

Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable

P. KHOSRAVI SHAHI, Y. IZARZUGAZA PERÓN, S. ENCINAS GARCÍA, V. M. DÍAZ MUÑOZ DE LA ESPADA, G. PÉREZ MANGA

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

ADJUVANT TREATMENT OF OPERABLE BREAST CANCER

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en las mujeres de los países occidentales. El tratamiento del CM es muy complejo, e incluye la combinación de la cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia. La cirugía continúa siendo el "gold estándar" en el tratamiento radical de CM. Las antraciclinas y los taxanos son esenciales en el tratamiento adyuvante de CM. Estos fármacos han demostrado un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y global en múltiples estudios. El tamoxifeno ha sido el "gold estándar" en la hormonoterapia adyuvante de las mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos durante muchos años, pero los inhibidores de aromatasas de tercera generación (letrozol, anastrozol y exemestano) se han convertido en el tratamiento recomendado actualmente. Trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha modificado la historia natural del CM localizado Her-2 positivo. Nuevos fármacos están en investigación en el tratamiento del CM.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia adyuvante. Cáncer de mama. Supervivencia libre de enfermedad. Hormonoterapia.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most frequent neoplasm in women of the west countries. The treatment of BC is very complex, and include the combination of surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonotherapy and immunotherapy. Surgery is the gold standard in the radical treatment of BC. Anthracyclines and taxanes are very important in the adjuvant treatment of BC. These drugs have shown an increased disease-free survival and overall survival in several studies. Tamoxifen has been the gold standard adjuvant hormonotherapy for the treatment of postmenopausal women with hormone-receptor-positive early BC for many years, but the third-generation aromatase inhibitors (letrozole, anastrozole, and exemestane) are now recommended as the preferred therapy. Trastuzumab in combination with adjuvant chemotherapy has changed the natural history of early Her-2 positive BC. New drugs are under investigation in the treatment of BC.

KEY WORDS: Adjuvant chemotherapy. Breast cancer. Disease-free survival. Hormonotherapy.

Khosravi Shahi P, Izarzugaza García S, Díaz Muñoz de la Espada VM, Pérez Manga G. Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 36-40.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama invasivo (CMI) es la neoplasia más frecuente en la mujer en los países occidentales, y su incidencia aumenta con la edad. En las últimas décadas ha habido una disminución de la mortalidad asociada al cáncer de mama (1), debido a las mejoras en su diagnóstico y tratamiento. Más del 90% de los cánceres de mama son esporádicos, y tan sólo el 10-15% son de carácter hereditario o familiar (generalmente asociado a mutaciones de los genes BRCA 1 y 2, y TP53) (2,3).

La opción de curación del CMI pasa por un diagnóstico precoz, mediante la prevención secundaria o cribado de la población en riesgo, con la realización de exámenes ginecológicos y mamográficos periódicos. El diagnóstico precoz debe conllevar una actitud terapéutica óptima, que aumente las opciones de control a largo plazo del CMI. De esta manera, la cirugía continúa teniendo un papel clave en el tratamiento

radical del cáncer de mama, aunque su correcto tratamiento requiere un manejo multidisciplinario.

En los últimos años se ha producido enormes avances en el tratamiento complementario de CMI, con la introducción de nuevos fármacos como trastuzumab (4), taxanos o los inhibidores de aromatasas (IA) (5,6).

El tratamiento adyuvante de CMI es complejo, e incluye una adecuada asociación de la quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia y más recientemente de inmunoterapia mediante el empleo de trastuzumab en los casos Her-2 positivos (7), y quizás en un futuro cercano de bifosfonatos (8).

OPCIONES QUIRÚRGICAS EN EL CÁNCER DE MAMA RESECABLE

La resección quirúrgica completa del tumor primario se considera como una maniobra esencial en el tratamiento radi-

Trabajo aceptado: 28 de agosto de 2007

Correspondencia: Parham Khosravi Shahi. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. e-mail: drkhosravi@hotmail.com

cal del CMI, mientras que la linfadenectomía regional tan sólo es útil en la estadificación de la enfermedad, teniendo fundamentalmente un valor pronóstico. La afectación de los ganglios regionales (pN+) constituye el principal factor de mal pronóstico en el CMI, sobre todo si están afectados 4 o más ganglios regionales.

Múltiples estudios han demostrado que la cirugía conservadora (CC) seguida de radioterapia locoregional tiene una eficacia igual a la mastectomía radical modificada (MRM) (9,10). Y por ello, la conservación de la mama es preferible al tratamiento radical siempre que sea posible. Sin embargo, no en todos los casos se puede recurrir a la CC, exponiéndose en la tabla I las contraindicaciones de la misma.

En la actualidad se considera que la realización de la biopsia de ganglio centinela en centros experimentados es una alternativa efectiva a la linfadenectomía axilar reglada (11,12).

TABLA I

CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA

1. T mayor de 5 cm (valorar neoadyuvancia)
2. Microcalcificaciones sospechosas extensas en la mamografía
3. Colagenopatía activa con afectación dérmica (LES, esclerodermia)
4. Desproporción entre tamaño tumor/mama
5. RDT torácica previa
6. Lactancia/embarazo (no se puede dar RDT)
7. Multicéntrico

T: tamaño tumor; LES: lupus eritematoso sistémico; RDT: radioterapia.

ESTADO ACTUAL DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La quimioterapia adyuvante o postoperatoria está indicada en los casos de CMI completamente resecados, que cumplan criterios de alto riesgo de recidiva (Tabla II). En el tratamiento adyuvante el beneficio de la poliquimioterapia es superior al de la monoterapia. Además, esta eficacia es mayor en las mujeres más jóvenes (menores de 50 años), y aunque no hay datos claros, se cree que este beneficio probablemente se mantenga en las mujeres de mayor edad (mayores de 70 años).

Un meta-análisis recientemente publicado por *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) (13), viene a avalar el papel de la quimioterapia adyuvante en el CMI. Este meta-análisis incluye 194 ensayos aleatorizados sobre la hormonoterapia y la quimioterapia adyuvantes en CMI, ofreciendo los resultados de los mismos a los 10 y 15 años de seguimiento. Este meta-análisis engloba estudios en

TABLA II

FACTORES DE ALTO RIESGO DE RECIDIVA EN EL CÁNCER DE MAMA OPERABLE

1. Edad menor de 35 años
2. Receptores hormonales (RE y RP) negativos
3. Sobre-expresión de Her-2
4. Adenopatías regionales
5. Tamaño mayor de 1 cm
6. Grado nuclear II-III

los que se emplearon diversos esquemas de quimioterapia como el clásico CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluoruracilo), y esquemas basados en antraciclinas como FAC (5-Fluoruracilo, Adriamicina y Ciclofosfamida) o FEC (5-Fluoruracilo, Epirrubicina y Ciclofosfamida), pero sin incluir los taxanos, ni el trastuzumab.

Este estudio demostró que la quimioterapia adyuvante de unos 6 meses de duración con esquemas basados en antraciclinas como FEC y FAC, reduce el riesgo anual de muerte por CMI en 38% en las mujeres menores de 50 años, y en casi 20% en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años, con independencia del uso de tamoxifeno, estado de los receptores hormonales, afectación de los ganglios axilares u otras características del tumor. Además este meta-análisis demostró que los esquemas con antraciclinas disminuyen significativamente tanto la probabilidad de recidiva, como el riesgo de muerte por cáncer cuando se compara con el esquema clásico de CMF ($p = 0,0001$, y $p = 0,00001$; respectivamente).

Los pacientes que presentan metástasis ganglionares regionales (axilares) tienen un mayor riesgo de recidiva, sobre todo si hay afectación de 4 o más ganglios. En estos casos la asociación de los taxanos (docetaxel o paclitaxel), generalmente, a los esquemas de quimioterapia con antraciclinas mejora claramente la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG). El estudio encabezado por Miguel Martín y sus colaboradores (14) publicado en 2005, evaluó la eficacia de añadir docetaxel a las antraciclinas, de manera concomitante, en pacientes con ganglios positivos. Este ensayo clínico aleatorizado fase III, con 1491 pacientes con CMI y ganglios positivos, comparaba la eficacia del esquema FAC con respecto al esquema TAC (Docetaxel, Adriamicina y Ciclofosfamida) tras la resección quirúrgica completa del tumor primario. Con una mediana de seguimiento de 55 meses la probabilidad de SLE a los 5 años era del 75% en la rama del tratamiento con TAC, frente al 68% de la rama con FAC; lo que representaba una reducción del 28% en el riesgo de recidiva en el grupo del TAC ($p = 0,001$). Así mismo, en el grupo del TAC hubo una reducción del 30% en el riesgo de muerte ($p = 0,008$). Este beneficio en la SLE y en la SG a favor del grupo del TAC se produjo a expensas de una mayor toxicidad hematológica.

El estudio NSABP B-28 (15) evaluó el beneficio de añadir cuatro ciclos de Paclitaxel secuenciales a cuatro ciclos de AC (Adriamicina y Ciclofosfamida) en comparación con el tratamiento clásico de cuatro ciclos de AC en pacientes con CMI con afectación ganglionar. Este estudio evidenció que el tratamiento secuencial de antraciclinas y taxanos era factible, con una toxicidad manejable, y que conseguía aumentar significativamente la SLE [*"Hazard Ratio"* (HR)= 0,83; intervalo de confianza del 95% (IC95%): 0,72-0,95; $p = 0,006$), pero no la SG (HR = 0,93; $p = 0,46$).

Otro estudio digno de mencionar en los pacientes con CMI y afectación axilar es el ensayo MA5, cuya actualización con 10 años de seguimiento demuestra que en la rama de la quimioterapia con antraciclinas (grupo FEC) la SLE y la SG es significativamente superior a la rama del esquema clásico CMF (16).

El trabajo llevado a cabo por Bria y colaboradores (17), que engloba el análisis conjunto de 9 ensayos fase III con más de 15.500 pacientes con CMI, demostró un incremento estadísticamente significativo a favor de los taxanos en la SLE en el conjunto global de las pacientes (HR= 0,86; $p < 0,00001$), así como

en la SLE de las pacientes con ganglios positivos (HR: 0,84; $p < 0,0001$). El mismo beneficio se obtuvo en la SG tanto del conjunto total de las pacientes (HR: 0,87; $p < 0,0001$), como de la población con afectación ganglionar (HR: 0,84; $p < 0,0001$). El beneficio absoluto de los taxanos demostrado en este estudio en la SLE es del 3,3 al 4,6%, y en la SG del 2 al 2,8%.

Un meta-análisis realizado por Gímenez Poderos y colaboradores (18) viene a apoyar la eficacia de los taxanos en la adyuvancia de los CMI con ganglios positivos, demostrando que su empleo como quimioterapia complementaria aumenta significativamente la SLE y la SG a los 5 años.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

La hormonoterapia (HT) adyuvante está indicado en todos los casos de CMI resecaos con receptores de estrógenos y/o de progesterona positivos (19,20), independientemente de haber recibido o no otros tratamientos complementarios como la quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia.

Durante décadas el tamoxifeno ha sido la HT adyuvante de elección, tanto en las mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. Sin embargo, con la introducción de los IA y los análogos de LHRH en el tratamiento de CMI, este panorama ha cambiado radicalmente.

En la actualidad los IA se han convertido en la HT adyuvante de elección en las mujeres posmenopáusicas (21), ya que la mayor eficacia de estos fármacos sobre el tamoxifeno se ha demostrado en múltiples estudios tanto en el tratamiento de los cánceres de mama metastáticos como localizados. Los IA son fármacos capaces de inhibir la producción de estrógenos en los tejidos periféricos en las mujeres posmenopáusicas (22).

Existen dos grandes grupos de IA:

—Los IA esteroideos (exemestano, formestano): dan lugar a una inhibición irreversible de las enzimas aromatasas.

—Los IA no esteroideos (anastrozol, letrozol): se unen de forma competitiva a las aromatasas, lo que provoca una inhibición potencialmente reversible de las mismas.

El estudio ATAC (23), que comparó tamoxifeno frente a anastrozol, y frente a la combinación de los dos fármacos, ha permitido establecer anastrozol como la HT coadyuvante de elección en mujeres posmenopáusicas con CMI localizado. Una posterior actualización de este estudio evidenció que la probabilidad de SLE a los 4 años era significativamente superior en la rama de anastrozol en monoterapia en comparación con el grupo que recibe tamoxifeno (86,9 y 84,5%, respectivamente; HR= 0,86; IC95%: 0,76-0,99; $p = 0,03$). El beneficio obtenido fue mayor en los casos con receptores hormonales positivos (HR = 0,82; $p = 0,014$) (24). Además, el perfil de toxicidad de ambos fármacos fueron diferentes, destacando las artromialgias y las fracturas óseas en el grupo de anastrozol, mientras que las metrorragias, los eventos tromboembólicos, los sofocos y el cáncer de endometrio eran más frecuentes en el grupo de tamoxifeno.

El ensayo BIG 1-98 (25) era un estudio aleatorizado fase III, que incluía 8.010 mujeres que comparaba tamoxifeno con letrozol en la adyuvancia del CMI localizado en mujeres posmenopáusicas. Los resultados preliminares de este estudio, con una mediana de seguimiento de 25,8 meses, demostraron que letrozol disminuía el riesgo de recurrencia de forma significativa (HR= 0,81, IC95%: 0,70-0,93; $p = 0,003$), y sobre todo de la recurrencia a distancia. La SLE estimada a los 5

años era de 84% en el grupo de letrozol frente al 81,4% del grupo de tamoxifeno.

La eficacia de exemestano en la adyuvancia fue evaluado en el ensayo fase III, llevado a cabo por Combes y sus cols. (26); realizando el tratamiento secuencial de tamoxifeno seguido por exemestano, estrategia que también se conoce con el término inglés “switch”. Este estudio con un número total de 4.742 pacientes objetivó que el cambio al exemestano durante 2-3 años, tras un tratamiento con tamoxifeno de 2-3 años (con un total de 5 años de adyuvancia) incrementaba de forma significativa la SLE en comparación con el tratamiento estándar de 5 años de tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas (HR = 0,68; $p < 0,001$, con una mediana de seguimiento de 30,6 meses).

El estudio realizado por Goss y cols. (27) viene a demostrar que la hormonoterapia prolongada en el tiempo, con 5 años más de tratamiento con letrozol tras 5 años de tamoxifeno, mejora claramente los resultados del tratamiento estándar de 5 años con tamoxifeno en mujeres que alcanzan la menopausia tras dicho período. Este estudio con 5.187 pacientes con cáncer de mama localizado, evidenció una SLE significativamente superior en el grupo de letrozol en comparación con el grupo placebo (SLE a los 4 años de 93 y 87%, respectivamente $p = 0,001$).

Por tanto, diversos ensayos clínicos han llevado a un cambio importante en la HT adyuvante en las mujeres posmenopáusicas, estableciéndose un claro beneficio con el uso de los IA no esteroideos durante 5 años, o bien realizando un “switch” a exemestano o letrozol tras un tratamiento inicial con tamoxifeno.

Sin embargo, no se ha producido grandes variaciones en el tratamiento hormonal complementario de las mujeres premenopáusicas, siendo el tamoxifeno el tratamiento adyuvante estándar. Actualmente existe un enorme interés sobre el beneficio de la biterapia, con el uso concomitante de los análogos de LHRH y el tamoxifeno. El beneficio de Goserelin (el análogo de LHRH más usado) en la adyuvancia ha quedado patente tras los resultados del estudio ZIPP (28). Este estudio demuestra que la adición de Goserelin al tamoxifeno en la adyuvancia de mujeres premenopáusicas es más eficaz que el tratamiento estándar (tamoxifeno). Con una mediana de seguimiento de 5,5 años proporciona un beneficio significativo tanto en la SLE (HR= 0,80; IC95%: 0,69, 0,92; $p = 0,002$) como en la SG (HR= 0,81; IC95%: 0,67, 0,99; $p = 0,038$). Aunque, este beneficio debe ser evaluado en futuros ensayos.

Por tanto, en las mujeres premenopáusicas debe tenerse en cuenta los análogos de LHRH como una alternativa al tamoxifeno en la adyuvancia, o usarse en combinación con el tamoxifeno, sobre todo cuando reaparece la menstruación.

CÁNCER DE MAMA HER-2 E INMUNOTERAPIA ADYUVANTE (TRASTUZUMAB)

La sobreexpresión de HER-2 por parte de las células neoplásicas confiere unas características biológicas específicas al CMI (tumores de alto grado, pobremente diferenciado, alto índice mitótico, invasión de ganglios linfáticos), con relevancia clínica, puesto que el subgrupo de cáncer de mama HER-2 positivo presenta un peor pronóstico. Este subgrupo supone aproximadamente el 15-20% de los CMI, de los cuales a su vez el 50% no expresan receptores hormonales (29).

La amplificación del gen HER-2/neu (localizado en cromosoma 17) (30) y la consecuente sobreexpresión de HER-2 se produce en etapas muy precoces del desarrollo tumoral (presente en la fase de carcinoma "in situ").

El subgrupo de carcinoma de mama HER-2 positivos presenta cierto grado de resistencia al tamoxifeno y a la quimioterapia con esquema CMF, lo que obliga a usar quimioterapias con esquemas que incluyan antraciclinas y/o taxanos, así como recurrir a los IA (7).

Sin embargo, con el desarrollo del anticuerpo monoclonal anti-HER2 denominado Trastuzumab (Herceptin) (31) el pronóstico de este subgrupo puede ser modificado, al combinarlo con la quimioterapia. Trastuzumab ha demostrado su utilidad en los cánceres de mama HER-2 positivo metastáticos, y estudios recientes demuestran que su uso tanto en la neoadyuvancia junto con quimioterapia con esquema paclitaxel seguido de FEC (32), como en la coadyuvancia se asocia con una mejora significativa de la SLE, aunque todavía no se ha podido demostrar un aumento de la SG. Sin embargo, su uso se asocia con una preocupante toxicidad cardíaca, en un porcentaje variable de 0,5-4,1%, en forma de insuficiencia cardíaca sistólica severa por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En el ensayo B-31, el tratamiento con AC seguido por trastuzumab y paclitaxel se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 33 % en el riesgo de muerte (P = 0,015) (33). Y en el ensayo HERA llevado por Piccart-Gebhart y sus colaboradores la combinación de diversos esquemas de quimioterapia y un año de trastuzumab mejoró significativamente la SLE, con un beneficio absoluto de 8,4% a los dos años (34).

Como conclusión, actualmente en los casos de CMI Her-2 positivo trastuzumab representa un papel esencial en el trata-

miento complementario de los casos completamente reseca- dos, ya que es capaz de modificar la historia natural de la enfermedad. Nuevos fármacos están siendo estudiados en el subgrupo de CMI Her-2 positivo con resultados esperanzadores, como lapatinib y pertuzumab.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS Y CONCLUSIONES

En la actualidad existe un enorme interés en conocer los factores predictivos de respuesta a la quimioterapia, como ocurre en los casos Her-2 positivos y trastuzumab. En este sentido cabe mencionar los resultados vertidos por el estudio *Scandinavian Breast Group Trial 9401* (35), que sugiere que la co-amplificación de los genes Her-2/neu y topoisomerasa alfa-2 podría definir un nuevo subgrupo de CMI de alto riesgo de recidiva, que se beneficiaría en mayor grado del uso de esquemas de quimioterapia con antraciclinas. Aunque este hallazgo requiere futuras investigaciones en ensayos clínicos amplios y con diseños prospectivos.

La radioterapia adyuvante está indicado en todos los casos en los que se realicen cualquier tipo de CC (cuadrantectomía, segmentectomía o tumorectomía), así como en determinados casos tras la MRM (4 o más ganglios axilares afectados o tumores estadio III, excepto el estadio T3 N0 M0).

Como conclusión cabe mencionar que la quimioterapia adyuvante aporta beneficio en cualquier caso de CMI reseca- do, pero este beneficio es mayor en los casos de alto riesgo. La HT complementaria es, así mismo, de gran importancia en los casos con receptores hormonales positivos. Y por último, con la introducción de trastuzumab es posible cambiar la historia natural de los CMI Her-2 positivos.

Bibliografía

- Jemal A, Tiwani RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
- Whittemore AS. Risk of breast cancer in carriers of BRCA gene mutations. *N Engl J Med* 1997; 337: 788-93.
- Ford D, Easton DF, Stratton M. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The breast cancer linkage consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-81.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
- Pritchard KI. The best use of adjuvant endocrine treatments. *Breast* 2003; 12: 497-503.
- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-7.
- Khosravi P, Pérez Manga G. La relevancia clínica de la sobreexpresión de HER-2 en el cáncer de mama. *An MED Interna* 2006; 23: 103-4.
- Khosravi P, Díaz VM. Bifosfonatos en oncología. *An Med Interna* 2005; 22: 544-547.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
- McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2560-65.
- Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553-9.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2302-13.
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-96.
- Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Sheferd LE, TU D, Paul N. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5166-70.
- Bria E, Nistico C, Cuppone F, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106: 2337-44.

18. Gimenez T, Gaminde I, Iruin A, Napal V. Taxanes in the adjuvant therapy of breast cancer with positive nodes: a meta-analysis. *Farm Hosp* 2005; 29: 75-85.
19. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. 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: 1474-8.
20. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1973-7.
21. Ravdin P. Aromatase inhibitors for the endocrine adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet*. 2002; 359: 2126-2127.
22. Piccart-Gebhardt MJ. New stars in the treatment of early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1140-42.
23. ATAC 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: 2131-2139.
24. ATAC Trialists' Group. Anastrozole Alone or in Combination with Tamoxifen versus Tamoxifen Alone for Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trial Efficacy and Safety Update Analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
25. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.
26. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, 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: 1081-92.
27. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802.
28. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, et al. Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 895-904.
29. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2 of breast cancers. *N Engl J Med* 2003; 349: 1652-1654.
30. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2339-47.
31. Bell R. What can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer? *Oncology* 2002; 63: 39-46.
32. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1215-21.
33. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
34. Piccart-Gebhardt MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
35. Tanner M, Isola J, Wiklund T, et al. Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2428-36.