

## MONOGRAFÍA

---

### VALOR DE LOS TAXANOS EN CÁNCER DE MAMA

Dr. Marcelo Inglesi

---

#### RESUMEN

Los taxanos junto con las antraciclinas son los quimioterápicos de uso actual más útiles en cáncer de mama. El paclitaxel y el docetaxel actúan uniéndose a la b-tubulina que es la molécula estructural de los microtúbulos impidiendo la división mitótica, produciendo apoptosis. El metabolismo se produce en el hígado y presentan toxicidad general como afectación hematológica, digestiva y cutánea, y particular como neuropatía periférica, artralgias y mialgias. Se administran en forma EV cada 21 días, durante 4 a 6 ciclos, pero se pueden utilizar en bajas dosis semanales o en dosis densas junto con antraciclinas. En cáncer metastásico tanto como agentes únicos o combinados logran aumentar el porcentaje de respuesta, prolongar el tiempo hasta la progresión y la supervivencia por algunos meses, a expensas de un perfil tóxico bajo. La asociación de taxanos con agentes biológicos, como el trastuzumab, evidencia beneficio en las pacientes que expresan el HER-2/neu. En el caso de tratamiento adyuvante, el uso de taxanos en forma secuencial luego de la administración de antraciclinas logra mayor porcentaje de pacientes libres de enfermedad y mejor supervivencia global. Estos resultados fueron más evidentes en pacientes con ganglios positivos y alto riesgo de recaída. En este contexto, se experimentó con similares buenos resultados la utilización de antraciclina y taxanos en forma concurrente, de dosis densas y de regímenes de poliquimioterapia sin antraciclinas. En el caso de la quimioterapia primaria, la asociación antraciclinas con taxanos en forma secuencial es el tratamiento electivo, ya que logra la más alta tasa de respuesta global facilitando la cirugía, y de respuesta patológica completa, posibilitando mejor tiempo de sobrevida.

#### Palabras clave

Taxanos. Cáncer de mama metastásico. Terapia adyuvante. Quimioterapia primaria.

#### SUMMARY

Actually anthracyclines and taxanes are the most active chemotherapeutic drugs in breast cancer. Both paclitaxel and docetaxel bind to beta tubulin, the pro-

---

Carrera de Especialista Universitario en Mastología (2007).  
Médico de planta del Servicio de Ginecología y Mastología.  
Hospital Interzonal General de Agudos Prof. Dr. Luis Güemes. Haedo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.  
Docente Adscripto de Ginecología, UBA.  
Correo electrónico para el Dr. Marcelo Inglesi: minglesi@intramed.net.ar

tein subunit of microtubules, impairing the mitotic division and producing apoptosis. Taxanes are metabolized in the liver and the toxic effect relates generally to haematologic, digestive and skin damage and particularly to peripheric neuropathy, arthralgia and myalgia. They are administered IV every 21 days, for 4 to 6 cycles, but were also used in weekly low doses or in dose dense regimens combined with anthracyclines. Taxanes proved significant antitumor activity in patients with advanced breast cancer being used sequentially or in combination, obtaining better response rate, prolonged time to progression and better global survival of a few months, with low toxicity profile. The combination with the biological agent trastuzumab showed benefit in the tumors that express HER-2/neu. In the adjuvant setting the administration of a taxane sequentially after an anthracyclines regimen significantly reduced the risk of recurrence and death. These results were more evident in patients with positive nodes and at major risk of relapse. Also in this setting the use of anthracyclines and taxanes concurrently, or in dose dense designs or in polichemotherapy without anthracyclines proved to be effective. In primary chemotherapy the use of taxanes sequentially after anthracyclines is the approach of choice. It significantly enhanced the clinical response rate which facilitates surgery and the pathological complete response which determine a significant survival advantage.

#### **Key words**

Taxanes. Metastatic breast cancer. Adjuvant therapy. Primary chemotherapy.

## **INTRODUCCIÓN**

Los taxanos emergieron en los últimos 10 años como drogas fundamentales en el tratamiento del cáncer de mama, debido a una rápida experimentación clínica de alta calidad basada en estudios prospectivos, *randomizados* y controlados, que involucró miles de pacientes en corto tiempo demostrando su eficacia. En la actualidad junto con las antraciclinas, los taxanos son considerados los compuestos más útiles, se evidencian como medicamentos seguros recomendados en varias situaciones en particular, pero en todos los contextos posibles del cáncer de mama.

## **DESARROLLO**

### **Tipos de sustancias**

Actualmente se conocen como taxanos dos compuestos útiles y clínicamente activos que son paclitaxel y docetaxel que comparten el mismo

mecanismo de acción.

El paclitaxel fue aislado, inicialmente en 1971, de la corteza de una especie arbórea conífera pequeña de la costa oeste de los Estados Unidos (*Taxus brevifolia*), y el docetaxel (un análogo semisintético) en 1980, de una variedad similar existente en Europa (*Taxus baccata*).

### **Mecanismo de acción**

Los taxanos son una clase de agentes anti-neoplásicos caracterizados por unirse a la beta tubulina, una subunidad proteica básica y estructural de los microtúbulos.<sup>1</sup> Éstos constituyen el huso mitótico que permite la migración de los cromosomas hacia las células hijas. Tiene además funciones de mantenimiento de la forma y motilidad celular y de transporte de otras organelas dentro de la célula. Esta estructura existe en un equilibrio dinámico con sus componentes dímeros. A diferencia de otros agentes que actúan afectándolo como los alcaloides de la vinca, los taxanos más que inhibir el ensamble de

los microtúbulos, impiden el desacople de la molécula logrando una estabilización. Esto determina una incapacidad funcional y el deteni-miento del ciclo celular con apoptosis.

El docetaxel se evidencia con mejor activi-dad antiproliferativa debido a que induce apop-tosis a concentraciones menores que el pacli-taxel.

El paclitaxel impide la formación del huso mitótico afectando células en fase G2 y M mien-tras que el docetaxel, debido a una mayor afini-dad con la beta tubulina, perturba la organiza-ción de los centrosomas e inhibe también las cé-lulas en fase S.

El docetaxel parece tener actividad antitu-moral directa adicional porque fosforila e inhibe la oncoproteína bcl-2, una proteína que previe-ne la apoptosis habitualmente sobreexpresada en cáncer de mama y otros tumores sólidos.

Estos mecanismos explican la falta de resis-tencia cruzada entre ambos taxanos observada en la clínica, en particular la actividad del doce-taxel en enfermedad resistente al paclitaxel.

### **Farmacocinética y farmacodinamia**

Existen diferencias en la actividad clínica y toxicidad entre ambos taxanos debido a una ac-ción molecular algo diferente ya descripta, y a un perfil farmacocinético y farmacodinámico distinto.<sup>2</sup>

El paclitaxel demuestra una farmacocinética no lineal, característica debida en parte al vehí-culo (Cremophor EL) que permite mejor solu-bilidad del paclitaxel en agua. Esto determina concentraciones en plasma muy elevadas luego de la infusión, que se depuran rápidamente. Se ha observado que la neutropenia no se debe a concentraciones altas luego de la infusión, sino a la permanencia de la droga en el tiempo (la in-fusión corta tiene menos efectos colaterales sin afectar la eficacia).

El docetaxel, por el contrario, demuestra una farmacocinética lineal, observando que du-rante la infusión prolongada aumenta la concen-tración en forma lineal, permaneciendo en plas-ma por más tiempo. Además de ser más activo, el docetaxel penetra más rápido dentro de la cé-lula y permanece intracelular por más tiempo.

### **Forma de administración**

Ambos taxanos se administran tradicional-mente por 4 a 6 ciclos en forma endovenosa cada 21 días. Para el paclitaxel la dosis es de 175 mg/m<sup>2</sup> en infusión EV a pasar en 3 horas y para el docetaxel la dosis es de 60-100 mg/m<sup>2</sup> en infusión EV a pasar en 1 hora.

Para prevenir las reacciones por hipersen-sibilidad, frecuentemente los pacientes son trata-dos previamente con corticoides u otros agentes antihistamínicos.

Varios ensayos fase II conducidos en cáncer metastásico, observan la utilidad de administrar paclitaxel<sup>3</sup> o docetaxel,<sup>4,5</sup> en dosis bajas sema-nales. La eficacia parece mantenerse con un me-jor perfil de toxicidad medular, por lo cual pu-diera ser una alternativa en pacientes añosas y frágiles o con bajos recuentos globulares de ba-se. Un estudio prospectivo *randomizado* en tra-tamiento neoadyuvante observa mejores res-puestas utilizando paclitaxel semanal *versus* pa-clitaxel cada 21 días, ambos esquemas seguidos de FAC.<sup>6</sup>

Por otro lado la estrategia de administrar dosis densas (igual cantidad de dosis en menos tiempo), se basa en evitar el crecimiento tumoral entre los ciclos. Siempre es necesario administrar factor estimulante de colonias de neutrófilos en forma concomitante para reducir una segura to-xicidad. El estudio INT/CALGB 9741<sup>7</sup> evalúa en tratamiento adyuvante la utilidad de paclitaxel y antraciclina en dosis densas, observando resul-tados muy alentadores según se comentará más

adelante.

### **Metabolismo y toxicidad**

Luego de la administración EV ambos taxanos se distribuyen ampliamente en los tejidos y se unen fuertemente a proteínas. El metabolismo se produce en el hígado por las enzimas del citocromo P-450 y se eliminan principalmente por la bilis hacia el tracto digestivo como drogas básicas o metabolitos hidroxilados inactivos o menos potentes. Sólo el 6% se elimina por riñón. El *clearance* depende de la funcionalidad hepática, debiendo reducir la dosis ante la elevación de las enzimas; y la toxicidad depende de la permanencia en el tiempo del taxano en plasma.

Con el uso de los taxanos se observan eventos variados que raramente alcanzan toxicidad severa con los esquemas recomendados.<sup>8</sup> Es habitual la afectación general (astenia, fenómenos de hipersensibilidad, retención hídrica, vasodilatación), de la médula ósea (anemia, neutropenia, trombocitopenia, infección), del sistema digestivo (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación), de la piel (alopecia, trastornos ungueales) y del sistema reproductivo (amenorrea en las pacientes jóvenes). En particular los taxanos producen mialgias, artralgias y neuropatía periférica, provocando afectación sensitiva y motora de los miembros. El paclitaxel exhibe con relación al docetaxel mayor proporción de neuropatía y de trastornos por hipersensibilidad, que en parte son causados por el solvente.

La mayoría de las interacciones medicamentosas asociadas con taxanos se han descripto para el paclitaxel, siendo la más significativa la observada entre el paclitaxel y las antraciclinas. La toxicidad cardíaca de la antraciclina se potencia hasta en un 30% con la asociación de paclitaxel, debido a la elevación sérica (por disminución de la depuración plasmática) de doxorubicinol, un metabolito cardiotoxico de la doxorubicina. Este efecto depende del esquema

(*timing*) y no de la dosis de cada droga; y la cardiotoxicidad es mayor si el paclitaxel se administra conjuntamente o antes de la antraciclina. El docetaxel no incrementa la cardiotoxicidad cuando se administra junto con antraciclina.

La mielosupresión, en especial la neutropenia, es el factor limitante de dosis más importante con la asociación de antraciclinas y taxanos.

### **Uso clínico**

Los taxanos son reconocidos como compuestos muy activos en cáncer de mama. Luego de una corta experimentación en fase II, fueron utilizados ampliamente en ensayos fase III que involucraron gran número de pacientes. Siguió el modelo histórico y clásico de desarrollo de nuevos quimioterápicos, que consiste en valorar el agente primero en enfermedad metastásica como monodroga y en segunda línea. Luego de comprobada su eficacia, se procedió a investigar su utilidad en primera línea como monodroga o en combinación con la droga conocida de mejor acción, siguiendo el concepto de sumar lo mejor de lo antiguo con lo mejor de lo nuevo. Sólo después de desarrollar esta investigación fueron ensayados en tratamiento adyuvante y tratamiento neoadyuvante.

### **Cáncer metastásico**

La mayoría de las muertes relacionadas con cáncer de mama son resultado de complicaciones por enfermedad diseminada. Si bien el cáncer de mama metastásico de inicio es poco frecuente, hasta el 30% de las mujeres tratadas por cáncer de mama temprano eventualmente desarrollarán enfermedad recurrente o metastásica. La supervivencia media es de 2 años luego de diagnosticada la metástasis con amplios márgenes.<sup>9</sup>

No existe una estrategia única de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama metastásico debido a la necesidad de individualizar

Estudio	Régimen	Número de pacientes	Respuesta (%)	Tiempo hasta la progresión (meses)	Supervivencia (meses)
Chan y col. <sup>11</sup>	Docetaxel	161	42 (p=0,008)	6,0	15,0
	Doxorrubicina	165	30	4,8	14,0
Sledge y col. <sup>12</sup>	Paclitaxel	229	34	6,0	22,2
	Doxorrubicina	224	36	5,8	18,9
Paridaens y col. <sup>13</sup>	Paclitaxel	166	25	3,9	15,6
	Doxorrubicina	165	41 (p=0,003)	7,5 (p<0,001)	18,3
Bishop y col. <sup>14</sup>	Paclitaxel	107	29	5,3	17,3 (p=0,025)
	CMFP	102	35	6,4	13,9

CMFP: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo y prednisona.

**Tabla I.** Ensayos fase III con taxanos como agentes únicos en cáncer de mama metastásico previamente no tratado o mínimamente expuesto a antraciclina.

la terapia sobre la base de múltiples factores como la biología tumoral, la hormonosensibilidad, la presencia de metástasis viscerales, los tratamientos oncológicos previos y su respuesta, el período libre de enfermedad, los riesgos por toxicidad y las preferencias personales.

Debido a que se la considera esencialmente como enfermedad incurable, las metas terapéuticas en cáncer de mama metastásico son mejorar los síntomas, retrasar la progresión, mejorar o mantener la calidad de vida y prolongar la supervivencia global.

El modo de objetivar la utilidad de una droga es medir la respuesta, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia global y la toxicidad que pueda afectar la calidad de vida.

Muchos quimioterápicos demostraron efectividad en cáncer de mama, siendo las antraciclina y los taxanos los más activos, además de capecitabina, gemcitabina y vinorelbina, que manifestaron utilidad en segunda línea.<sup>10</sup>

En este escenario es controversial el uso de terapia combinada o terapia con agentes únicos de uso secuencial, pudiendo ambas ser apropiadas con relación a los objetivos planteados. Generalmente la terapia combinada resulta en mejor respuesta y mejor tiempo hasta la progresión, que no siempre se traduce en mejor supervivencia, pero habitualmente con el costo de mayor

toxicidad.

Los ensayos clínicos que utilizaron taxanos en cáncer metastásico pueden dividirse para su mejor estudio en los conducidos como agentes únicos (en pacientes con o sin exposición previa a las antraciclina) o como combinaciones (con antraciclina, capecitabina o agentes biológicos).

#### Agentes únicos sin uso previo de antraciclina

Varios estudios *randomizados* evaluaron la utilidad de los taxanos como agentes únicos en comparación con doxorrubicina en pacientes con cáncer de mama metastásico, sin exposición o con exposición mínima a las antraciclina durante el tratamiento adyuvante (Tabla I).

En el estudio TAX 303,<sup>11</sup> pacientes previamente tratadas con un agente alquilante fueron asignadas por *randomización* para recibir docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> o doxorrubicina 75 mg/m<sup>2</sup>, cada 3 semanas. El docetaxel produjo una tasa de respuesta superior (42% vs. 30%; p=0,008) y un tiempo a la progresión algo más prolongado. Además el docetaxel fue menos mielotóxico, con menores tasas de trombocitopenia, anemia, transfusiones de sangre y plaquetas y sepsis por neutropenia.

En otros ensayos la eficacia del paclitaxel en

Estudio	Régimen	Número de pacientes	Respuesta (%)	Tiempo hasta la progresión (meses)	Supervivencia (meses)
Nabholtz y col. <sup>15</sup>	Docetaxel	203	30 (p<0,001)	4,4 (p=0,001)	11,4 (p=0,0097)
	Mitomicina/Vinblastina	189	12	2,5	8,7
Sjöström y col. <sup>16</sup>	Docetaxel	143	42 (p<0,001)	6,3 (p<0,001)	10,4
	Metotrexato/5-FU	139	21	3,0	11,1
Bonneterre y col. <sup>17</sup>	Docetaxel	86	43	6,5	16,0
	5-FU/Vinorelbina	90	34	5,1	15,0
Jones y col. <sup>18</sup>	Docetaxel	225	32	5,7 (p<0,0001)	15,4 (p=0,03)
	Paclitaxel	224	25	3,6	12,7

**Tabla II.** Ensayos fase III con taxanos como agentes únicos en cáncer de mama metastásico previamente tratado con antraciclinas.

un contexto similar, demuestra pocas diferencias con relación a la doxorubicina,<sup>12</sup> o diferencias a favor de este último,<sup>13</sup> en términos de respuesta y tiempo hasta la progresión.

Un estudio algo diferente de Bishop y col.<sup>14</sup> compara pacientes tratadas con paclitaxel como monodroga con otras tratadas con ciclofosfamida, metotrexato, 5 fluorouracilo y prednisona (CMFP), observando mejor supervivencia para el paclitaxel que para CMFP (17,3 meses *vs.* 13,9 meses) y una menor mielosupresión para el paclitaxel, con similar calidad de vida en ambos grupos.

#### Agentes únicos con uso previo de antraciclinas

El docetaxel fue ampliamente estudiado en pacientes previamente tratadas con antraciclinas (Tabla II). El docetaxel utilizado como monodroga fue superior a la combinación de dos quimioterápicos (mitomicina y vinblastina o metotrexato y 5-fluorouracilo),<sup>15,16</sup> y equivalente a un tercer régimen muy intenso con infusión continua de fluorouracilo y vinorelbina.<sup>17</sup>

Un interesante estudio compara la efectividad de ambos taxanos en cáncer de mama metastásico.<sup>18</sup> Un grupo de 449 mujeres fue *rando-*

*mizado* para recibir paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> o docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, administrados cada 3 semanas. Se concluye que con una tasa de respuesta similar, se observa una supervivencia global de 15,4 meses *versus* 12,7 meses y una mediana de tiempo a la progresión de 5,7 meses *versus* 3,6 meses, ambas favorables para el docetaxel. La incidencia de toxicidad hematológica y específica para los taxanos fue mayor para el docetaxel, pero quizá debido a una mayor exposición de dosis por la mejor respuesta observada en este grupo. Estos datos sugieren que el docetaxel podría ser el taxano más activo en cáncer de mama metastásico.

#### Agentes combinados antraciclinas-taxanos

Todos los estudios que comparan docetaxel-antraciclinas con los regímenes antiguos de antraciclinas demuestran eficacia superior para el primer grupo (Tabla III). En los cuatro estudios se observa mejor respuesta, en tres estudios mayores tiempos de progresión y en uno mejor supervivencia global.<sup>19-22</sup>

Los datos para la combinación paclitaxel-antraciclinas son menos consistentes en la eficacia, debiendo considerar además el aumento de

Estudio	Régimen (cada 3 semanas)	Número de pacientes	Respuesta (%)	Tiempo hasta la progresión (meses)	Supervivencia (meses)
<b>Basados en docetaxel</b>					
Bonneterre y col. <sup>19</sup>	ET FEC	132	63 34	7,8 5,9	NR NR
Mackey y col. <sup>20</sup>	TAC FAC	484	55 (p=0,02) 44	31,0 sem. 29,0 sem.	21,0 22,0
Nabholtz y col. <sup>22</sup>	AT AC	429	59 (p=0,009) 47	37,3 sem. (p=0,014)	22,5 21,7
Bontenbal y col. <sup>22</sup>	AT FAC	216	64 (p=0,002) <sup>a</sup> 41	8,1 (p=0,002) <sup>b</sup> 6,6	22,6 (p=0,02) 16,1
<b>Basados en paclitaxel</b>					
Biganzoli y col. <sup>23</sup>	AP AC	275	58 54	6,0 6,0	20,6 20,5
Jassem y col. <sup>24</sup>	AP FAC	267	68 (p<0,05) 55	8,3 (p<0,05) 6,2	23,3 (p<0,05) 18,3
Lüch y col. <sup>25</sup>	EP EC	429	46 41	39 sem. 33 sem.	NR NR
a: Sólo 196 pacientes factibles de evaluar. b: El <i>end point</i> fue supervivencia libre de progresión. E: epirrubina. T: docetaxel. F: fluorouracilo. C: ciclofosfamida. A: doxorubicina. P: paclitaxel. NR: no reportado.					

**Tabla III.** Ensayos *randomizados* con combinación de taxanos y antraciclinas *versus* poliquimioterapia en cáncer de mama metastásico.

la cardiotoxicidad con estos esquemas.<sup>23-25</sup>

### Agentes combinados taxanos-capecitabina

La capecitabina es una fluoropirimidina activa por vía oral que fue ampliamente evaluada como agente único en enfermedad metastásica progresiva, previamente tratada con antraciclinas y taxanos (Tabla IV). Demuestra una tasa de respuesta que alcanza el 20%, un aumento global de la supervivencia y un buen perfil de seguridad.<sup>26,27</sup>

La combinación docetaxel-capecitabina fue superior al docetaxel como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con antraciclinas.<sup>28</sup> En este en-

sayo fase III las pacientes fueron *randomizadas* para recibir capecitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y 14, más docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> el día 1 (n=255), o docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> solamente (n=256). Se repitieron los ciclos cada 3 semanas. Los resultados favorecieron la combinación: la supervivencia global fue de 14,5 meses *versus* 11,5 meses, p=0,00126; y el tiempo hasta la progresión de 6,1 meses *versus* 4,2 meses, p=0,0006. Se reportó toxicidad manejable con más eventos grado 3 con la combinación y más eventos grado 4 con docetaxel únicamente.

Otros estudios fase III comparan el uso de paclitaxel solo o asociado a gemcitabina (un antimetabolito similar al anterior) en primera línea de tratamiento de cáncer metastásico, observando diferencias significativas en todos los aspectos.

Estudio	Régimen	Número de pacientes	Respuesta (%)	Tiempo hasta la progresión (meses)	Supervivencia (meses)
O'Shaughnessy y col. <sup>28</sup>	Docetaxel y Capecitabina	255	42 (p=0,006)	6,1 (p=0,0001)	14,5 (p=0,0126)
	Docetaxel	256	30	4,2	11,5
Albain y col. <sup>29</sup> y O'Shaughnessy y col. <sup>30</sup>	Paclitaxel y Gemcitabina	267	39 (p=0,0007)	5,4 (p=0,0013)	18,5 (HR= 0,775; p=0,018)
	Paclitaxel	262	26	3,5	15,8

HR: hazard ratio.

**Tabla IV.** Ensayos fase III con combinaciones con taxanos en cáncer de mama metastásico previamente tratado con antraciclinas.

tos a favor de la combinación.<sup>29,30</sup>

### Combinaciones con agentes biológicos

La terapia con agentes biológicos ofrece una alternativa diferente en cáncer de mama metastásico debido a la posibilidad de actuar asociados a la quimioterapia, con probada efectividad y pocos efectos colaterales en el contexto de una enfermedad muy agresiva (Tabla V).

El trastuzumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HER-2) ha demostrado en modelos experimentales actividad sinérgica con docetaxel y carboplatino y aditiva con paclitaxel, doxorubicina y epirubicina.<sup>31</sup> Si bien

el régimen con trastuzumab es bien tolerado, presenta cardiotoxicidad con posibilidad de insuficiencia cardíaca, por lo que se prefiere evitar la administración simultánea con antraciclinas.

Dos ensayos clínicos fase III evaluaron la adición de trastuzumab a la quimioterapia con taxanos en cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER-2/neu, demostrando un beneficio significativo.

Slamon<sup>32</sup> reporta un grupo de pacientes tratadas con adriamicina-ciclofosfamida (AC) o paclitaxel más trastuzumab y otro sin trastuzumab, observando mejores tasas de respuesta, mayor tiempo hasta la progresión y mayor supervivencia global, para el grupo que recibió trastuzu-

Estudio	Régimen	Número de pacientes	Respuesta (%)	Tiempo hasta la progresión (meses)	Supervivencia (meses)
Slamon y col. <sup>32</sup>	AC o Paclitaxel + trastuzumab	235	50,0 (p<0,0001)	7,4 (p<0,0001)	25,1 (p=0,046)
	AC o Paclitaxel	234	32,0	4,6	20,3
Marty y col. <sup>33</sup>	Docetaxel + trastuzumab	92	61,0 (p=0,002)	11,7 (p=0,0001)	31,2 (p=0,0325)
	Docetaxel	94	34,0	6,1	22,7
Miller y col. <sup>34</sup>	Paclitaxel + bevacizumab	350	28,2 (p=0,0001)	11,0 (p<0,001)	ND
	Paclitaxel	365	14,2	6,1	ND

AC: doxorubicina y ciclofosfamida. ND: no disponible.

**Tabla V.** Ensayos *randomizados* de quimioterapia y combinación con agentes biológicos en cáncer de mama metastásico.

Estudio	Ingreso	Número de pacientes	Régimen	Pacientes libres de enfermedad	Supervivencia
CALGB 9344 <sup>35</sup>	Ca. operable Ganglios +	3.121	A <sub>60</sub> C vs. A <sub>60</sub> C → Paclitaxel A <sub>75</sub> C vs. A <sub>75</sub> C → Paclitaxel A <sub>90</sub> C vs. A <sub>90</sub> C → Paclitaxel	65% vs. 70% HR=0,83 p=0,013	77% vs. 80% HR=0,82 p=0,061
NSABP B-28 <sup>36</sup>	Ca. operable Ganglios +	3.060	AC vs. AC → Paclitaxel	72% vs. 76% HR=0,83 p=0,006	85% vs. 85% HR=0,93 p=0,46
PACS 01 <sup>37</sup>	Ca. operable Ganglios +	1.999	FE <sub>100</sub> C vs. FE <sub>100</sub> C → Docetaxel	73% vs. 78% HR=0,83 p=0,014	86% vs. 90% HR=0,77 p=0,05
MDACC <sup>38</sup>	Ca. operable	524	FAC vs. Paclitaxel → FAC	83% vs. 86% HR=0,09 p=0,09	NR

A: doxorubicina. C: ciclofosfamida. F: fluorouracilo. E: epirrubicina. HR: *hazard ratio*. NR: no reportado.

**Tabla VI.** Ensayos fase III con antraciclinas y taxanos secuenciales en tratamiento adyuvante.

mab. La diferencia absoluta en supervivencia fue de 4,8 meses y el evento más importante fue la insuficiencia cardíaca en las pacientes que recibieron AC más trastuzumab.

Marty<sup>33</sup> evalúa al docetaxel como agente único en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>, con o sin el agregado de trastuzumab, como terapia de primera línea en cáncer de mama metastásico, observando resultados muy superiores con la combinación, duplicando la tasa de respuesta y el tiempo hasta la progresión, con una diferencia absoluta en el tiempo de supervivencia de 8,5 meses. La toxicidad fue la esperada, observando más neutropenia grado 3 y 4 con la combinación.

El bebacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y un potente estimulante de la angiogénesis. Su utilidad en cáncer de mama aún está en estudio, observando que puede ser efectivo en asociación con otros quimioterápicos en el contexto de enfermedad sistémica.

Un reciente estudio fase III compara su uso con paclitaxel, observando altas tasas de respuesta y mejor tiempo hasta la progresión con la combinación, sin poder demostrar hasta la fecha beneficios en la supervivencia global.<sup>34</sup>

### Quimioterapia adyuvante

Durante los últimos 30 años la quimioterapia adyuvante mejoró la supervivencia de las pacientes tratadas por cáncer de mama inicial y los taxanos; luego de la aparición de las antraciclinas, emergen en nuestros días como los agentes más útiles.

Una primera línea de estudios compara los tratamientos tradicionales sin taxanos con los que contienen taxanos, estimando diferencias en la eficacia y toxicidad. Administrados con antraciclinas, los taxanos en el tratamiento adyuvante han sido evaluados considerando la terapia secuencial (A → T) y la terapia combinada (A+T). Una segunda línea de estudios valora el modo de administración (terapia secuencial o combinada, dosis densas, esquemas semanales o cada 21 días).

### Antraciclinas y taxanos secuenciales

Varios estudios comparan en grupos de pacientes operadas con cáncer de mama inicial, el tratamiento adyuvante tradicional que incluye antraciclinas con otro con el agregado secuen-

cial de taxanos en especial de paclitaxel (Tabla VI). En general los regímenes con taxanos logran beneficio en intervalo libre de enfermedad (ILE) en primera instancia y en supervivencia global (SG) secundariamente.

El estudio CALGB 934<sup>35</sup> compara la administración de AC durante 4 ciclos, con dosis diferentes de antraciclinas (60, 75 y 90 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina) *versus* iguales subgrupos que reciben además, paclitaxel secuencial por 4 ciclos con dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>. Se observan diferencias significativas con riesgos menores de recaída y muerte en los grupos que recibieron taxanos. No se observan diferencias en los subgrupos con dosis diferentes de doxorubicina, aunque sí una mayor toxicidad con las dosis mayores.

De igual modo un estudio comparable al anterior, el NSABP B-28<sup>36</sup> obtiene menor riesgo de recaída y parecida supervivencia en un grupo que recibe AC más paclitaxel secuencial, comparado con otro que recibe AC únicamente.

El ensayo francés PACS 01<sup>37</sup> compara la administración de FEC por 6 ciclos *versus* FEC por 3 ciclos más docetaxel por otros 3 ciclos, igualando en los grupos el tiempo de administración de la quimioterapia. Obtiene diferencias a favor del grupo que recibe taxanos en términos de ILE y una diferencia *borderline* en SG.

El agregado de paclitaxel previo a la administración de FAC fue estudiado por Buzdar y col. en el M. D. Anderson,<sup>38</sup> comprobando diferencias en el ILE pero sin significación estadística, a favor del grupo que recibe taxanos.

Se observaron algunas diferencias en subgrupos de pacientes dentro de cada estudio.

La mayoría de las pacientes incorporadas en los estudios tenían ganglios positivos. Los estudios CALGB 9344 y NSABP B-28 reportaron un beneficio para los grupos con taxanos, independientemente del número de ganglios afectados, en tanto que PACS 01 reporta mejor intervalo libre de enfermedad con el docetaxel para el subgrupo de hasta 3 ganglios positivos en comparación con el subgrupo de más de 4 ganglios positivos.

Los resultados con relación a los receptores hormonales son contradictorios debido a los resultados disímiles en el estudio CALGB 9344, que reporta beneficio con el taxano en pacientes receptor negativo y el NSABP B-28 que reporta lo contrario. De todas formas la mayoría de las pacientes con RH positivos recibió tratamiento hormonal luego de la quimioterapia y los estudios no fueron diseñados para observar diferencias en este sentido.

La toxicidad reportada en estos estudios secuenciales compara los primeros ciclos con adriamicina, que reciben todas las pacientes *versus* los segundos con taxanos. En general, se aprecia mayor incidencia de eventos graves de mielotoxicidad y mucositis para los ciclos con antraciclinas y mayor incidencia de toxicidad específica y no grave para los ciclos con paclitaxel (artralgias, mialgias, trastornos sensitivos). No se reportaron diferencias en insuficiencia cardíaca por el agregado de paclitaxel ni episodios de leucemia mieloide.

Estudio	Ingreso	Número de pacientes	Régimen	Pacientes libres de enfermedad	Supervivencia
BCIRG 001 <sup>39</sup>	T1-3 Ganglios +	1.491	FAC vs. TAC (docetaxel, AC)	68% vs. 75% HR=0,72 p<0,001	81% vs. 87% HR=0,70 p=0,008

A: doxorubicina. C: ciclofosfamida. F: fluorouracilo. T: docetaxel. HR: *hazard ratio*.

**Tabla VII.** Ensayo fase III con antraciclinas y taxanos concurrentes en tratamiento adyuvante.

Estudio	Ingreso	Arm	Régimen	Pacientes libres de enfermedad 1+3 vs. 2+4	Supervivencia 4 años 1+3 vs. 2+4
INT/CALGB 9741 <sup>7</sup>	T0-3 N1-2	1	A → paclitaxel → C cada 21 días	75% vs. 82% HR=0,74 p<0,010	90% vs. 92% HR=0,69 p=0,013
		2	A → paclitaxel → C cada 14 días + filgrastim		
		3	AC → paclitaxel cada 21 días		
		4	AC → paclitaxel cada 14 días + filgrastim		

A: doxorubicina. C: ciclofosfamida. HR: *hazard ratio*.

**Tabla VIII.** Ensayo fase III con antraciclinas y taxano en dosis densas en tratamiento adyuvante.

### Antraciclinas y taxanos concurrentes

El estudio *randomizado* BCIRG 001<sup>39</sup> con 1.491 pacientes con cáncer de mama operable y ganglio positivo se diseñó para recibir FAC en dosis de 500/50/500 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días o TAC (docetaxel, AC) en dosis de 75/50/500 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días (Tabla VII). El brazo TAC recibió además ciprofloxacina oral en forma profiláctica contra posibles infecciones. Los resultados a 55 meses en términos de ILE y SG, son ampliamente superiores para la combinación con docetaxel. En el análisis por subgrupos los beneficios con TAC fueron observados en especial en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, pero en general para todas las pacientes independientemente del estatus hormonal y de la amplificación del gen HER-2/neu.

La incidencia de neutropenia grado 3 ó 4 fue del 65,5% para TAC *versus* 49,3% para FAC (p<0,001) y la tasa de neutropenia febril fue de 24,7% *versus* 2,5%, respectivamente (p<0,001). No ocurrieron muertes como consecuencia de infecciones. Dos pacientes en cada grupo murieron durante el tratamiento y la insuficiencia cardíaca y la leucemia mieloide aguda ocurrió en menos del 2% en cada grupo.

El ensayo *randomizado* ECOG 2197<sup>40</sup> con 2.958 pacientes con cáncer de mama inicial y menos de 3 ganglios positivos, para recibir AC o AT (A-docetaxel) se hizo con el propósito de

evaluar cardiotoxicidad. La media de fracción de eyección ventricular previa al tratamiento fue similar en ambos grupos. En el mes siguiente a la quimioterapia se observaron 6 casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con AT y 4 casos con AC. Los casos más graves (un caso de ICC grado 4 y una muerte por ICC) ocurrieron ambas en el grupo AT, pero las diferencias en general no fueron significativas entre los grupos.

### Antraciclinas y taxanos en dosis densas

El estudio INT/CALGB 9741<sup>7</sup> asigna un total de 2005 pacientes con cáncer de mama operable, con ganglios positivos, para recibir los siguientes regímenes (Tabla VIII):

- 1) Cuatro ciclos cada 21 días de cada uno: A → P → C doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>), paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>).
- 2) Cuatro ciclos cada 14 días de cada uno: A → P → C más filgrastim 5 µg/kg días 3 al 10.
- 3) Cuatro ciclos cada 21 días de cada uno: AC → P doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>), paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>).
- 4) Cuatro ciclos cada 21 días de cada uno: AC → P más filgrastim 5 µg/kg días 3 al 10.

Los esquemas 1 y 3 aportan igual dosis en menos tiempo (dosis densas) y se administran

Estudio	Ingreso	Número de pacientes	Régimen	Pacientes libres de enfermedad	Supervivencia
USON 9735 <sup>41</sup>	Ca. operable	1.016	AC vs. TC (docetaxel, C)	80% vs. 86% HR=0,67 p<0,015	87% vs. 90% HR=0,76 p=0,13
A: doxorubicina. C: ciclofosfamida. T: docetaxel. HR: hazard ratio.					

**Tabla IX.** Ensayo fase III con antraciclinas *versus* taxanos en tratamiento adyuvante.

con factor estimulante de colonias de neutrófilos (filgrastim) para reducir la toxicidad.

Los resultados evidencian una diferencia significativa en ILE y SG a 4 años para los esquemas de dosis densas (2 y 4). En cambio no hubo diferencias con los regímenes secuenciales (1 y 2) *versus* los regímenes concurrentes (3 y 4). Se observaron diferencias no significativas con mejores ILE para las pacientes con RH negativos.

La neutropenia grado 4 (< 500/ $\mu$ L) fue más frecuente en los regímenes cada 21 días, comparados con los regímenes de dosis densas con el agregado de filgrastim (33% *vs.* 6%).

### Antraciclinas *versus* taxanos

El estudio USON 9735<sup>41</sup> compara el uso de adriamicina-ciclofosfamida (AC) *versus* docetaxel-ciclofosfamida (TC) como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama estadio I, II o III quirúrgico, que han sido operadas inicialmente (Tabla IX). Las pacientes fueron *randomizadas* para recibir EV cada 3 semanas dosis estándar de AC (60/600 mg/m<sup>2</sup>), 510 pacientes, o TC (75/600 mg/m<sup>2</sup>), 506 pacientes. En los casos indicados la radioterapia se administró después de la quimioterapia y el tamoxifeno en forma subsiguiente. Ambos grupos fueron balanceados con relación a los factores de riesgo importantes, el 71% de los casos fue RH positivo y el 52% tenía ganglios positivos. A 5 años el intervalo libre de enfermedad (ILE) fue significativamente mejor para AT comparado con AC,

86% *vs.* 80% (p=0,015); en tanto que no se observaron diferencias significativas para la supervivencia global (AT 90% *versus* AC 87%). El perfil de toxicidad fue diferente. En el grupo TC se observaron más pacientes con mialgias, artralgias, edema y neutropenia febril, y en el grupo AC más náuseas, vómitos y una ocurrencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

### Taxano semanal

El grupo cooperativo español en el estudio GEICAM 9906<sup>42</sup> ofrece terapia adyuvante a un grupo de pacientes operadas inicialmente. Compara FE<sub>90</sub>C (flourouracilo, epirubicina, ciclofosfamida, 600/90/600 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 4 ciclos) en 634 pacientes en el brazo A, con FE<sub>90</sub>C ídem anterior más paclitaxel semanal subsiguiente (100 mg/m<sup>2</sup> por semana por 2 meses) en 614 pacientes en el brazo B. El objetivo de este estudio es comparar los perfiles de toxicidad. En el brazo A se observó mayor cantidad de neutropenia febril y mucositis, en el brazo B que recibió paclitaxel, se evidenció toxicidad específica: neuropatía sensorial en 21,0% de los casos y astenia en 23,4% de las pacientes.

Los resultados secundarios evidencian un mejor ILE a 5 años para el brazo con taxano, pero no se observan diferencias en supervivencia global. En este ensayo se aprecia una diferencia en el tiempo de duración de los tratamientos y una baja probabilidad de recurrencia comparada con ensayos similares como el

Estudio	Número de pacientes	Régimen	Respuestas globales (%)	RCp (%)
NSABP B-27 <sup>43</sup>	804	AC	85,7	12,9
	805	AC → T	90,7	26,1
	802	AC → cirugía → T	85,4	14,5
Aberdeen <sup>44</sup>	162 (total)	CVAP → CVAP	66,0	16,0
		CVAP → T	94,0	34,0
GEPARDUO <sup>45</sup>	455	AT	77,2	11,5
	458	AC → T	86,8	22,4

A: doxorubicina. C: ciclofosfamida. T: docetaxel.  
CVAP: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona. RCp: respuestas patológicas completas.

**Tabla X.** Ensayos fase III con antraciclinas *versus* taxanos en tratamiento neoadyuvante.

PACS 01.<sup>37</sup>

### Quimioterapia primaria

En la última década se presenta la quimioterapia primaria como una alternativa de tratamiento del cáncer de mama cada vez más aceptada. Trascendiendo a la necesidad de utilizar tratamiento neoadyuvante en casos de cáncer localmente avanzado e inoperable, hoy en día esta modalidad tiene un uso más generalizado incluyendo casos de tumores grandes pero reseables. De este modo, no sólo se obtienen mejores tasas de cirugía conservadora, sino que el propio tumor se convierte en un laboratorio in vivo. La cirugía luego de la exposición a la quimioterapia permite el estudio patológico de una parte o de la totalidad de la mama, y la observación de la desaparición completa del tumor aporta un factor de buen pronóstico muy confiable.

Si bien la respuesta patológica completa se para un grupo de pacientes con mejor pronóstico, en el total de casos la utilización de quimioterapia neoadyuvante comparada con la adyuvante, con o sin el agregado de taxanos, no obtiene beneficios significativos en términos de supervivencia global.

En quimioterapia primaria el uso de taxanos es lo recomendado debido a la obtención de mayor tasa de respuestas clínicas y patológicas.

El docetaxel es el taxano más estudiado en este contexto (Tabla X).

El ensayo NSABP B-27<sup>43</sup> demostró que sobre un total de 2.411 pacientes que recibieron quimioterapia primaria, la adición de 4 ciclos secuenciales de docetaxel luego de la administración de AC previos a la cirugía, logra mayor proporción de respuestas clínicas completas (40,1% *vs.* 63,6%), respuestas patológicas completas (12,9% *vs.* 26,1%) y axila negativa (50,8% *vs.* 58,2%). Se requiere mayor tiempo de seguimiento para apreciar si el agregado de taxano, que también fue administrado luego de la cirugía en otro subgrupo, influencia la supervivencia global.

En el estudio reportado por Smith de la Universidad de Aberdeen,<sup>44</sup> 162 pacientes con cáncer de mama grande o localmente avanzado, fueron *randomizadas* para recibir quimioterapia primaria con 8 ciclos de CVAP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona) o 4 ciclos de CVAP más 4 ciclos de docetaxel secuencial. Se observó una superior respuesta global (94% *vs.* 66%) y una mayor respuesta patológica completa (34% *vs.* 16%) con el agregado del taxano.

El ensayo GEPARDUO<sup>45</sup> conducido por el grupo alemán, *randomiza* 913 pacientes con cáncer de mama operable mayor de 2 cm para recibir quimioterapia adyuvante previa a la cirugía. Un grupo es tratado con AD (adriamicina, docetaxel) durante 4 ciclos con dosis densas y el

otro tradicional con AC (adriamicina, ciclofosfamida) 4 ciclos, con docetaxel secuencial por 4 ciclos más. Se observan mejores resultados con la combinación tradicional con respuesta global de 86,0% y respuesta patológica completa de 22,4%.

## CONCLUSIONES

Los regímenes con taxanos mejoran los resultados en el cáncer de mama metastásico y en los contextos de tratamiento adyuvante y tratamiento neoadyuvante.

En cáncer metastásico el docetaxel es la única droga que ha demostrado superioridad sobre la terapia con antraciclinas como monodroga o en combinaciones. Los datos actuales que comparan docetaxel y paclitaxel determinan superioridad en el primero para tratar cáncer de mama previamente tratado con antraciclinas.

En situaciones de tratamiento adyuvante ambos, docetaxel y paclitaxel, mejoran los resultados cuando se incorporan a regímenes de poliquimioterapia basados en antraciclinas. Tienen indicación y mejor efectividad, al igual que otros quimioterápicos, en cáncer de mama con ganglios positivos y RH negativos. Para el paclitaxel es importante considerar esquemas secuenciales administrados sobre un total de 24 semanas. El docetaxel en cambio, suministrado en vez del 5 fluorouracilo en forma concurrente (FAC versus TAC) demostró superioridad respecto a ILE y SG.

En tratamiento neoadyuvante la adición de docetaxel a la poliquimioterapia con antraciclinas resulta en la mejor respuesta reportada para cáncer de mama localmente avanzado, por lo que actualmente se lo considera indicación estándar.

La investigación continúa para valorar el *timing* y la dosis de administración. El régimen de bajas dosis semanales parece útil para pacientes frágiles debido a la baja toxicidad. La terapia con paclitaxel en dosis densas, con ciclos

administrados cada 2 semanas, ha producido resultados muy buenos en tratamiento adyuvante. Queda por determinar si los regímenes con dosis densas de docetaxel son igualmente efectivos que los esquemas tradicionales con esta droga.

La elección del taxano debe basarse en la farmacocinética, actividad clínica y esquema de dosis que mejor convenga a las necesidades, observando que actualmente el docetaxel suele ser la elección para la mayoría de las pacientes con cáncer de mama.

El futuro del tratamiento oncológico en la medida que se reconocen las bases moleculares de una enfermedad heterogénea como el cáncer de mama, evoluciona hacia la utilización de los agentes biológicos combinados con la quimioterapia. En este sentido es indudable la utilidad del trastuzumab en pacientes con cáncer de mama que expresan el HER-2/neu.

Los resultados interinos del estudio NSABP B-31 y del estudio del North Central Cancer Treatment Group N 9831, que comparan el agregado de trastuzumab a la combinación AC más paclitaxel como tratamiento adyuvante, reportan a corto plazo una reducción del riesgo de recaída del 50% y una mejoría en la supervivencia global del 30%.<sup>46</sup> El agregado de trastuzumab asociado a la quimioterapia primaria logra una altísima tasa de respuestas patológicas completas que alcanza el 66%.<sup>47</sup> Actualmente la asociación de trastuzumab a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos se acepta como el tratamiento de elección en este subgrupo de pacientes.

## Agradecimiento

Al Dr. Carlos Fischer y a la Dra. Clelia Vico por sus comentarios acerca del informe final.

## REFERENCIAS

1. Gligorov J, Lotz JP. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist*

- 004; 9(Suppl 2): 3-8.
2. Gianni L, Kearns CM, Giani A, et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship in humans. *J Clin Oncol* 1995; 13: 180-190.
  3. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4216-4223.
  4. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1212-1219.
  5. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Yardley DA, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3500-3505.
  6. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC —final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 35a.
  7. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leu. *J Clin Oncol* 2003; 21:1431-1439.
  8. Pocock N. Taxanes for early breast cancer APC/DTC Briefing. London Cancer New Drugs Group, London, 2005.
  9. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10 (Suppl 3): 20-29.
  10. Vogel CL, Nabholz JM. Monotherapy of metastatic breast cancer: a review of newer agents. *Oncologist* 1999; 4: 17-33.
  11. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 8: 2341-2354.
  12. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-592.
  13. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18: 724-733.
  14. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2355-2364.
  15. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with meta-static breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413-1424.
  16. Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1194-1201.
  17. Bonnetterre J, Roche H, Monnier A, et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer* 2002; 87: 1210-1215.
  18. Jones S, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5542-5551.
  19. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al. Epirubicin/docetaxel (ET) versus 5FU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) combinations as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 215.
  20. Mackey J, Paterson A, Dirix L, et al. Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 25a.
  21. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 968-975.
  22. Bontenbal M, Braun JJ, Creemers GJ, et al. Phase III study comparing AT (adriamycin, docetaxel) to FAC (fluorouracil, Adriamycin, cyclophosphamide) as first-line chemotherapy (CT) in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer* 2003; 1: 5201-5202.
  23. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 multicenter phase III trial.

- J Clin Oncol* 2002; 20: 3114-3121.
24. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707-1715.
  25. Lück HJ, Thomssen C, Untch M, et al. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer (ABC). Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC). A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 73a.
  26. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-493.
  27. Fumoleau P, Largillier R, Trillet-Lenoir V, et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda®) in patients with advanced breast cancer (ABC), previously treated with anthracyclines and taxanes. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 285a.
  28. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pre-treated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-2823.
  29. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report of overall survival. *J Clin Oncol* 2004; 22: 5s.
  30. O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): interim results of a global phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 7.
  31. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 739-749.
  32. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
  33. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-4274.
  34. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. E2100: a randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. Presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 13-17, 2004.
  35. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-983.
  36. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-3696.
  37. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-5671.
  38. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-1079.
  39. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-2313.
  40. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez A, et al. LVEF assessment of adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide (AC) vs. doxorubicin/docetaxel (AT) in early stage breast cancer: cardiac safety results of ECOG 2197 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 19.
  41. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381-5387.
  42. Rodriguez-Lescure A, Martin M, Ruiz A, et al. Multi-center, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for axillary positive breast cancer (APBC) comparing 6 cycles (cy) of FEC vs 4 cy of FEC followed by 8 weekly paclitaxel (T) administrations: Safety analysis of GEICAM 9906 trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2004; 22 IP-14 suppl 40: 596.
  43. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential pre-operative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027.
  44. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced

- response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456-1466.
45. Von Minckwitz, G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676-2685.
46. Romond EH, Perez EA et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673-84.
47. Buzdar AU, Ibrahim NK et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 16: 3676-85.