

## Consenso

Medwave. Año X, No. 1, Enero 2010. Creative Commons, Open Access.

# Revisión de la literatura para terapia sistémica del cáncer de mama en etapas tempranas

**Autores:** Jorge Gutiérrez<sup>(1)</sup>, Alejandro Acevedo<sup>(1)</sup>, Lucía Bronfman<sup>(1)</sup>, Humberto Cerda<sup>(1)</sup>, Luis Cereceda<sup>(1)</sup>, José Miguel Reyes<sup>(1)</sup>, Claudia Salas<sup>(1)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Sociedad Chilena de Mastología

**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/10.5867/medwave.2010.01.4339>

## Ficha del Artículo

**Citación:** Gutiérrez J, Acevedo A, Bronfman L, Cerda H, Cereceda L, Reyes J, et al. Revisión de la literatura para terapia sistémica del cáncer de mama en etapas tempranas. *Medwave* 2010 Ene;10(01). doi: 10.5867/medwave.2010.01.4339

**Fecha de envío:** 19/8/2009

**Fecha de aceptación:** 26/8/2009

**Fecha de publicación:** 1/1/2010

**Origen:** no solicitado

**Tipo de revisión:** con revisión por pares externa

**Palabras clave:** terapia sistémica, etapas tempranas, cáncer de mama

## Introducción

La terapia sistémica ha modificado la evolución biológica natural del cáncer de mama temprano. Al uso tradicional de la terapia endocrina y la quimioterapia (QT), se han agregado actualmente las terapias biológicas.

Desde el último consenso han surgido nuevos datos en puntos muy importantes como la utilización de las técnicas de biología molecular para distinguir factores pronósticos y predictivos en la terapia adyuvante del cáncer de mama. También se ha podido establecer, mediante estudios prospectivos de gran tamaño, el beneficio de medicamentos como los inhibidores de aromatasa, taxanos y trastuzumab.

Estos puntos y otros que siguen siendo discutidos, como por ejemplo la duración óptima de la terapia endocrina, el papel de las dosis densas de QT, si hay aún un papel para la combinación de ciclofosfamida, methotrexate y 5 fluoruracilo (CMF) y la QT en pacientes añosos, han sido los temas de esta revisión.

## Objetivos Específicos

Este grupo se planteó los siguientes objetivos específicos:

- Determinar si hay pacientes que no requieren de terapia sistémica adyuvante.
- Recomendar o no, el uso de los marcadores biológicos del cáncer de mama para seleccionar las terapias.
- Precisar si aún hay indicaciones para emplear el esquema CMF.
- Concluir si hay indicaciones para el uso de dosis densas de QT.

- Determinar cuál sería el uso adecuado de los inhibidores de aromatasa en nuestro medio.
- Especificar que indicaciones persisten del tamoxifeno.
- Determinar cuál es la duración óptima de la terapia endocrina.
- Revisar la indicación de trastuzumab, en adyuvancia, en nuestro país.
- Indicar cuál es el papel de la supresión ovárica.
- Precisar las indicaciones de los taxanos, en nuestra realidad.
- Especificar si las pacientes de mayor edad se benefician de la QT adyuvante.

## Síntesis de la Evidencia y Recomendaciones

### 1. ¿Qué Pacientes No Tienen Indicación de Terapia Sistémica?

**Síntesis de la evidencia:**

Se analizaron 5 estudios: 1 revisión sistemática que incluyó series de casos y cohortes retrospectivas, 3 estudios También de cohortes y la publicación de opinión de expertos de la Conferencia de St. Gallen.

El criterio de St. Gallen (Goldhirsh, 2007) se ha tomado como una referencia razonable. En esa recomendación se define al grupo que no necesita terapia sistémica (riesgo bajo) de la siguiente forma: mayores de 35 años, axila negativa, tumores menores de 2 cm, grado histológico I y sin invasión vascular, que tienen receptores de estrógeno y progesterona negativos. Las enfermas con las mismas características, pero con receptores hormonales positivos, deben recibir terapia endocrina.

Se ha puesto énfasis en la importancia del grado histológico y la invasión vascular. Por ejemplo, las pacientes con alto grado histológico o con invasión vascular pueden presentar 25% de recaídas en un plazo de 10 años si no reciben terapia sistémica (Hanrahan, 2006).

En las pacientes con sobreexpresión de HER-2 se ha planteado una consideración especial. En ellas, la conferencia de St. Gallen plantea el uso de trastuzumab si sus tumores son mayores de 1 cm. En un estudio retrospectivo presentado en poster en el simposio de cáncer de mama de San Antonio de 2008, que incluyó 1369 enfermas con T1a y b, N0 MO, con una mediana de seguimiento de 74 meses, se detectó 23% de recaídas a los 5 años (Rakkhit, 2009). Esos datos sugieren la necesidad de terapia sistémica que incluya el uso de trastuzumab en estas enfermas.

Otro estudio retrospectivo evaluó la situación de 362 enfermas consideradas de riesgo bajo: axila negativa, grado histológico I o II. El 71% tenía tumores menores a 2 cm. La diferencia en supervivencia específica para cáncer de mama a los 5 años es notable, en perjuicio de las enfermas con sobreexpresión de HER-2, 68% versus 96%,  $p < 0,001$ , HR 5,65 (IC 95% 2,4–13,1). Concluye que las enfermas con sobreexpresión de este gen no pueden ser clasificadas de bajo riesgo (Tovey, 2009). Finalmente, Chia y colaboradores, evaluaron la relación entre sobreexpresión de HER-2 y pronóstico en enfermas con axila negativa. El estudio retrospectivo demostró, en el grupo total de 1.245 enfermas, el valor pronóstico adverso de la sobreexpresión del gen. Sin embargo, en los estadios I y específicamente en los tumores menores de 1 cm, hubo una tendencia a un peor pronóstico el que, probablemente por el bajo número de casos, no alcanzó una diferencia significativa (Chia, 2008).

*Nivel de evidencia: II*

#### **Recomendación:**

- Se propone continuar con los criterios de St. Gallen que apoya no efectuar terapia sistémica adyuvante las enfermas mayores de 35 años, sin compromiso axilar, con grado histológico I, sin invasión vascular y con receptores de estrógeno y progesterona negativos.
- Las enfermas con sobreexpresión de HER-2 deben recibir tratamiento si sus tumores son mayores de 1 cm.

## **2. ¿Cuál es la Utilidad de los Marcadores en la Selección de la Terapia?**

#### **Síntesis de la evidencia:**

El uso de marcadores es un tipo de prueba diagnóstica que sirve para seleccionar la terapia.

Se identificaron 14 estudios de los cuales una era una revisión sistemática de 26 estudios sobre los 3 exámenes de expresión de genes disponibles en forma comercial: Oncotype DX, Mammaprint y H/I. Los otros artículos correspondieron a un estudio de subgrupo de ECR, dos

revisiones narrativas, cinco estudios de cohortes retrospectivas, un análisis de subgrupo de un estudio de cohorte y uno de opinión de expertos. No se encontraron revisiones sistemáticas con metaanálisis de pruebas diagnósticas ni estudios con "gold standard" definido.

Está establecido el valor predictivo de los receptores de estrógeno y progesterona para indicar la terapia endocrina. Del mismo modo, está bien documentada la necesidad de determinar HER-2 para el tratamiento con trastuzumab (Goldhirsh, 2007).

La discusión actual se plantea frente al aporte de los datos de biología molecular. Hay dos formas de establecer parámetros pronósticos, y a veces predictivos: por PCR o por microensayo.

Usando la técnica de PCR, Paik y colaboradores (Paik, 2006) desarrollaron un score con una variable continua, llamado Oncotype DX, que permite clasificar las enfermas con receptores de estrógeno positivo y axila negativa en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. El score se calcula en base a 16 genes y 5 de referencia que incluyen genes de proliferación y de respuesta endocrina, y se obtuvo en forma retrospectiva de material de biopsias de los estudios del NSABP. Al mismo tiempo y recurriendo a pacientes del estudio NSABP B-20 pudieron mostrar que el agregado de QT de tipo CMF sólo era útil en las pacientes de riesgo alto. Tiene la ventaja que se efectúa en material parafinado. Está en marcha un estudio prospectivo llamado TAYLOR para validar estos datos.

Entre los exámenes más conocidos usando el microensayo está la firma genética (FG) de Asterdam, conocida comercialmente como Mammaprint, y que se efectúa mediante el método Agilent que requiere de material fresco. La FG también se obtuvo mediante un estudio retrospectivo de biopsias de pacientes con axila positiva y negativa y con tumores menores de 5 cm (Van de Vijver, 2002). Se seleccionaron 70 genes en un grupo previo de cánceres de mama con axila negativa. El análisis final se efectuó en 295 enfermas que incluyen 61 del estudio piloto. El examen permite dividir las pacientes en dos grupos de riesgo, bajo y alto, y sugiere que las primeras no requerirían de QT. La importancia de esta separación es que el grupo de riesgo bajo es substancialmente mayor al que se obtiene con los criterios clínicos reduciendo en forma importante la necesidad de QT. Previo a poner en marcha un estudio prospectivo, se efectuó un estudio de validación en varios centros europeos con uso retrospectivo de material de biopsia (MINDACT). Los resultados fueron similares al estudio piloto de Amsterdam (Buyse, 2006).

Se han publicado diversas otras firmas genéticas con resultados semejantes: FG de Rotterdam (Wang, 2005), validada en una serie independiente (Foekens, 2006) y en la misma serie que se usó en el estudio de Amsterdam (Demedt, 2007), la FG de invasión, IGS (Liu, 2007), score de metástasis (Tutt, 2008), grado histológico molecular (GGI) (Sotiriou en Stadler, 2008). Los estudios comparativos de estas FG han dado resultados

compatibles a pesar que comparten muy pocos genes (Fan, 2006; Marchioni, 2008; Puztai, 2007; Stadler, 2008). La explicación de esta concordancia estaría en que los genes actúan a través de una red y si toman un número alto de genes se podrá alcanzar la información buscada. Hace excepción la firma de 12 genes de Tatt, todos involucrados en proliferación celular lo que sugiere que, tal vez enfocando el estudio en genes de proliferación se podría reducir el número de genes necesario para lograr resultados útiles.

Los estudios con RT-PCR como el Oncotype tienen la ventaja de ser más reproducibles y son los únicos que ha mostrado valor predictivo frente al uso de QT, aunque tienen el defecto de haber sido diseñados para una población muy acotada: RE+ N0. Desconocemos su utilidad en una población más heterogénea.

Los estudios con microensayo se han desarrollado en poblaciones más amplias pero tienen el defecto de su menor reproducibilidad por la labilidad de RNA. A modo de ejemplo el test comercial Mammaprint da resultados algo diferentes a la FG original de Ámsterdam.

*Nivel de evidencia: III*

#### **Recomendación:**

- Estos test no deben aplicarse en la práctica clínica diaria hasta que hayan sido validados en estudios clínicos prospectivos.

### **3. ¿Cuáles son las Indicaciones Actuales del CMF?**

#### **Síntesis de la evidencia:**

Se analizaron 9 publicaciones de las cuales 5 se refieren al uso de antraciclina y la toxicidad de éstas; 1 metaanálisis de ECR, 1 análisis de 8 ensayos clínicos de epirrubicina, 1 párrafo de libro de texto sobre toxicidad cardíaca de antraciclina, 1 estudio de cohorte de tratamiento con antraciclina versus no antraciclina y dos estudios de cohorte australianos para medir el riesgo de leucemia. Para el estudio del efecto de CMF se consideró 1 estudio de opinión de expertos, el análisis del protocolo SWOG s8897 INT102 que mide los efectos tóxicos tardíos de CMF versus CAF y el análisis de 3 protocolos con pacientes tratadas con CMF y con CMF + antraciclina.

El uso del esquema que asocia ciclofosfamida, metotrexato y 5 fluoruracilo (CMF) ha disminuido mucho desde la demostración por el metaanálisis de la superioridad de los esquemas con antraciclina (Trialists', 2005). En el hecho, la principal indicación recae en las enfermas en las cuales se desea evitar la toxicidad de las antraciclina. En el consenso de St. Gallen se estimó apropiado el uso de CMF en aquellas pacientes con respuesta endocrina alta o intermedia pero con factores de riesgo, excluyendo la positividad de HER-2. También puede emplearse cuando el uso de antraciclina está contraindicado por disfunción ventricular izquierda: fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 50% (De Vita, 2008).

En general, la preocupación con el uso de esquemas con antraciclina se centra en el riesgo de las complicaciones tardías, como leucemias agudas y toxicidad cardíaca.

El esquema CMF no aumenta la incidencia de leucemias agudas y mielodisplasias con respecto a las cifras de la población general.

Un estudio poblacional australiano mostró que las sobrevivientes de cáncer de mama tenían una probabilidad de 2,6 veces mayor de desarrollar leucemia aguda y mielodisplasias con respecto a la población general. Sin embargo, no hubo diferencias entre las cohortes tratadas entre 1982 y 1990 (poco uso de antraciclina) y entre 1991 y 2004 (mayor uso de antraciclina) (Beadle, 2009), por lo que no parece haber un riesgo substancial de leucemia aguda luego del uso de antraciclina.

En cuanto al riesgo de cardiotoxicidad, en un estudio efectuado en Francia de cohortes tratadas con epirrubicina, el riesgo de presentar disfunción sistólica fue de 1,36 a los 7 años; la mayor parte de las alteraciones se produjo en los primeros dos años y fueron factores de riesgo la edad mayor de 65 años y un índice de masa corporal mayor a 27 (Fumoleau, 2005).

El análisis retrospectivo de los estudios del SWOG que compara el uso de adriamicina versus CMF, no demostró un mayor compromiso de la función cardíaca con un seguimiento hasta 13 años (Ganz, 2008).

Finalmente un estudio del SEER señala un 26% de mayor riesgo con antraciclina comparado con QT sin antraciclina. La incidencia del daño cardíaco se duplica cada 10 años y aparecen como factores de riesgo la presencia de enfermedad coronaria, enfisema pulmonar, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica y diabetes (Beadle, 2009).

En resumen, no parece haber un riesgo mayor de leucemia aguda de importancia con el uso de antraciclina. En cambio, sí hay un incremento de toxicidad cardíaca a largo plazo, especialmente en los grupos de riesgo.

*Nivel de evidencia: I*

#### **Recomendación:**

- El esquema CMF puede ser una opción de tratamiento sistémico en pacientes poco sensibles a terapia endocrina y sin sobreexpresión de HER-2, pero que presentan factores de riesgo que justifican la necesidad de QT.
- Su primera indicación es en enfermas con función ventricular disminuida o que presentan factores de riesgo para toxicidad cardíaca a largo plazo como enfermedad coronaria, enfisema pulmonar, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica y diabetes.

#### 4. ¿Cuál es el Papel de las Dosis Densas de QT?

##### Síntesis de la evidencia:

Hay un solo estudio publicado de distribución aleatoria, prospectivo, que muestra en un grupo de 2000 enfermas una ventaja de la dosis densa sobre la QT convencional. En la dosis densa se emplea el mismo esquema tradicional de 4 doxorubicina + ciclofosfamida (AC) seguido de 4 ciclos con paclitaxel pero, a diferencia del esquema original que era cada 21 días, la administración se hace cada 2 semanas con apoyo de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

La diferencia a favor de la dosis densa con un seguimiento de 36 meses, se tradujo en la mejoría de la supervivencia libre de enfermedad (objetivo primario) en un 26% HR de 0,76,  $p=0,010$  y una supervivencia libre de enfermedad, estimada a 4 años de 82 versus 75% (Citron, 2003). No hubo diferencias en la supervivencia global.

Una puesta al día presentada en el simposio de San Antonio en 2005 con un seguimiento de 78 meses, mostró un mayor porcentaje de recaídas en la QT tradicional: HR 1,25 (IC 25% 1,05–1,49)  $p=0,012$ . Hubo, esta vez, una diferencia significativa en el número de fallecidos 168 versus 202 con un valor de  $p$  de 0,041

Un segundo estudio de dosis densa fue presentado en el simposio de San Antonio 2006 (abstract 41). Se trató de un estudio multicéntrico alemán con 1.255 enfermas con más de 4 ganglios axilares comprometidos. Se comparó una rama de dosis densa con epirubicina, paclitaxel y ciclofosfamida, administrados cada dos semanas, con el apoyo de G-CSF, con el esquema de 4AC seguido de 4 paclitaxel administrados cada 3 semanas. Luego de un seguimiento de 62 meses, la supervivencia libre de enfermedad favoreció la dosis densa: 70 versus 62% HR 0,72 (95% IC 0,59–0,87)  $p=0,00079$  y también en la sobrevida global: 82% versus 77% HR 0,76 (0,59–0,97)  $p=0,025$ .

*Nivel de evidencia: I*

##### Recomendación:

- El uso de dosis densa se propone para las enfermas con factores de riesgo como triple negativo y más de 4 ganglios axilares comprometidos, lo que condiciona un muy mal pronóstico.

#### 5. ¿Cuáles son las Indicaciones de los Inhibidores de Aromatasa? ¿Es Costo - Efectivo su Uso en Chile con Respecto a Otras Alternativas de Tratamiento?

##### Síntesis de la evidencia:

Se identificaron 5 estudios de ECR de protocolos de estudios fase III y 1 estudio de costo-efectividad. La comparación de la administración de inhibidores de aromatasa (IA) con el uso de tamoxifeno (Tam) ha demostrado superioridad del IA sólo en la supervivencia libre de enfermedad. Esto se ha logrado cuando se emplea

el IA desde el inicio (ATAC Trialists' Group, 2005; Coates, 2007), o como alternancia, luego de 2 a 3 años de uso de tamoxifeno (Coombes, 2007; Bocardo, 2005; Jackez, 2005) o luego de 5 años con tamoxifeno (Goss, 2005).

Se trata de estudios con un número muy alto de enfermas, por lo cual se alcanzan valores de significación elevados, pero las diferencias absolutas de supervivencia libre de enfermedad sólo fluctúan entre 3 y 5%. No hay diferencias significativas en la supervivencia global.

En un metaanálisis presentado en el simposio de San Antonio 2008 (Ingle, 2008) se agruparon los estudios en 2 cohortes: cohorte 1, uso de IA versus Tam desde el inicio, ambos por 5 años; y cohorte 2, uso de IA luego de 2 a 3 años de Tam versus Tam por 5 años. La cohorte 1 con 9.856 enfermas muestra una diferencia absoluta de 2,3% ( $p=0,00004$ ) y una mejoría en la supervivencia de 1%. La cohorte 2 con 9.015 enfermas alcanza una diferencia absoluta de supervivencia libre de recaídas de 3,5% ( $p<0,0001$ ) y una mejoría absoluta en la supervivencia de 1,6%, lo que alcanza valores de significación estadística a favor del uso de IAs ( $p=0,02$ ). En este metaanálisis y al igual que en la puesta al día del estudio BIG-01 98 (Mauridsen, 2008) se aprecia que el beneficio de usar el IA se obtiene en los primeros 2 años. En el BIG-01 98 se obtiene además un mejor resultado al usar letrozole desde el inicio versus Tam inicial seguido del IA.

*Nivel de evidencia: I*

##### Recomendación:

- Los estudios analizados muestran beneficio al agregar un IA en algún momento de la terapia adyuvante de las pacientes post menopáusicas. Los IA se deberán usar desde el inicio en pacientes con alto riesgo de recaída temprana y en aquellas en las cuales la actividad del tamoxifeno está disminuida por la presencia de una variante de mala metabolización de la enzima CYP2D6 o por el uso de antidepresivos anti serotoninérgicos.
- Si bien en Chile no hay estudios sobre su costo-efectividad, diversos estudios internacionales sí consideran esta terapia costo-efectiva (Younis, 2007). Los resultados, de estos estudios, no son extrapolables a nuestra realidad ya que dependen de una decisión política en relación a cuanto es lo aceptable gastar con respecto a un determinado beneficio por enfermo.

#### 6. ¿Cuáles son las Indicaciones del Tamoxifeno?

##### Síntesis de la evidencia:

Se revisó el metaanálisis de varios miles de pacientes analizadas de acuerdo a características de la paciente y del tumor (Trialists', 2005).

Esta pregunta fue evaluada en detalle en el consenso anterior. La evidencia actual apoya que no ha habido cambio en sus indicaciones desde el análisis de 2003. Por este motivo la sugerencia del grupo es enfocar la discusión en su posible remplazo por IA, lo que se discute en la pregunta 5.

### Recomendación:

- El tamoxifeno está indicado en todas las pacientes, pre o post menopáusicas, con receptores de estrógeno y progesterona positivos. El efecto es independiente de la edad y de otras características tumorales a excepción del estado axilar, ya que el beneficio sería mayor en el cáncer de mama con axila positiva (Trialists', 2005).

## 7. ¿Cuál es la Duración Ideal de la Terapia Endocrina?

### Síntesis de la evidencia:

Estudios antiguos y con un número insuficiente de enfermos (Tormey, 1996; Fisher, 2001; Stewart 2001) no mostraron un beneficio de prolongar el tratamiento endocrino más allá de 5 años.

Estudios actuales y de mayor tamaño muestral, estudio ATLAS y aTTom sugieren beneficio de la prolongación del tratamiento hasta 10 años (Peto, 2007; Gray, 2008). Sin embargo en la reunión de septiembre de los metaanálisis del Trialist (datos no publicados), se agruparon 20.000 enfermas en estudios en los cuales se hizo la pregunta de 5 versus 10 años. El RR de recurrencia, a favor de los 10 años fue 0,88 2 p 0,005. Esta disminución en las recaídas no se tradujo en una diferencia significativa de la mortalidad (R. Arriagada presentación en el Congreso Internacional de Córdoba 2008). Ambos estudios tienen el inconveniente de incluir pacientes con receptores desconocidos.

*Nivel de evidencia: II*

### Recomendación:

- Los datos publicados siguen recomendando el uso de terapia endocrina por 5 años, con la excepción del estudio MA-17 (Goss, 2005).

## 8. Uso de la Trastuzumab en Adyuvancia, Incluyendo Costo - Efectividad

### Síntesis de la evidencia:

Se analizan 11 publicaciones de 10 estudios, de las cuales 5 corresponden a protocolos de ECR, 3 a revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECR y 2 estudios de costo-efectividad.

El uso de la trastuzumab en adyuvancia ha sido evaluado en diversos estudios que han tomado como objetivo principal la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global es de poca utilidad en los estudios de cáncer de mama por el relativo buen pronóstico de las enfermas que recaen, lo que obligaría a un seguimiento muy prolongado. Además el resultado estaría influenciado por las diferencias de los tratamientos de rescate y más aún por la necesidad ética, luego de conocer los primeros resultados positivos, de proporcionar terapias como trastuzumab a las pacientes de las ramas de observación.

El estudio HERA (Smith, 2007), en 3.400 enfermas en que se comparó 1 año de trastuzumab versus observación (aún no se ha analizado la comparación de 1 año versus 2 años) con una mediana de seguimiento de 2 años, mostró un beneficio absoluto en supervivencia libre de enfermedad de 6,3%, HR 0,64 (IC 95% 0,54-0,76)  $p < 0,0001$ . La supervivencia global mostró una ventaja absoluta de 2,7%, HR 0,66 (IC 95% 0,47-0,91)  $p = 0,00115$ . Cabe destacar que en la última presentación del estudio, en St. Gallen se pierde la ventaja de la supervivencia global probablemente porque el 40% de de las pacientes de la rama de observación recibe trastuzumab (contaminando los resultados, hecho mencionado en el párrafo anterior).

Otro estudio muy importante sobre el tema es la combinación de ensayos norteamericanos con protocolos asimilables: NSABP B-31 y NCCTG N-8831. Se incluyeron 3.969 pacientes con axila positiva y axila negativa de alto riesgo. Luego de una mediana de seguimiento de 2,9 años, la supervivencia libre de enfermedad estimada a 4 años fue para la rama con trastuzumab 85,9% versus 73% en la rama de observación. También la supervivencia global fue mejor con trastuzumab 92,6% versus 89,4% HR 0,63  $p < 0,0004$ .

El estudio BCIRG006, también agrupó un número importante de enfermas: 3.222. Se compararon 3 ramas: una sin trastuzumab, otra con trastuzumab y antraciclina y finalmente un grupo con trastuzumab y sin antraciclina. El grupo incluye 29% de enfermas con axila negativa de alto riesgo. En la última puesta al día presentada en San Antonio 2006 con una mediana de seguimiento de 36 meses, se mostró la superioridad de la rama con antraciclina y trastuzumab en la supervivencia libre de enfermedad: HR 0,61  $p < 0,0001$ . También fue superior la rama sin antraciclina: HR 0,67  $p = 0,00003$ . Las diferencias también fueron superiores en la sobrevida global: rama con antraciclina: HR 0,59  $p = 0,004$  y sin antraciclina: 0,66  $p = 0,017$ .

Se han publicado dos metaanálisis "de la literatura". El primero agrupa 9.177 enfermas de 5 estudios de distribución aleatoria (Viani, 2007). Se obtiene una reducción de las recurrencias de 15,3% a 8,2%, OR 0,53,  $p < 0,00001$ , test de heterogeneidad 0,36. También se alcanzan valores significativos en la reducción de la mortalidad: de 8,5% a 6%, OR 0,52  $p < 0,00001$ , test de heterogeneidad 0,28. El segundo (Dahabreh, 2008) junta 13.493 enfermas, también de 5 estudios. Los resultados de supervivencia libre de recaídas (SLR) y supervivencia global (SG) también alcanzan valores altamente significativos: SLR: RR 0,62  $p < 0,0001$  y SG RR 0,66  $p < 0,001$ .

El tema de costo-efectividad se ha planteado fundamentalmente por el alto precio de la trastuzumab. No hay estudios chilenos al respecto, pero el tratamiento se considera costo-efectivo en EEUU e Italia (Liberato, 2007; Kurian, 2007). Estos datos no son aplicables a nuestra realidad ya que dependen de una decisión política, como se señaló para el caso de los IA.

También es un tema de discusión en qué enfermas se debe aplicar el tratamiento. Los primeros ensayos se aplicaron a pacientes con axila positiva, pero cabe destacar que casi un tercio de las enfermas reclutadas en el BCIRG 006 corresponden a enfermas con axila negativa con factores de riesgo. Se ha demostrado el mal pronóstico de las enfermas con axila negativa y HER2neu positivo (Chia, 2008) A los 10 años la SLR es 65,9% en las paciente con HER-2 positivo versus 75,5% de las enfermas que no sobreexpresan el gen,  $p=0,01$ , la SLR a distancia es 71,2% versus 81,8%,  $p=0,004$ , la supervivencia específica para cáncer de mama es 75,7% y 83,3% respectivamente,  $p=0,01$  y la diferencia en la supervivencia global se acerca a los valores de significación: 65% versus 74,4%,  $p=0,06$ .

No se encontró diferencias pronosticas en los tumores menores de 1 cm.

Un punto sin aclarar es la duración necesaria de la terapia adyuvante. Un estudio pequeño encontró que en el subgrupo de enfermas que sobreexpresaban el gen, bastaba con 9 semanas de trastuzumab para obtener los mismos resultados positivos (Joensuu, 2006). Aún no se conoce la comparación de 1 año con 2 años que está pendiente en el estudio HERA.

*Nivel de evidencia: I*

#### **Recomendación:**

#### **Síntesis de la evidencia:**

Se analizan 11 publicaciones de 10 estudios, de las cuales 5 corresponden a protocolos de ECR, 3 a revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECR y 2 estudios de costo-efectividad.

El uso de la trastuzumab en adyuvancia ha sido evaluado en diversos estudios que han tomado como objetivo principal la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global es de poca utilidad en los estudios de cáncer de mama por el relativo buen pronóstico de las enfermas que recaen, lo que obligaría a un seguimiento muy prolongado. Además el resultado estaría influenciado por las diferencias de los tratamientos de rescate y más aún por la necesidad ética, luego de conocer los primeros resultados positivos, de proporcionar terapias como trastuzumab a las pacientes de las ramas de observación.

El estudio HERA (Smith, 2007), en 3.400 enfermas en que se comparó 1 año de trastuzumab versus observación (aún no se ha analizado la comparación de 1 año versus 2 años) con una mediana de seguimiento de 2 años, mostró un beneficio absoluto en supervivencia libre de enfermedad de 6,3%, HR 0,64 (IC 95% 0,54-0,76)  $p<0,0001$ . La supervivencia global mostró una ventaja absoluta de 2,7%, HR 0,66 (IC 95% 0,47-0,91)  $p=0,00115$ . Cabe destacar que en la última presentación del estudio, en St. Gallen se pierde la ventaja de la supervivencia global probablemente porque el 40% de las pacientes de la rama de observación recibe

trastuzumab (contaminando los resultados, hecho mencionado en el párrafo anterior).

Otro estudio muy importante sobre el tema es la combinación de ensayos norteamericanos con protocolos asimilables: NSABP B-31 y NCCTG N-8831. Se incluyeron 3.969 pacientes con axila positiva y axila negativa de alto riesgo. Luego de una mediana de seguimiento de 2,9 años, la supervivencia libre de enfermedad estimada a 4 años fue para la rama con trastuzumab 85,9% versus 73% en la rama de observación. También la supervivencia global fue mejor con trastuzumab 92,6% versus 89,4% HR 0,63  $p<0,0004$ .

El estudio BCIRG006, también agrupó un número importante de enfermas: 3.222. Se compararon 3 ramas: una sin trastuzumab, otra con trastuzumab y antraciclina y finalmente un grupo con trastuzumab y sin antraciclina. El grupo incluye 29% de enfermas con axila negativa de alto riesgo. En la última puesta al día presentada en San Antonio 2006 con una mediana de seguimiento de 36 meses, se mostró la superioridad de la rama con antraciclina y trastuzumab en la supervivencia libre de enfermedad: HR 0,61  $p<0,0001$ . También fue superior la rama sin antraciclina: HR 0,67  $p=0,00003$ . Las diferencias también fueron superiores en la sobrevida global: rama con antraciclina: HR 0,59  $p=0,004$  y sin antraciclina: 0,66  $p=0,017$ .

Se han publicado dos metaanálisis "de la literatura". El primero agrupa 9.177 enfermas de 5 estudios de distribución aleatoria (Viani, 2007). Se obtiene una reducción de la recurrencia de 15,3% a 8,2%, OR 0,53,  $p<0,00001$ , test de heterogeneidad 0,36. También se alcanzan valores significativos en la reducción de la mortalidad: de 8,5% a 6%, OR 0,52  $p<0,00001$ , test de heterogeneidad 0,28. El segundo (Dahabreh, 2008) junta 13.493 enfermas, también de 5 estudios. Los resultados de supervivencia libre de recaídas (SLR) y supervivencia global (SG) también alcanzan valores altamente significativos: SLR: RR 0,62  $p<0,0001$  y SG RR 0,66  $p<0,001$ .

El tema de costo-efectividad se ha planteado fundamentalmente por el alto precio de la trastuzumab. No hay estudios chilenos al respecto, pero el tratamiento se considera costo-efectivo en EEUU e Italia (Liberato, 2007; Kurian, 2007). Estos datos no son aplicables a nuestra realidad ya que dependen de una decisión política, como se señaló para el caso de los IA.

También es un tema de discusión en qué enfermas se debe aplicar el tratamiento. Los primeros ensayos se aplicaron a pacientes con axila positiva, pero cabe destacar que casi un tercio de las enfermas reclutadas en el BCIRG 006 corresponden a enfermas con axila negativa con factores de riesgo. Se ha demostrado el mal pronóstico de las enfermas con axila negativa y HER2neu positivo (Chia, 2008) A los 10 años la SLR es 65,9% en las paciente con HER-2 positivo versus 75,5% de las enfermas que no sobreexpresan el gen,  $p=0,01$ , la SLR a distancia es 71,2% versus 81,8%,  $p=0,004$ , la

supervivencia específica para cáncer de mama es 75,7% y 83,3% respectivamente,  $p=0,01$  y la diferencia en la supervivencia global se acerca a los valores de significación: 65% versus 74,4%,  $p=0,06$ .

No se encontraron diferencias pronósticas en los tumores menores de 1 cm.

Un punto sin aclarar es la duración necesaria de la terapia adyuvante. Un estudio pequeño encontró que en el subgrupo de enfermas que sobreexpresaban el gen, bastaba con 9 semanas de trastuzumab para obtener los mismos resultados positivos (Joensuu, 2006). Aún no se conoce la comparación de 1 año con 2 años que está pendiente en el estudio HERA.

*Nivel de evidencia: I*

#### **Recomendación:**

- Se debe emplear trastuzumab en adyuvancia en todas las enfermas que sobreexpresen el gen HER-2, con axila positiva y en axila negativa con tumores mayores a 1 cm. La duración recomendada es de 1 año.

### **9. ¿Cuál es el Papel de la Supresión Ovárica?**

#### **Síntesis de la evidencia:**

Se analizaron 13 publicaciones de las cuales 3 eran revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECR, 3 revisiones narrativas y 5 protocolos de ECR más un artículo de opinión editorial y otro de contenido de programa educativo.

Los estudios que analizan sustituir la QT por la ablación ovárica tienen muchas limitaciones porque incluyen pacientes RE + y negativos, incluyen ramas de QT sin tamoxifeno y no incluyen QT con antraciclinas (Cianfrocca, 2005).

Si bien el beneficio terapéutico de la amenorrea post QT no está claramente demostrado (Walshe, 2006), hay alguna evidencia que la supresión ovárica puede dar una ventaja adicional a la mujer joven con tumor hormonosensible que continúa menstruando luego de QT o con tamoxifeno sin QT (Parton, 2008).

Estudios de ablación ovárica + QT versus QT sola no muestran efecto aditivo (Cianfrocca, 2005; Arriagada, 2005). La QT y la supresión ovárica ejercen beneficio terapéutico por mecanismos similares en las mujeres premenopáusicas y su uso secuencial sería inútil, por lo que con 10 años de seguimiento el estudio no recomienda el uso de supresión ovárica adyuvante luego de QT en cáncer de mama precoz.

Aunque los resultados muestran un leve beneficio de SG, este no es estadísticamente significativo.

El beneficio de la supresión/ablación ovárica posterior a la QT sería solo para las mujeres premenopáusicas muy jóvenes (<40 años) por la falla en alcanzar supresión ovárica con la QT exclusiva en este grupo. En las mayores el beneficio no existe (Wolff, 2006 en análisis de estudio

Danés Cooperativo, DBCG 89B, sin pacientes RE negativos y con largo seguimiento pero sin tamoxifeno).

En diferentes estudios la asociación de tamoxifeno + ablación o supresión ovárica ha demostrado ser segura y al menos tan efectiva como la QT en mujeres premenopáusicas con RE+.

Los agonistas LHRH suprimen la estimulación producida por tamoxifeno en el ovario y por este motivo se recomienda su uso combinado (Dellapasqua, 2005; Aebi, 2008).

Las diferentes modalidades de supresión ovárica son similares - radioterapia, análogos LH-RH, ooforectomía laparoscópica - pero la calidad de vida debe ser considerada en la decisión terapéutica. Por este motivo debería ser de elección la supresión ovárica con análogos LH-RH en mujeres menores de 40 años, en las que la menopausia está más lejana (Parton, 2008; Arriagada, 2005; Dellapasqua, 2005).

Por las importantes consecuencias de la falla ovárica prematura en la calidad de vida, es fundamental determinar cuál es el grupo de pacientes que se beneficiarán de la inducción de amenorrea para establecer alternativas de tratamiento específicas para ellas (incluir a las pacientes en estudios clínicos como el SOFT, TEXT, PERCHE) (Walshe, 2006; Parton, 2008).

También es importante la necesidad de determinar la duración óptima de la supresión ovárica. El estudio ZEBRA -Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study, demostró SG equivalente en los grupos de supresión ovárica y CMF pero se sugiere que la menopausia permanente no sería indispensable para el beneficio a largo plazo de la supresión ovárica y que la supresión ovárica temporal minimizaría los efectos a largo plazo de la menopausia prematura en la salud (Wolff, 2006). Hasta que esté contestada la pregunta acerca de la duración óptima de los análogos LH-RH, la base empírica sugiere que "mientras más larga mejor", dependiendo de la calidad de vida (Parton, 2008).

*Nivel de evidencia: I*

#### **Recomendación:**

- No hay evidencia actual que la supresión ovárica y los inhibidores de aromatasa sean superiores al tamoxifeno en la mujer premenopáusica y esta conducta debe reservarse para estudios clínicos como SOFT y TEXT (Parton, 2008).

El conocimiento actual permite afirmar que:

1. Las mujeres premenopáusicas > 40 años, con cáncer de mama precoz que han sido tratadas con QT, requieren hormonoterapia con tamoxifeno sin otro tipo de supresión ovárica (habitualmente alcanzan la menopausia).
2. Mujeres premenopáusicas < 40 años, con cáncer de mama precoz que han sido tratadas con QT, y que continúan siendo premenopáusicas, podrían

beneficiarse con la supresión ovárica. Se deben ingresar al estudio SOFT que está diseñado para contestar esta pregunta. Por el momento, no hay indicación del uso de supresión ovárica luego de QT.

3. La supresión ovárica es equivalente con cualquier modalidad, pero hay estudios que sugieren que no sería indispensable la supresión ovárica definitiva y, con la supresión ovárica temporal se minimizarían efectos a largo plazo de la menopausia prematura. Por este motivo, si es necesaria la supresión ovárica, se sugiere que se utilicen agonistas LHRH.
4. El papel de los inhibidores de aromatasa asociado a agonistas LHRH en la mujer pre menopáusica está en estudio

## 10. Uso de los Taxanos, Incluyendo Costo - Eficacia

### Síntesis de la evidencia:

Se analizaron 7 publicaciones de las cuales 5 eran protocolos de ECR y 2 de costo-efectividad.

El primer estudio que incluyó el uso de taxanos fue una comparación de 3.121 pacientes con axila positiva en el cual se comparó usar 4 AC versus 4 AC seguido de 4 ciclos con taxol (Henserson, 2003). Los resultados se publican con un seguimiento de 69 meses y con dos tercios de las enfermas con más de 5 años de evolución. Al agregar el taxol se produce una disminución del 17% de las recurrencia, HR 0,83,  $p=0,0022$ . Los valores en SLR son 70% versus 65%. Se logra además un 18% reducción en las muertes: 0,82  $p=0,0064$ , siendo los valores de SG de 80% y 77%. El estudio fue criticado por la asimetría de las dos ramas: 8 versus 4 ciclos.

Estudios posteriores han respondido a esta crítica usando ramas de igual duración. Martin (2005) compara el uso de 6 ciclos FAC (5 fluoruracilo-doxorrubicina-ciclofosfamida) con 6 ciclos TAC (paclitaxel-doxorrubicina-ciclofosfamida). Con mediana de seguimiento de 55 meses, la SLR estimada a 5 años, para TAC fue 75% versus 68% con FAC, HR 0,72 (IC 95% 0,59-0,88)  $p=0,001$ . La SG fue 87% para el uso de TAC y 81% con FAC, HR 0,70 (IC 95% 0,53-0,91).

Jones (2009) demostró la superioridad de 4 ciclos TC (paclitaxel-ciclofosfamida) versus 4 ciclos AC en pacientes hasta 77 años de edad, con axila positiva y axila negativa y con factores de riesgo. Los resultados se presentan con una mediana de seguimiento de 7 años. La SLR fue para TC 81% y 75% para AC, HR 0,74 (IC 95% 0,56-0,98)  $p=0,033$ . En cuanto a la SG los valores fueron 87% versus 82%, HR 0,69 (IC 95% 0,50-0,97),  $p=0,032$ . La superioridad de TC se estableció en mayores y menores de 65 años.

Estudios con epirubicina también han mostrado la utilidad de agregar taxanos (Roche, 2006). Se comparó 6 ciclos de FEC 100 (5 fluoruracilo-epirubicina-ciclofosfamida) versus 3 ciclos de FEC 100 seguido de taxotere en 1.994 enfermas. Los resultados se publicaron con una mediana

de seguimiento de 60 meses. La SLR a 5 años fue con la secuencia 78,4% versus 72,3%, HR 0,82 (IC 95% 0,65-0,99)  $p=0,012$ . Los valores para la SG fueron 90,7% versus 86,7% HR 0,75 (IC 96% 0,56-0,94)  $p=0,034$ .

Sparano (2008) efectuó un estudio comparativo en 4.950 enfermas, de las cuales el 12% tenían axila negativa con factores de riesgo. Se comparó el paclitaxel administrado cada 3 semanas, semanal con el docetaxel También con una rama cada 3 semanas y otra semanal. Los datos de eficacia no mostraron superioridad estadística para ninguna rama, salvo una tendencia a tener mejores resultados con el paclitaxel semanal y docetaxel cada 3 semanas. El docetaxel cada 3 semanas se acompañó de mayor toxicidad especialmente neutropenias febriles. Por su parte el paclitaxel semanal produjo una significativa mayor neurotoxicidad periférica.

No hay estudios de costo-eficacia de taxanos efectuados en nuestro medio. Los estudios efectuados en el Reino Unido y Canadá han concluido que son costo-efectivos para esos países (Wolowacz, 2008; Younis 2008).

*Nivel de evidencia: I*

### Recomendación:

- El uso de taxanos está indicado en las pacientes con axila positiva y axila negativa con factores de riesgo (HER-2 positivo, triple negativo, grado III e invasión vascular).

## 11. ¿Está Indicada la QT en Pacientes de 70 Años o Mayores?

### Síntesis de la evidencia:

Se analizaron 7 publicaciones de las cuales dos eran EC, 3 de cohorte y 2 revisiones narrativas.

Todos los estudios analizados muestran un escaso número de mujeres añosas ingresadas a los protocolos el que además probablemente representa un grupo seleccionado de estas mujeres; por esta razón ha sido difícil extraer conclusiones (ej. con PS alto).

La QT ha sido usada menos en el grupo de pacientes mayores que en las más jóvenes, por factores derivados de los médicos, de las pacientes y de sus familiares, más que por razones relacionadas a la no existencia de beneficio en la sobrevida o al exceso de toxicidad (Brunello, 2005; Bouchard; 2003).

El análisis de las características de comportamiento del cáncer de mama en las mujeres jóvenes y añosas revela diferencias importantes, con mayor cantidad de tumores ER positivos en mayores además de tumores indolentes, mejor resultado a las terapias, fenotipo biológico más favorable con menor proliferación celular tumoral, baja expresión de HER-2, alto contenido de RE y/o RP y alta frecuencia de diploidía con baja frecuencia de acumulación de p53 (Crivellari, 2007; Gennari, 2008).

En las mujeres ańosas se ha evidenciado un diagn3stico en general m3s tardío con enfermedad m3s avanzada y compromiso axilar pero con menor agresividad lo que se pudo observar en su estudio de 60 ańos de U de Chicago (Singh, citado Crivellari ref. 16) en que de un grupo total de 2.136 mujeres diferenciadas en ańosas y menores, con tumores biol3gicamente similares y sometidas a cirugía y observaci3n, tuvieron mayor frecuencia de met3stasis a distancia en el grupo de las menores (Crivellari, 2007).

A pesar de lo anterior, est3 demostrado que la QT mejora la SG y SLR en las pacientes mayores al igual que en las de menos de 65 ańos. Esto tambi3n est3 demostrado para el uso de dosis adecuadas y de esquemas de probada eficacia.

En todos los estudios analizados un 20-30% de los tumores de las mujeres mayores de 65 ańos tiene fenotipo biol3gico agresivo: RE y RP negativos.

En relaci3n a cu3les son los esquemas 3ptimos de QT en las mujeres mayores (menor toxicidad potencial), esto aun no est3 definido. El estudio del CALGB (Crivellari, 2007) que analiz3 eficacia y tolerancia de diferentes esquemas de QT en mujeres ańosas con ganglios positivos, mostr3 beneficios iguales con esquemas m3s modernos de QT para todos los grupos de edad pero con menor supervivencia global en mujeres ańosas comparadas con las m3s j3venes. Esto por la influencia de otras causas de muerte asociadas a comorbilidades, cambios en farmacocin3tica de drogas, polifarmacia, interacci3n de drogas, reducciones de dosis, baja adherencia a terapias orales y Tambi3n por la mortalidad relacionada por tratamiento (especialmente la cardiotoxicidad por antraciclina). De 6.487 mujeres analizadas solo 542 (8%) y 159 (2%) eran mayores de 65.

Breast Cancer Study Group Trial VII (Crivellari, 2007) observ3 que tanto la eficacia como la tolerancia del CMF se reduj3n en pacientes con c3ncer de mama y mayores de 65 ańos con significativamente mayor toxicidad hematol3gica y de mucosas comparadas a las mujeres m3s j3venes. Por este motivo la dosis efectivamente administrada debió reducirse. Adem3s este estudio no demostr3 ning3n beneficio al agregar el CMF al TAM.

Goldhirsch (Gennari, 2008) mostr3 que 4 ciclos de AC o 6 ciclos de CMF eran considerados terapia adecuada para mujeres con receptores hormonales positivos y para las enfermas con receptores hormonales negativos o no conocidos los regímenes con antraciclina con o sin taxanos eran superiores.

En relaci3n a explorar nuevas drogas y nuevos tratamientos con menor toxicidad, Muss (2009) reporta los resultados de un estudio prospectivo, de distribuci3n aleatoria de no inferioridad con CMF cl3sico, AC o capecitabina. Este estudio debió ser cerrado en forma anticipada luego que el primer an3lisis estadístico por protocolo demostrara mayor riesgo de recurrencia con capecitabina versus QT est3ndar (HR de 0,53), lo que fue confirmado en la publicaci3n con una mediana de seguimiento de 2,4 ańos. En ella se muestra que los

resultados favorecen el uso de QT est3ndar versus capecitabina, con supervivencia libre de recaída de 85% versus 68% y supervivencia global de 91% versus 86% a 3 ańos.

La toxicidad de la QT fue analizada por Muss (2007) en 3 estudios randomizados (CALGB 8541, CALGB 9344 - Intergroup 0148- CALGB 9741) comparando mujeres j3venes versus ańosas. La causa m3s frecuente de muerte relacionada al tratamiento fue leucemia mielobl3stica aguda (LMA)/mielodisplasia (SMD); la segunda m3s frecuente fue cardiotoxicidad. La toxicidad aument3 en forma lineal con la edad. Para la toxicidad hematol3gica, los datos obtenidos demuestran que aunque las mujeres m3s ańosas tienen toxicidad hematol3gica considerablemente m3s alta que pacientes m3s j3venes, esto no influye en la mortalidad (riesgo aumentado HR 2,17) para QT con antraciclina versus QT con taxanos (publicaci3n de Patt a la que hace referencia Muss, 2007).

Para la cardiotoxicidad y QT con antraciclina relacionado con la mayor edad, los reportes son contradictorios.

Hay varios estudios actualmente en curso para evaluar otras toxicidades importantes en pacientes ańosas, como la p3rdida de funci3n cognitiva, la disminuci3n de calidad de vida y capacidad f3sica y la debilidad muscular.

La terapia adyuvante debe ser una decisi3n individualizada considerando el beneficio absoluto estimado, la expectativa de vida, la tolerancia al tratamiento y la preferencia de la paciente.

Si bien las herramientas validadas para predecir beneficio cl3nico tambi3n son aplicables a las pacientes ańosas, las debilidades de estas pacientes deben ser evaluadas cuidadosamente con el uso de herramientas como el Comprehensive Geriatric Assessment de Burdette-Radoux (Gennari, 2008).

*Nivel de evidencia: I*

#### **Recomendaci3n:**

- Los tumores de mama tienen algunas características particulares en las mujeres > de 70 ańos.
- La QT est3 indicada en las mujeres ańosas con fenotipo agresivo, receptores de estr3geno y progesterona negativos y linfonodos positivos.
- Si existe la indicaci3n de utilizar QT en una mujer > de 70 ańos, se debe elegir un esquema est3ndar, igual que en las mujeres m3s j3venes y en dosis adecuadas
- La decisi3n de efectuar o no QT debe considerar las patologías concomitantes, tratamientos en curso y riesgo de toxicidades
- La QT con drogas o esquemas menos agresivos no ha demostrado beneficio en este grupo de mujeres.

#### **Notas y Agradecimientos**

Este art3culo fue redactado en su versi3n final despu3s de haber recibido las contribuciones y comentarios de los delegados que asistieron a la III Jornada Nacional de

Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama, realizada en Coquimbo, Chile, en agosto de 2009. A su vez, las ponencias que se presentaron en esa jornada fueron la síntesis del artículo completo de revisión de la literatura y trabajo previo de la comisión correspondiente. Este trabajo de formulación duró un año, comenzó en junio de 2008 y se llevó a cabo bajo la asesoría de Medwave Estudios Ltda., en el marco del proyecto denominado "Asesoría en la Formulación de Consenso y Recomendaciones en Cáncer de Mama Basados en la Evidencia". El financiamiento para la ejecución de la asesoría provino de la Sociedad Chilena de Mastología.

La coordinación de la asesoría fue realizada por Vivienne Bachelet; el metodólogo jefe fue Miguel Araujo; y la metodóloga adjunta fue Gabriela Moreno. Colaboró en la sistematización bibliográfica y en el formato final de los documentos, Matías Goyenechea. El artículo definitivo es el resultado del trabajo final presentado a las jornadas de consenso, donde fue conocido, revisado y discutido por los concurrentes, y luego fue revisado por un comité editorial de pares constituido por la misma Sociedad Chilena de Mastología, tras lo cual fue enviado a Medwave para su publicación.

## Referencias

1. Aebi S, Rabaglio M. Overview of Current Approaches to Adjuvant Endocrine Therapy. American Society of Clinical Oncology. 2008. ↑ | [Link](#) |
2. Arriagada R, Gutiérrez J. Anthracyclines: is more, better and/or more dangerous? Ann Oncol. 2003 May;14(5):663-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Arriagada R, Lê MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonnetterre J, Namer M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):389-96. Epub 2005 Jan 27. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Beadle G, Baade P, Fritschi L. Acute myeloid leukemia after breast cancer: a population-based comparison with hematological malignancies and other cancers. Ann Oncol. 2009 Jan;20(1):103-9. Epub 2008 Jul 22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol. 2006 Jun;17 Suppl 7:vii10-4. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M, Mauriac L, Campone M, Tubiana-Hulin M, et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. Lancet Oncol. 2007 Dec;8(12):1071-8. Epub 2007 Nov 19. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol. 2003 Oct 1;21(19):3580-7. Epub 2003 Aug 11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Brunello A, Basso U, Pogliani C, Jirillo A, Ghiotto C, Koussis H, et al. Adjuvant chemotherapy for elderly patients (> or =70 years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients. Ann Oncol. 2005 Aug;16(8):1276-82. Epub 2005 May 26. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2006 Sep 6;98(17):1183-92. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol. 2008 Dec 10;26(35):5697-704. Epub 2008 Nov 10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Cianfrocca M, Gradishar WJ. Controversies in the therapy of early stage breast cancer. Oncologist. 2005 Nov-Dec;10(10):766-79. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, 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 Apr 15;21(8):1431-9. Epub 2003 Feb 13. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):486-92. Epub 2007 Jan 2. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Feb 17;369(9561):559-70. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thürlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. J Clin Oncol. 2000 Apr;18(7):1412-22. ↑ | [PubMed](#) |
16. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, von Minckwitz G, Brain E, Goldhirsch A, et al. Breast cancer in the elderly. J Clin Oncol. 2007 May 10;25(14):1882-90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet.

- 2007 May 19;369(9574):1711-23. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008 Jun;13(6):620-30. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  19. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5973-82. Epub 2005 Aug 8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  20. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. ↑
  21. Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 10;23(8):1736-50. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  22. Desmedt C, Piette F, Loi S, Wang Y, Lallemand F, Haibe-Kains B, et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 1;13(11):3207-14. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  23. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):560-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  24. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001 May 2;93(9):684-90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  25. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Harbeck N, Paradiso A, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 10;24(11):1665-71. Epub 2006 Feb 27. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  26. Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol*. 2006 Jan;17(1):85-92. Epub 2005 Oct 26. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  27. Ganz PA, Hussey MA, Moynour CM, Unger JM, Hutchins LF, Dakhil SR, et al. Late cardiac effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors treated on Southwest Oncology Group protocol s8897. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1223-30. Epub 2008 Jan 28. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  28. Gennari R, Audisio RA. Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jul;110(2):199-209. Epub 2007 Sep 13. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  29. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007 Jul;18(7):1133-44. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  30. Goss E. Evaluating Long-Term Safety of Aromatase Inhibitors. 2005 ↑
  31. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):1948-55. Epub 2008 Mar 10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  32. Gray RD, Rea DW, Handley K, Marshall A, Pritchard MG, Perry P, et al. aTTom (adjuvant Tamoxifen--To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer--Preliminary results. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 513) ↑ | [Link](#) |
  33. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A, Monson K, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 4;101(5):341-9. Epub 2009 Feb 24. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  34. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2113-22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  35. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):976-83. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  36. Ingle J. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. 2008 ↑
  37. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Dec 19;99(24):1845-53. Epub 2007 Dec 11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  38. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):809-20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  39. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, 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 Dec 15;20(24):4628-35. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
40. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1177-83. Epub 2009 Feb 9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
41. Kurian AW, Thompson RN, Gaw AF, Arai S, Ortiz R, Garber AM. A cost-effectiveness analysis of adjuvant trastuzumab regimens in early HER2/neu-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 20;25(6):634-41. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
42. Liberato NL, Marchetti M, Barosi G. Cost effectiveness of adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 20;25(6):625-33. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
43. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):217-26. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
44. Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4;148(5):358-69. Epub 2008 Feb 4. ↑ | [PubMed](#) |
45. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2;352(22):2302-13. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
46. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2874-80. Epub 2010 May 10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
47. Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L, Paridaens R, Colleoni M, Thuerlimann B, et al. BIG 1-98: A randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(2 Suppl):Abstract nr 13. ↑ | [Link](#) |
48. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3699-704. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
49. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2009 May 14;360(20):2055-65. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
50. Paik S. Development and clinical utility of a 21-gene recurrence score prognostic assay in patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Oncologist.* 2007 Jun;12(6):631-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
51. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 10;24(23):3726-34. Epub 2006 May 23. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
52. Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 10;26(5):745-52. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
53. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3366-73. Epub 2011 Jul 18. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
54. Peto R, Davies C. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11 500 women. 2007 ↑ | [Link](#) |
55. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
56. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3808-15. Epub 2007 Jul 30. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
57. Pusztai L, Cristofanilli M, Paik S. New generation of molecular prognostic and predictive tests for breast cancer. *Semin Oncol.* 2007 Apr;34(2 Suppl 3):S10-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
58. Rakhit R, Broglio K, Peintinger F, Cardoso F, Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM. Significant increased recurrence rates among breast cancer patients with HER2-positive, T1a,bN0M0 tumors. *Cancer Res.* 2009; 69(Suppl): 701. ↑ | [CrossRef](#) |
59. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5664-71. Epub 2006 Nov 20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
60. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1673-84. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
61. Slamon D, Eiermann W. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. 2006 ↑

62. Slamon D, Eiermann W, Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC->T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients; December 14-17, 2006: 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas. A-52, 2006 ↑
63. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):29-36. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
64. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1663-71. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
65. Stadler ZK, Come SE. Review of gene-expression profiling and its clinical use in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Jan;69(1):1-11. Epub 2008 Jul 9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
66. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Dec 18;88(24):1828-33. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
67. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, Mallon EA, Cooke TG, Edwards J. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):680-3. Epub 2009 Feb 17. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
68. 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 May 14-20;365(9472):1687-717. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
69. Tutt A, Wang A, Rowland C, Gillett C, Lau K, Chew K, et al. Risk estimation of distant metastasis in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer patients using an RT-PCR based prognostic expression signature. *BMC Cancer*. 2008 Nov 21;8:339. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
70. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):1999-2009. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
71. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007 Aug 8;7:153. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
72. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5769-79. Epub 2006 Nov 27. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
73. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005 Feb 19-25;365(9460):671-9. ↑ | [PubMed](#) |
74. Wolff AC, Davidson NE. Still waiting after 110 years: the optimal use of ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):4949-51. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
75. Wolowacz SE, Cameron DA, Tate HC, Bagust A. Docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant treatment for early node-positive breast cancer: a cost-effectiveness and cost-utility analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20;26(6):925-33. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
76. Younis T, Rayson D, Sellon M, Skedgel C. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: a cost-utility analysis of FEC-D vs. FEC 100. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(2):261-7. Epub 2007 Oct 5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
77. Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):37-43. ↑ | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.