCO 2006 abst 519.

18> Bonadonna G, Zambette M, Valagussa P: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. JAMA 1995; 273: 542 -547.

19> Norton L, Simon R: Tumor size, sensitivity to therapy and design of treatment schedules. Cancer Treat Rep 1977; 61: 1307 -1315.

20> Citron MR, Berry DA, Cirincione C et al: Randomized trial of dose dense versus conventionally scheduled and sequential versus conventional chemotherapy as post operative 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 - 1439.

21> Hudis C, Citron MR Berry DA, et al: Five year follow up of INT C9741: dose dense is safe and effective. SABCS 2005 abst 41.

22> Sparano JA, Wang M, Martino S et al: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every three weeks or weekly in patients with node positive or high risk node negative breast cancer. Results of North American Intergroup Trial E1199. SABCS 2005 Abst 48.

23> Romond EH, Pérez EA, Bryant J et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1673 - 1684.

24> Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer N Engl J Med 2005; 353: 1659 - 1672

25> Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen Bono P et al: Adjuvant chemotherapy with docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006; 354: 809 - 820.