

De Interés en Oncología [REVISADO]

CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I Y II, REUNIÓN DE CONSENSO

MARZO 2006

GERARDO HERNÁNDEZ¹, FRANCISCO ARCIA¹, VICTOR ACOSTA¹, JOSE R TROCONIS¹, NINO FERRI¹, LUIS BETANCOURT¹, GONZALO BARRIOS¹, RICARDO PAREDES¹, ALBERTO CONTRERAS¹, ALVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ¹, IVAN GONZALEZ¹, ANGEL EMIRO RIVAS¹, JORGE URIBE¹, LUIS TORRES S. ¹, CÉSAR PACHECO¹, LUIS VAZQUEZ¹, MIGUEL BRACHO¹, CAMILO VIVAS¹, HUMBERTO LÓPEZ¹, YIHAD KHALEK¹, ANA CECILIA CONTRERAS², EDUARDO UNREINER², PATRICIA NÚÑEZ², ZULAY PASTRÁN², DALILA MARCANO², MILKA GONZÁLEZ², URMILA DOS RAMOS², DIMAS HERNÁNDEZ², ELIZABETH CURCIO², ÍTALA LONGOBARDI³, MORELLA REBOLLEDO⁴, PILAR SAMPERE⁴, ELENA MARÍN⁵

¹GRUPO DE TRABAJO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA, ²GRUPO DE TRABAJO DE ONCOLOGIA MÉDICA, ³GRUPO DE TRABAJO DE RADIOLOGÍA, ⁴GRUPO DE TRABAJO DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA, ⁵GRUPO DE TRABAJO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGÍA, CAEACAS, VENEZUELA

Recibido: Revisado: 15/04/2006

Aprobado para Publicación: 30/04/2006

Correspondencia:

Sociedad Venezolana de Mastología
Torre del Colegio, Av. José María Vargas,
Piso 2, Of. 2-C, Santa Fe Norte, Caracas, Venezuela
Tel.: (212) 979.8635

INTRODUCCIÓN

El pasado 11 de marzo de 2006, se realizó en la sede central de BADAN (Banco de Drogas Antineoplásicas), una reunión multidisciplinaria, convocada por la Sociedad Venezolana de Mastología, para llegar a un consenso en el tratamiento del cáncer de mama en estadios I y II.

Este consenso, como todos los anteriores, reunió a un selecto grupo multidisciplinario de especialistas de toda Venezuela. Lamentablemente, no están todos los que quisiéramos por múltiples razones: tiempo, límites de personas, distancias. A pesar de eso, posterior al desarrollo del evento, si realizaron consultas con especialistas que no pudieron asistir a la reunión y que dieron sus valiosísimos aportes.

Las diversas formas de presentación clínica del cáncer de mama, sus variables biológicas y las diversas modalidades en el tratamiento, hacen necesaria la creación de un consenso en el tratamiento de esta patología. ¿Cómo realizar el diagnóstico de lesiones subclínicas? ¿Cuándo utilizar la disección del ganglio centinela? ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más adecuado? ¿Cuándo utilizar tratamiento sistémico con quimioterapia y cual esquema utilizar? La incorporación de nuevas drogas para el tratamiento hormonal nos lleva a nuevas consideraciones en su utilización. Finalmente, diferentes grupos de pacientes tienen diferentes respuestas al tratamiento, lo que hace más complejo el tratamiento de esta patología.

Las conclusiones del consenso se han resumido en una forma muy esquemática, lo cual, lo convierte en una guía útil, fácil de utilizar por especialistas en el tema.

Finalmente, este consenso se une a otros, ya realizados por la Sociedad Venezolana de Mastología, con el fin de servir de guía en el tratamiento del cáncer de mama.

Dr. Carlos Pacheco

Editor

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Definición del estadio I-II

La definición clínica y patológica de los estadios I y II del cáncer de mama se hará en base a la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* publicada en el año 2002 ⁽¹⁾. En la cual, se establece que el estadio I comprende: T1 N0 M0; el estadio II A: T0-T1 N1 M0 y T2 N0 M0; el estadio II B: T2 N1 M0 y T3 N0 M0

El T1 incluye al T1mic. No se utilizarán los términos de carcinoma temprano, carcinoma precoz de la mama, cáncer mínimo de la mama o similares.

Evaluación preoperatoria

1. DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO

- El diagnóstico clínico si es palpable se basa en las características del tumor y las axilas.
- El diagnóstico por imágenes: mamografía de alta resolución y ecografía mamaria lineal de alta calidad. Otros estudios (como resonancia magnética, sestamibi, etc.) son opcionales, generalmente tienen indicación específica y en base a las recomendaciones del especialista en imágenes de la mama.
- En los casos axilas clínicamente negativas y con indicación de una disección del ganglio centinela, será útil la realización de ecografía axilar y citología por punción ecoguiada.

2. ANATOMÍA PATOLOGÍA

- El estudio citológico será orientador del manejo preoperatorio, pero no concluyente para tratamiento definitivo.
- Sugerimos realizar estudio histológico previo a la intervención quirúrgica, para una adecuada planificación de la misma.
- Sugerimos practicar estudio inmunohistoquímico previo (receptores de estrógenos, progesterona, HER 2/neu). Este aspecto es indispensable si la paciente va a recibir terapia sistémica primaria.
- Es recomendable realizar en el estadio II, tatuaje de la piel del sitio de la lesión antes de iniciar terapia sistémica primaria, para tener el volumen y la localización referencial.

3. LESIONES SUBCLÍNICAS Y CLÍNICAS.

- Se sugiere realizar el diagnóstico histológico percutáneo guiado por la localización clínica, o por imágenes y/o radiolocalización cuando sea necesario.

4. ESTUDIOS DE EXTENSIÓN PREOPERATORIO (Exámenes de estadificación)

- Laboratorio (pruebas funcionales hepáticas).
- Radiografía del tórax.
- Ecosonograma abdominal y pélvico.
- Gammagrama óseo (Fosfatasa alcalina elevada y/o manifestaciones clínicas óseas)

5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO LOCAL:

T1 N0 M0 subclínico:

- Resección radioquirúrgica usando el método que maneje el equipo quirúrgico.
- Radiografía de la pieza operatoria para verificar la lesión.
- Orientación y marcaje adecuado de la pieza operatoria en común acuerdo entre el cirujano y el patólogo.
- La pieza quirúrgica debe llegar intacta al patólogo. No ser cortada en quirófano.
- Evaluación intraoperatoria de márgenes según criterio y experiencia del patólogo.
- Se sugiere obtener márgenes de no menos de 1 cm.
- Cuando se requieran, los márgenes adicionales deben ir orientados y marcados.
- Colocar clips metálicos para posterior identificación radiológica del lecho quirúrgico

Manejo de la axila:

- La técnica de elección será la disección del ganglio centinela, de no existir contraindicaciones.
- Si no hay experiencia previa, la disección axilar está indicada, recomendándose practicar disección de los niveles I-II.

- La conducta en micrometastasis es controversial, se recomienda practicar disección axilar; si el diagnóstico de micrometástasis es realizado por inmunohistoquímica (IHQ), no hay consenso para realizar la disección axilar.

En los casos de T1 N0 M0 multicéntrico, se sugiere mastectomía total glandular con disección del ganglio centinela y/o disección axilar de los niveles I-II, recomendándose reconstrucción mamaria inmediata o diferida.

T1 N0 M0 Clínico

- Tratamiento preservador de acuerdo a la relación mama-tumor.
- Manejo de la pieza operatoria igual al punto anterior.
- Identificación del ganglio centinela igual punto anterior.
- Disección axilar de los niveles I-II y, de existir enfermedad macroscópica en el nivel III, deberá ser reseada, identificada y enviada a patología por separado (pN3a).
- Recomendaciones en el manejo de la disección axilar: el patólogo debe informar la disección de manera rigurosa y estricta, detallando el número de ganglios evaluados y afectados, el tamaño de los ganglios, la presencia de invasión transcapsular, a tejidos blandos; marcar los niveles, particularmente el nivel III.

Estadio II

Recomendaciones quirúrgicas:

- Tratamiento conservador con disección del ganglio centinela (cuando esté indicado).
- Mastectomía radical modificada (si se considera indicada), con reconstrucción inmediata y/o diferida.

Estadio II A

- T2 N0 M0: 2 cm – 3 cm. Igual al considerado para los tumores T1 N0 M0.
- T2 N0 M0: 3 cm - 5 cm:
- Cuando la relación mama-tumor no permita conservar la mama:
 - Estadio II A: Mastectomía radical modificada con o sin reconstrucción inmediata, con o sin conservación de piel.

-Estadio II B: Se considerará la terapia sistémica primaria (quimioterapia/hormonoterapia) para reducir el tamaño tumoral y buscar la preservación de la mama.

Estadio II B

T2 N1 M0 - T3 N0 M0

- Tratamiento preservador si lo permite la relación mama-tumor, más la disección axilar de los niveles I-II.
- Mastectomía radical modificada con o sin reconstrucción inmediata.
- Considerar tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia) primario, y según la respuesta obtenida, decidir posteriormente la modalidad quirúrgica.

6. SEGUIMIENTO Y RECOMENDACIONES

- Evaluación clínica periódica cada 4 meses en los primeros 2 años, y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años.
- Después de los 5 años de seguimiento, control anual con mamografía, radiología del tórax y pruebas hepáticas.
- En tratamiento conservador realizar mamografía y ecosonografía mamaria complementaria a los 6 meses de terminar la radioterapia, continuándose una vez al año.
- Radiografía del tórax y ecosonograma abdominal anual.
- Gammagrama óseo (opcional), expresamente en pacientes con síntomas y/o elevación de la fosfatasa alcalina.
- En pacientes posmenopáusicas en tratamiento adyuvante sistémico con hormonoterapia, ecosonograma transvaginal antes del inicio del tratamiento y luego en forma anual.
- Los marcadores tumorales no tienen actualmente indicación en el seguimiento.
- En los casos de reconstrucción mamaria, se sugiere radiografía del colgajo.
- Realizar, en pacientes posmenopáusicas que vayan a iniciar inhibidores de la aromatasa, densitometría ósea previa y posteriormente controles anuales.

7. MANEJO DE LAS RECIDIVAS EN TRATAMIENTO CONSERVADOR:

1. Mastectomía.
2. Considerar la posibilidad de completar la mastectomía total con reconstrucción inmediata.
3. En casos muy seleccionados realizar una reescisión, si lo permite la relación mama-tumor y el resultado estético es aceptable. Siempre y cuando la paciente no haya recibido radioterapia previamente.
4. Se realizará disección del ganglio centinela cuando haya sido inicialmente negativo.

8. APLICACIÓN DE LA CIRUGÍA PLÁSTICA AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA EN LOS ESTADIOS I-II

- Las consideraciones reconstructivas estarán determinadas por el tamaño y localización del tumor, relación de volumen tumoral con el tamaño de la mama, la presencia de focos múltiples de tumor y pacientes de alto riesgo.
- La conservación de la piel debe ser utilizada en forma rutinaria.
- La conservación del complejo areola-pezones podría realizarse en casos seleccionados, siendo más frecuente la conservación de la areola, teniendo respaldo de patología intraoperatoria, sobre todo en los casos de conservación del pezón, para obtener los márgenes de seguridad apropiados.
- Dependiendo de la relación tamaño de la glándula vs. el volumen tumoral, los procedimientos plásticos a seguir irían desde la movilización de colgajos glandulares para reconstruir el defecto operatorio hasta practicar una mastectomía glandular.
- En todos los casos debemos evitar los implantes mamarios en este momento del tratamiento, por la alta incidencia de complicaciones luego de la aplicación de la radioterapia.
- El uso de implantes mamarios sólo está indicado en los casos de mamas pequeñas a medianas, cuando se realice una mastectomía glandular y existan márgenes seguros, que a la vez permitan omitir el tratamiento con radioterapia.
- La mama contralateral debe ser tomada en cuenta desde el preoperatorio porque pueden estar indicados procedimientos de simetrización de manera inicial y simultánea con el tiempo quirúrgico oncológico.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Tratamiento adyuvante sistémico

Pacientes de bajo riesgo:

- Ganglios negativos y/o todas las siguientes características:
- Tamaño tumoral posquirúrgico menor o igual a 2 cm.
- Grado histológico I.
- Ausencia de invasión vascular peritumoral.
- Her2/*neu* ni sobre-expresado ni amplificado.
- Edad mayor o igual a 35 años.

Pacientes de riesgo intermedio:

- Ganglios negativos y/o alguna de las siguientes características:
 - Tamaño tumoral posquirúrgico menor o igual a 2 cm.
 - Grado histológico II-III.
 - Presencia de invasión vascular peritumoral.
 - Her2/*neu* sobre-expresado o amplificado.
 - Edad menor de 35 años.
-
- Axila positiva (1 a 3 ganglios) y Her 2/*neu* no sobre-expresado ni amplificado.

Pacientes de alto riesgo:

- Axila positiva (1 a 3 ganglios positivos) y Her 2/*neu* sobre-expresado o amplificado.
- Axila positiva (4 o más ganglios positivos)

Definición de menopausia:

Cualquiera de los siguientes criterios:

- Ooforectomía bilateral previa.
- Edad mayor o igual a 60 años.

- Edad mayor de 60 años y amenorrea de 12 meses o más en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno o supresión ovárica y niveles de FSH y estradiol en el rango posmenopáusico
- Si recibe tamoxifeno y es menor de 60 años, el rango plasmático de FSH y estradiol deben estar en niveles posmenopáusicos.

Modalidad de tratamiento:

- Toda paciente con receptores hormonales positivos recibirá terapia hormonal.
- Pacientes con receptores negativos no recibirán hormonoterapia.
- Pacientes con respuesta hormonal incierta (< 10 % de células RE positivas y RP negativas, independientemente de la inmunoreactividad al RE), recibirán hormonoterapia.

Respuesta hormonal positiva

Riesgo bajo:

Premenopáusicas:

- Tamoxifeno u observación (contraindicación médica, preferencia del paciente o del médico) o análogos LHRH

Posmenopáusicas

- Tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas u observación (contraindicación médica, preferencia del paciente o del médico).

Riesgo intermedio:

Premenopáusicas

- Tamoxifeno (con o sin supresión de la función ovárica), (con o sin quimioterapia)
- Quimioterapia → tamoxifeno (con o sin supresión de la función ovárica).
- Tamoxifeno.
- Supresión de la función ovárica.

Posmenopáusicas

- Tamoxifeno

- Inhibidores de la aromatasa
- Quimioterapia → tamoxifeno
- Quimioterapia → inhibidores de la aromatasa

Indicación para adyuvancia secuencial o inhibidores de la aromatasa después de tamoxifeno: exemestane o anastrozol después de 2 a 3 años, y letrozole después de 5 años.

Riesgo alto:

Premenopáusicas

- Quimioterapia → tamoxifeno
- Quimioterapia → tamoxifeno más supresión de la función ovárica

Posmenopáusicas

- Quimioterapia → tamoxifeno
- Quimioterapia → inhibidores de la aromatasa

Indicación para adyuvancia secuencial o inhibidores de la aromatasa después de tamoxifeno: exemestane o anastrozol después de 2 a 3 años, y letrozole después de 5 años

Respuesta hormonal incierta

Riesgo bajo:

Tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa (posmenopáusicas) u observación

Tamoxifeno en premenopáusicas u observación

Opcional:

Análogos de LHRH

Riesgo intermedio:

Premenopáusicas

- Quimioterapia → tamoxifeno (con o sin supresión ovárica)
- Tamoxifeno (con o sin supresión ovárica) (con o sin quimioterapia)
- Quimioterapia → (inhibidores de la aromatasa + supresión de la función ovárica)
- Supresión de la función ovárica

Posmenopáusicas

- Quimioterapia → inhibidores de la aromatasa

- Quimioterapia → tamoxifeno

Indicación para adyuvancia secuencial o inhibidores de la aromatasa después de tamoxifeno: exemestane o anastrozol después de 2 a 3 años, y letrozole después de 5 años.

Riesgo alto:

Premenopáusicas

- Quimioterapia → tamoxifeno
- Quimioterapia → tamoxifeno más supresión de la función ovárica

Posmenopáusicas

- Quimioterapia → inhibidores de la aromatasa
- Quimioterapia → tamoxifeno

Indicación para adyuvancia secuencial o inhibidores de la aromatasa después de tamoxifeno: exemestane o anastrozol después de 2 a 3 años, y letrozole después de 5 años.

Respuesta hormonal negativa

Riesgo bajo:

- Tumores menores o igual a 0,5 cm: no tratamiento
- Tumores mayores de 0,5 cm hasta 2 cm: AC, CMF

Riesgo intermedio:

Ganglios negativos

AC, CMF, FAC Y FEC

Ganglios positivos

AC; AC o antraciclina → de CMF; FEC (día 1 cada 21 días); (regímenes conteniendo taxanos: AC → taxanos, FEC → docetaxel, TAC)

Alto riesgo:

AC; AC o antraciclina seguido de CMF; FEC (día 1 cada 21 días); (regímenes conteniendo taxanos: AC → seguido de taxanos, FEC 100 seguido de docetaxel, TAC).

Regímenes de dosis densa

Tratamiento preoperatorio:

Estadio IIA-IIB con indicación de quimioterapia preoperatoria (cirugía preservadora) recibirán tratamiento sistémico igual a alto riesgo.

Pacientes con Her2/*neu* positivo:

En pacientes con Her2/*neu* positivo (amplificación y sobre-expresión) se considerará la adyuvancia con trastuzumab

TRATAMIENTO RADIANTE

Indicaciones de radioterapia:

En estadios I y II:

La indicación de radioterapia está en estrecha relación con la cirugía realizada y los hallazgos de anatomía patológica.

- En los Estadio I- II, cuando se ha realizado cirugía preservadora de la mama, se debe administrar la teleterapia a mama por campos tangenciales opuestos 50 Gy (5000 cGy) con refuerzo al lecho tumoral (boost) 10 Gy a 14 Gy (1000 cGy a 1400 cGy), así la dosis total sería entre 60 Gy y 64Gy
- El área supraclavicular se tratará con campo directo con las consideraciones técnicas hasta 50 Gy, si los ganglios son positivos en el reporte de anatomía patológica.
- La irradiación parcial de la mama con braquiterapia de alta tasa de dosis o con técnica o radioterapia intraoperatoria se encuentra en evaluación de resultados.
- En los casos que no reciben quimioterapia adyuvante se recomienda planificar radioterapia en un lapso no mayor de a 6 semanas posterior a la cirugía.
- Se recomienda que en los casos que reciben quimioterapia adyuvante planificar radioterapia de inmediato al finalizar la quimioterapia.
- Posterior a mastectomía radical: No se indica radioterapia en estadio I

En Estadio II

Se indica radioterapia para todos los estadios II con excepción de aquellos casos que reúnan todos los criterios siguientes:

- El grado histológico I (GI), tamaño tumoral menor o igual a 5 cm, con márgenes negativos y ganglios axilares negativos.
- La pared costal se tratará con teleterapia por campos tangenciales opuestos 50 Gy (5000cGy), considerándose dosis adicional a la cicatriz de 10 Gy -14 Gy, de acuerdo con los factores de riesgo.
- El área supraclavicular se tratará a 50 Gy (5000 cGy), en casos de ganglios positivos.

Consideraciones especiales

La irradiación a la axila se indica cuando existe:

- Infiltración extracapsular ganglionar.
- Disección axilar insuficiente, que no pueda realizarse reintervención.
- En micrometástasis en ganglio centinela (indicación sin consenso en la actualidad).

En cirugía oncoplástica:

- Mastectomía con preservación de piel sea muscular o con implantes: Se indica incluir en el campo de tratamiento la piel preservada siguiendo la técnica del grupo del trabajo.
- Reconstrucción con TRAM: Se indica irradiación a la pared costal con márgenes suficientes.

NOTA: Existen técnicas de radioterapia especiales para estas situaciones.

Carcinoma de mama izquierda:

En pacientes que presentan localizaciones en mama izquierda, que han recibido tratamiento con drogas cardiotóxicas que iniciarán radioterapia se recomienda evaluación cardiovascular con fracción de eyección y dosis diarias de 180 cGy día.

Edad:

Pacientes de edad avanzada a partir de 70 años, se considerará la indicación de radioterapia teniendo en cuenta factores como: Estatus del paciente, calidad de vida, valor de marcadores tumorales, riesgo cardiovascular y fracción de eyección del ventrículo izquierdo

REFERENCIAS

1. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 6^a edición. En: Sobin LH, Wittekind Ch, editores. Wiley Editors; 2002.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 2.2006. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
3. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):619-629.
4. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*. 2005;16(10):1569-1583.
5. The ATAC trialist Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-62.
6. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747-2757.
7. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, 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(11):1081-1092.
8. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366(9484):455-462.
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1262-1571.

10. Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):67-71.
11. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(24):1833–1846.
12. Cameron DA, Anderson A, Toy E, Evans TR, Le Vay JH, Kennedy IC, et al. Block sequential adriamycin CMF – optimal non-myeloablative chemotherapy for high risk adjuvant breast cancer? *Br J Cancer.* 2002;87(12):1365–1369.
13. Robertson JF, Come SE, Jones SE, Beex L, Kaufmann M, Makris A, et al. Endocrine treatment options for advanced breast cancer--the role of fulvestrant. *Eur J Cancer.* 2005;41(3):346-352.
14. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Kerbrat P, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs. 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Can Res Treat.* 2004; 88 Suppl 1:S16. abstract 270.
15. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2302–2313.
16. 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;21(8):1431–1439.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-1684.
18. Hortobagyi, GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1734-1736.

19. 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;353(16):1659-1672.
20. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, et al. 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 HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005