

Cáncer de Mama Etapas I y II: Terapia Sistémica

COORDINADOR
DR. LUIS ORLANDI,

INTEGRANTES
DR. MANUEL ÁLVAREZ,
DRA. GARBIÑE BALLESTEROS,
DRA. BEATRIZ COMPARINI,
DR. PEDRO P. GALAZ,
DR. HÉCTOR GALINDO,
DR. SERGIO KLEINMAN,
DR. FRANCISCO ORLANDI,
DRA. INGRID QUIJADA,
DR. JOSÉ M. REYES,
DR. ROBERTO TORRES,
DR. EDUARDO YÁÑEZ.

1. Factores pronósticos y predictivos

Las recomendaciones terapéuticas en el tratamiento sistémico del cáncer mamario estadios I y II se fundamentan en la determinación de factores pronósticos y predictivos, que se enumeran en la Tabla 1.

El uso de estos elementos se ha estandarizado previamente⁽¹⁾, son esenciales en la selección de los distintos tipos de tratamiento complementarios a la cirugía y a la radioterapia.

Tabla 1. Factores pronósticos y predictivos

-
- Tamaño tumoral
 - Subtipo histológico
 - Grado histológico
 - Compromiso nodal
 - Receptores hormonales
 - Edad
 - (HER-2/neu)
-

Los receptores para estrógenos y progesterona son excelentes indicadores de respuesta a manipulación hormonal⁽²⁾, y su reporte debe ser obligatoriamente cuantitativo. Su utilización correcta nos permite separar un grupo de pacientes, las receptor-negativas, que sólo deberán ser tratadas con quimioterapia⁽³⁾, de otras en que la expresión es de tal magnitud que permitiría tratamiento exclusivamente hormonal, especialmente en las de menor riesgo^(4,5,6), y un grupo intermedio, en que la decisión dependerá de los riesgos relativos e individuales de recidiva y mortalidad.

El factor edad fue revisado recientemente por el *European Institute of Oncology*, demostrándose en las pacientes menores de 35 años tasas significativamente mayores de receptores negativos, menor mediana de expresión de receptores hormonales en las receptor-positivas, menor frecuencia de receptores hormonales >10%, mayor expresión de Ki-67 >20%, y mayor frecuencia de invasión vascular peritumoral y de grado histológico 3 *versus* 1-2; se confirmaron además gradientes significativas de edad a lo largo de la premenopausia; como contrapartida, no se evidenciaron diferencias por estado clínico al diagnóstico, tamaño tumoral, compromiso de linfonodos y sobre-expresión de Her2/neu⁽⁷⁾. Del mismo modo, la edad menor de 35 años es un factor independiente que indica menor sobrevida y mayor tasa de recurrencia local tanto en pacientes tratadas con mastectomía como con cirugía conservadora^(8,9,10). Desde el punto de vista de la adyuvancia, el tratamiento de estas pacientes con CMF se ha demostrado particularmente ineficaz en el subgrupo receptor-positivo, en el que la obtención de amenorrea es significativamente menor, observándose supervivencias paradójicamente inferiores a la de pacientes receptor-negativas. En una revisión de Aebi para el IBCSG la sobrevida libre de enfermedad a 10 años fue de 47% para las pacientes receptor-

negativas, 38% para las receptor-positivas que presentaron amenorrea por CMF y 23% para las que no presentaron amenorrea⁽¹¹⁾.

La utilización sistemática del HER-2/neu aún no ha sido establecida, pese a que ha sido considerado un factor pronóstico en cuanto a sobrevida, y predictivo en cuanto a respuesta a tamoxifeno, CMF, antraciclinas, taxanos y antiaromatasa, por consideraciones de aplicabilidad técnica y de costos.

2. Pacientes riesgo mínimo

En el octavo Meeting de Consenso de St. Gallen se definió un primer grupo de pacientes, en que el riesgo de recaída es mínimo (Tabla 2), y en quienes la recomendación terapéutica es tamoxifeno o simple observación⁽¹²⁾.

El tamoxifeno es sólo efectivo ante la presencia de receptores hormonales positivos y debe ser administrado por 5 años (Nivel de Evidencia I)⁽²⁾; en pacientes con compromiso ganglionar debe ser asociado a quimioterapia (Nivel de Evidencia I)⁽²⁾, en forma secuencial (Nivel de Evidencia II)⁽¹³⁾, en dosis de 20 mg/día.

Tabla 2. Riesgo mínimo

-
- Linfonodos no comprometidos
 - Receptores > 10%
 - Tumor > 2 cm
 - Grado histológico 1
 - Edad > 35 años
-

3. Pacientes riesgo intermedio

El segundo grupo, de riesgo intermedio, corresponde a pacientes sin metástasis ganglionares, separadas en 2 subgrupos: pacientes no endocrino-respondedoras, definidas por la ausencia de receptores hormonales en las cé-

lulas tumorales (< 10%), y pacientes endocrino-respondedoras, que tienen receptores hormonales positivos, con tumores > 2 cm, grado histológico elevado y/o edad < 35 años.

En las pacientes sin compromiso nodal no endocrino-respondedoras (receptor-negativas), se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante (Nivel de Evidencia I)⁽¹⁴⁾. Los esquemas AC 4 ciclos y CMF 6 ciclos son comparables en cuanto a su efectividad (Nivel de Evidencia II)⁽¹⁵⁾, sugiriéndose, por su menor duración, costo de administración y toxicidad, el uso de 4 ciclos de AC, con dosis de doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² en ciclos cada 21 días. El esquema CMF puede indicarse en casos de comorbilidad o contraindicación al uso de antraciclinas, prefiriéndose, por su mejor actividad (Nivel de Evidencia II)^(16,17), el esquema clásico: ciclofosfamida oral 100 mgm²/días 1 a 14, metotrexato 40 mg/m² IV y fluorouracilo 600 mg/m² IV, días 1 y 8 en ciclos cada 28 días. En pacientes de este subgrupo en quienes se logra identificar factores de riesgo especialmente elevados, la sugerencia es FAC 6 ciclos, que se ha demostrado superior a CMF en axila negativa (Nivel de Evidencia II)⁽¹⁸⁾. La dosificación es de fluorouracilo 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² IV 6 ciclos cada 21 días.

El segundo grupo de pacientes sin compromiso nodal corresponde a las endocrino-respondedoras. El nivel exacto de receptores que lo define no ha sido determinado, pero se sugiere el corte límite en torno al 10%⁽¹²⁾, reconociéndose no obstante algún grado de efecto terapéutico aún con 1% de tinción de células tumorales por inmunohistoquímica⁽¹⁹⁾.

En el subgrupo de pacientes premenopáusicas, la ablación ovárica ha resultado en una disminución absoluta de recurrencia de 13,3% y de mortalidad de 10,4% a 15 años, en ausencia

de quimioterapia (Nivel de Evidencia I)⁽²⁰⁾. Varios estudios aleatorios han sido diseñados para confrontar la efectividad de la supresión ovárica con la quimioterapia: goserelin *versus* CMF en pacientes con compromiso axilar (estudio ZEBRA)⁽²¹⁾; goserelin más tamoxifeno *versus* CMF en axila positiva y negativa⁽²²⁾; triptorelina más tamoxifeno *versus* FEC-50 (FASG-06) en axila comprometida⁽²³⁾; supresión ovárica, (goserelin, cirugía o radioterapia) en axila positiva y negativa, más tamoxifeno, *versus* CMF (grupo italiano)⁽²⁴⁾, demostrándose en todos ellos que la supresión ovárica es al menos tan efectiva como la quimioterapia utilizada (Nivel de Evidencia I). La adición de tamoxifeno al goserelin parece aumentar la efectividad del efecto supresor (Nivel de Evidencia III)⁽²⁵⁾.

El uso secuencial de supresión ovárica luego de quimioterapia (77% antraciclínica) fue explorado por Arriagada⁽²⁶⁾, no demostrándose, en pacientes con axila positiva y negativa, efecto adicional, aunque el 24% de las pacientes fueron receptor-negativas; Davidson demostró beneficio en sobrevida libre de enfermedad con la adición de tamoxifeno a quimioterapia CAF más goserelin en pacientes N+; en estudios de subgrupos, la adición de goserelin a CAF fue especialmente útil tanto en pacientes < 40 años como en pacientes que no presentaron amenorrea con la quimioterapia (Nivel de Evidencia III) (Estudio INT-0101)⁽²⁷⁾, subgrupo en el que la quimioterapia exclusiva ha sido reiteradamente menos eficaz^(11,28).

Las recomendaciones terapéuticas en estas pacientes dependerán de la relación entre riesgo individual y potencia de la hormonoterapia, definida por tamaño tumoral, grado histológico, nivel de receptores de estrógeno y progesterona, edad, y cuando sea posible, tasa de proliferación y expresión de HER-2/neu⁽²⁹⁾ (Tabla 3).

En las pacientes postmenopáusicas, el estudio ATAC demostró, en forma preliminar (me-

Tabla 3. Recomendaciones en pacientes axila negativa hormono-respondedoras

<i>Premenopáusicas</i>	<i>Postmenopáusicas</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Ablación ovárica + tamoxifeno • Quimioterapia + tamoxifeno • QMT + ablación ovárica + tamoxifeno • Tamoxifeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia + tamoxifeno • Tamoxifeno • Antiaromasas

diana de seguimiento 33 meses), mejores resultados como adyuvante que el tamoxifeno, en pacientes con axila positiva y negativa, aunque el 26% de las pacientes en estudio no fueron receptor-positivas⁽³⁰⁾; en una actualización a 47 meses, la diferencia absoluta de beneficio aumentó de 1,8% a 2,6%, demostrándose adicionalmente reducción del riesgo de cáncer mamario contralateral⁽³¹⁾. Ellis, de la U. de Duke, demostró además que, a diferencia del tamoxifeno⁽³²⁾, las antiaromasas son activas en pacientes HER-2/neu-positivas⁽³³⁾. Recientemente Goss publicó un estudio de letrozole en pacientes receptor-positivas luego de 5 años de tamoxifeno, con mediana de seguimiento de 2.4 años, demostrando un incremento significativo de sobrevida libre de enfermedad estimada a 4 años (87% placebo *versus* 93% letrozole, p 0,0001), pero aún no de sobrevida global, en pacientes con linfonodos positivos o negativos⁽³⁴⁾. Mientras no se obtengan resultados más maduros, se sugiere el uso de antiaromasas en pacientes con contraindicación a tamoxifeno por el riesgo de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o expresión elevada de HER-2/neu. La dosis de anastrozole es de 1 mg/día por 5 años, y la de letrozole, de 2.5 mg/día por 5 años. Como contrapartida, las antiaromasas están contraindicadas en pacientes con osteoporosis y riesgo de fractura importante⁽³³⁾.

4. Pacientes riesgo elevado

Corresponde a las pacientes con metástasis en los linfonodos axilares. El tratamiento adyuvante es básicamente la quimioterapia (Nivel

de Evidencia I)⁽³⁵⁾. La información disponible permite sugerir la administración de 6 ciclos de tratamiento (Nivel de Evidencia II)⁽³⁶⁾, utilizando combinaciones de 3 drogas (Nivel de Evidencia III)⁽¹¹⁾, siendo a la fecha desconocida la actividad de 6 ciclos de esquemas de 2 drogas (AC o EC). La dosis de los antraciclínicos debe ser adecuadamente fijada, ya que la subdosificación es demostradamente menos eficaz (Nivel de Evidencia II)^(37,38), y el incremento de dosis no ha logrado mejorar los resultados⁽³⁹⁾, pareciendo existir, además, alguna relación entre estas dosis mayores y riesgo de leucemia aguda^(40,41,42), el que no ha sido demostrado a dosis habituales^(41,43).

En pacientes receptor-positivas debe adicionarse tamoxifeno (Nivel de Evidencia I)⁽²⁾ en forma secuencial con la quimioterapia (Nivel de Evidencia II)⁽¹²⁾, pudiendo considerarse la supresión ovárica en pacientes premenopáusicas de riesgo elevado, prestando especial atención a consideraciones de calidad de vida de las pacientes estrógeno-suprimidas.

La integración de taxanos al tratamiento adyuvante estándar se considera aún prematura, no siendo los datos disponibles del todo concordantes. Thomas presentó el estudio del MD Anderson Hospital en 543 pacientes, en quienes se comparó FAC 8 ciclos *versus* paclitaxel 4 ciclos seguido de FAC 4 ciclos, sin diferencia significativa a 43 meses de seguimiento, en pacientes con axila positiva o negativa⁽⁴⁴⁾. El estudio NSABP B-28 comparó AC 4 ciclos *versus* AC 4 ciclos seguido de paclitaxel 4 ciclos, con

tamoxifeno concomitante en 3060 pacientes linfonodo-positivas, demostrando a 65 meses de seguimiento sólo incremento de sobrevida libre de enfermedad de 72% a 76% a 5 años, sin interacción con receptores hormonales⁽⁴⁵⁾. El estudio CALGB 9344 en 3170 pacientes tratadas con la misma quimioterapia pero con tamoxifeno secuencial, mostró, con 69 meses de seguimiento, incremento en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a 7 años en el sub-grupo de tumores receptor-negativos⁽³⁹⁾. El CALGB 9741 estudió la efectividad del concepto de densidad de dosis en 2005 pacientes tratadas con AC 4 ciclos seguido de paclitaxel 4 ciclos o las mismas drogas administradas en forma secuencial, en ciclos cada 3 o cada 2 semanas; con una mediana de seguimiento de 36 meses, se logró aumento significativo de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a 4 años, sin incremento de toxicidad ni de leucemias agudas, pero sí de costos⁽⁴⁶⁾. El uso de docetaxel fue estudiado por Nabholz en 1491 pacientes, en quienes se comparó 6 ciclos de TAC *versus* FAC, con tamoxifeno secuencial; a 33 meses de seguimiento, TAC obtuvo aumento de sobrevida libre de enfermedad en el subgrupo de pacientes con 1-3 linfonodos comprometidos⁽⁴⁷⁾. Como dato adicional, una comparación cruzada con FEC 100 en el subgrupo linfonodos 4+ a 33 meses muestra SLE de 69% para TAC *versus* 77,3% para FEC y sobrevida global de 86% *versus* 88% respectivamente⁽⁴⁸⁾. Las recomendaciones terapéuticas en pacientes con linfonodos axilares metastásicos se presenta en la Tabla 5.

5. Pacientes mayores de 70 años

No se dispone de información suficiente relacionada con el uso de quimioterapia adyuvante en este grupo etario, que representa el 30%-35% de los casos nuevos anuales. Resaltan algunas características de la forma de pre-

Tabla 5. Recomendaciones en pacientes axila positiva

-
- No hormono-respondedoras
 - Quimioterapia FAC 6 ciclos
 - Hormono-respondedoras premenopáusicas
 - FAC 6 ciclos + tamoxifeno
 - FAC 6 ciclos + supresión ovárica + tamoxifeno
 - Hormono-respondedoras postmenopáusicas
 - FAC 6 ciclos + tamoxifeno
 - FAC 6 ciclos + antiaromatasa
 - Uso de taxanos
 - Riesgo elevado
 - AC → paclitaxel dosis densa / G-CSF
-

sentación de la enfermedad, que guardan relación con su pronóstico y tratamiento: mayor frecuencia de receptores hormonales positivos, de axila negativa y de tumores sobre 5 cm⁽⁴⁹⁾; en la experiencia del CALGB, reportada por Muss, las pacientes de 65+ años presentaron estadio clínico más alto, mayor frecuencia de axila con 10+ linfonodos comprometidos y similar beneficio, en términos de sobrevida global y de sobrevida libre de enfermedad, de la relación dosis/respuesta⁽⁵⁰⁾. Las recomendaciones de manejo se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Recomendaciones en pacientes mayores de 70 años

-
- Receptores hormonales (-): evaluar quimioterapia
 - Receptores hormonales (+): hormonoterapia +/- QMT
 - Determinación de riesgo individual para quimioterapia
 - Riesgo tumoral específico
 - Riesgo competitivo: comorbilidad y autovalencia
 - Riesgo de toxicidad de la quimioterapia
-

Bibliografía

1. Orlandi, L. Quimioterapia adyuvante (QA) en cáncer de mama temprano. En: Anónimo. Sociedad Chilena de Mastología. Jornadas de Consenso en Cáncer de Mama. Ed. Sociedad Chilena de Mastología, Santiago, 1999: 107-19.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
3. International Breast Cancer Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1385-1394.
4. International Breast Cancer Study Group. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1054-65.
5. Fisher, B; Jeong, J-H; Bryant, J. et al. Findings from two decades of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials involving breast cancer patients with negative axillary nodes. *Proc San Antonio Breast Cancer Symposium*, December 11-14, 2002, San Antonio, TX (Abstr 16).
6. International Breast Cancer Study Group. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen *versus* the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast* 2001; 10 (Suppl 3): 130-8.
7. Colleoni, M; Rotmensz, N; Robertson, C. et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease presentation. *Ann Oncol* 2002; 13: 273-9.
8. Nixon, A; Neuberg, D; Hayes, D. et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:888-95.
9. Matthews, R; McNeese, M; Montague, E. et al. Prognostic implication of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:659-64.
10. Arriagada, R; Lé, M G; Guinebretiere, J-M. Et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14:1617-22.
11. Aebi, S; Gelber, S; Castiglioni-Hertsch, M. et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355:1869-74.
12. Goldhirsch, A; Wood, W; Gelber, R. et al. Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3357-65.
13. Albain, K; Green, S; Ravdin, P. et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: Initial results from Intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc ASCO* 2002; 21:37a (Abstr 143).
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930-42.
15. Fisher, B; Brown, A; Dimitrov, N. et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8:1483-96.
16. Goldhirsch, A; Colleoni, M; Coates, a. et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: Are all CMFs alike? *Ann Oncol* 1998; 9:489-93.
17. Engelsman, E; Klijn, J; Rubens, R. et al. «Classical» CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer: An EORTC Breast Cancer Cooperative Group phase III trial (10808). *Eur J Cancer* 1991; 27:966-70.
18. 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 his-

- tory follow-up study in low-risk node-negative patients: First results of Intergroup trial INT 0102. Proc ASCO 1998; 17:1a (Abstr 2).
19. Harvey,J; Clark,G; Osborne,C. et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:1474-81.
 20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: Overview of the randomised trials. Lancet 1996; 348:1189-96.
 21. Jonat,W; Kaufmann,M; Sauerbrei,W. et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol 2002; 20:4628-35.
 22. Jakesz,R; Hausmaninger,H; Kubista,E. et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer- Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 5. J Clin Oncol 2002; 20:4621-7.
 23. Roché,H; Kerbreit,P; Bonnetterre,T. et al. Complete hormonal blockade *versus* chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients (Pts) with positive hormone-receptor (HR+) and 1-3 node-positive (N⁺) tumor: Results of the FASG 06 trial. Proc ASCO 2000; 19:72a (Abstr 279).
 24. Boccardo,P; Rubagotti,A; Amoroso,D. Et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: Results of the Italian Breast cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial J Clin Oncol 2000; 18:2718-27.
 25. Davidson,N. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30:67-71.
 26. Arriagada,R; Lé,M; Spielmann,M. et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Proc ASCO 2003; 22:4(Abstr 14).
 27. Davidson,N; O'Neill,A; Vukrov,A. et al. Chemohormonal therapy in premenopausal node-positive, receptor-positive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III intergroup trial (E 5188, INT 0101) Proc ASCO 2003; 22:15 (Abstr 15).
 28. Goldhirsch,A; Gelber,R; Yothers,G. et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: Need for tailored treatments. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30:44-51.
 29. Pritchard,K. Controversies in adjuvant systemic therapy: predictive markers in the selection of optimal systemic therapy. ASCO Educational Book 2002; Spring: 161-73.
 30. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359:2131-9.
 31. Howell,A. Biological insights into breast cancer: results from the ATAC and prevention trials. Eur J Cancer 2003; 1 (Suppl 5):S230 (Abstr 767).
 32. Osborne,C; Bardou,V; Hopp,T. et al. Role of the estrogen receptor coactivator A1B1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95:353-61.
 33. Ellis,M; Coop,A; Singh,B. et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19:3808-16.
 34. Goss,P; Ingle,J; Martino,S. et al. A randomized trial of letrozole in post-menopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349 (19) www.nejm.org.
 35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: An overview of the randomised trials. Lancet 1992; 339:7-122.

36. Fumoleau,P; Kerbrat,P; Romestaing,P. et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01-trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:298-305.
37. Wood,W; Budman,D; Korzun,A. et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1253-9.
38. 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.
39. Henderson,C; Berry,A; Demetri,D. 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.
40. Bergh,J; Wiklund,T; Erikstein,B. et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: A randomised trial - Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 2000; 356:1384-91.
41. Levine,MN; Bramwell,VH; Pritchard,KI. et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: National Cancer Institute of Canada Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:2651-58.
42. Le Deley,M-C; Suzan,F; Cutuli,B. et al. Leukemia after breast cancer: Evaluation of the risk associated with anthracyclines and antacenediones. A national case-control study. *Proc ASCO* 2003; 22:25 (Abstr 99).
43. Fumoleau,P; Roche,H; Kerbrat,P. et al. Long-term benefit/risk ratio of epirubicin (EPI)-based adjuvant chemotherapy (CT) in operable breast cancer (BC) patients (pts): 7-year analysis in 3577 pts of French Adjuvant Study Group (FASG) trials. *Proc ASCO* 2003; 22:23 (Abstr 91).
44. Thomas,E; Buzdar,A; Theriault,R. et al. Role of paclitaxel in adjuvant therapy of operable breast cancer. Preliminary results of prospective randomized clinical trial. *Proc ASCO* 2000; 20:74a (Abstr 285).
45. Mamounas,EP; Bryant,J; Lembersky,BC et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Proc ASCO* 2003; 22:4 (Abstr 12).
46. 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; 21:1-9.
47. Nabholz,JM; Pienkowski,T; Mackey,J. et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc ASCO* 2002; 21:36a (Abstr 141).
48. Fumoleau,P; Bonnetterre,J; Luporsi,E. Adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients: Which is the reference today? *J Clin Oncol* 2003; 21:1190-1191. Letter to the editor.
49. Clark,GM. The biology of breast cancer in older women. *J Gerontol* 1992; 47:19-23.
50. Muss,HB; Woolf,SH; Berry,DA. et al. Older women with node positive (N+) breast cancer (BC) get similar benefits from adjuvant chemotherapy (Adj) as younger patients (pts): The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) experience. *Proc ASCO* 2003; 22:4 (Abstr 11).