

Destques do Simpósio de Câncer de Mama em San Antonio 2005

San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005

Carlos Henrique Barrios*

Resumo

O *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) vem se constituindo no maior fórum internacional de investigação clínica em câncer de mama. Nesta última edição, mais de 7550 participantes de 82 países estiveram no Texas, onde mais de 700 comunicações científicas foram publicadas ou apresentadas. Grande parte desses trabalhos foi divulgada em forma de pôsteres, enquanto 48 trabalhos foram apresentados em plenário. Os resumos estão disponíveis e podem ser encontrados no site do simpósio, onde também é possível assistir às apresentações (1). Este artigo pretende ser um breve sumário de algumas informações veiculadas no SABCS. Os trabalhos foram selecionados com base em critérios estritamente pessoais, sendo a divisão em categorias feita de forma arbitrária e tendo por objetivo organizar didaticamente as informações. A maior parte dos trabalhos discutidos foi apresentada em plenário. Os comentários editoriais são de minha inteira responsabilidade e representam apenas uma interpretação das informações.

Palavras-chave

Câncer de Mama, San Antonio, Simpósio Mama.

Abstract

The San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) he comes at the greater forum international of the clinical research. In the last edition, over 7550 attendees as of 82 countries had been in the Texas, where over 700 scientific communications had been published or presented. The great part of the reports was presented in form of posters, while 48 works had been presented in plenary. The summaries are available and can be found in the site of the symposium, where also it is possible to attend the presentations (1). This article intends to be a summary briefing of some information propagated in the SABCS. The works had been selected on the basis of criteria strict personal, being the done division in categories of arbitrary form and having for objective to organize the information. Most of the argued works was presented in plenary. The publishing commentaries are of my entire responsibility and represent only one interpretation of the information.

Key Words

Breast Cancer, San Antonio, Breast Symposium.

TRASTUZUMAB

Os estudos continuam confirmando que o trastuzumab é uma medicação eficaz para as pacientes com expressão aumentada ou amplificação de HER2. Vários estudos explorando sua utilização foram apresentados.

O *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) 006 (Abstract #1) foi um estudo com participação de vários centros brasileiros, no qual 3222 pacientes com câncer de mama com expressão aumentada de HER2 (FISH central) foram randomizadas para receber (1) doxorubicina e ciclofosfamida → docetaxel (ACT) vs. (2) ACT + trastuzumabe (ACTH) vs. (3) docetaxel, carboplatina e trastuzumabe (TCH). O trastuzumabe foi administrado de forma concomitante ao taxano e continuado por 1 ano. Foram incluídas pacientes com linfonodo (LN)+ ou LN- de alto risco. O objetivo primário do ensaio era a sobrevida livre de doença (SLD). As características das pacientes estavam

* Professor do Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Medicina (Pontifícia Universidade Católica). Centro de Pesquisa em Oncologia, Hospital São Lucas, - Porto Alegre - RS

adequadamente balanceadas nos três grupos de tratamento. Do total das pacientes, 54% apresentavam doença receptor hormonal positiva, e 30% apresentavam LN negativos. Como aconteceu nos outros estudos adjuvantes com trastuzumabe, os resultados são apresentados com um tempo mediano de acompanhamento relativamente curto (23 meses). Os dois braços experimentais apresentaram melhores resultados que o braço controle, com *hazard ratios* (HR) para os grupos ACTH e TCH indicando reduções de 51% e 39% do risco de recidiva, respectivamente, em comparação com o braço ACT. Embora a SLD seja numericamente diferente (HR 0,49 vs. 0,61) não existe diferença estatística ($p=0,16$) entre os dois braços experimentais (embora menos eventos tenham sido observados no braço ACTH).

Em termos de toxicidade, o grupo tratado com antracíclico e trastuzumabe apresentou um maior número de eventos cardíacos clinicamente significativos (17% das pacientes apresentaram uma diminuição $\geq 10\%$ da fração de ejeção). Isto foi estatisticamente significativo quando comparado com o braço controle ($p=0,0016$) (2).

Em conclusão, os dois tratamentos experimentais melhoram a SLD quando comparados com o braço sem trastuzumabe. Estas informações confirmam os resultados apresentados em junho no congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) pelos investigadores de três outros grandes grupos (HERA-BIG, NCCTG e NSABP).

Numa análise muito interessante e pré-definida pelo protocolo, a co-amplificação (FISH) do gene da topoisomerase II com o HER2 (os dois genes localizam-se no mesmo braço do cromossomo 17) foi relacionada com a SLD. Em 35% das pacientes os dois genes são co-amplificados, e nessa situação o tratamento contendo antracíclico é superior ao sem antracíclico. Nos 65% restantes, não existe co-amplificação, e não se observou diferença entre os dois tratamentos; em consequência, a toxicidade cardíaca do regime ACTH poderá não ser justificada nessa situação. Estas informações deverão ser confirmadas por outros estudos antes de ter aplicabilidade clínica, mas levantam a perspectiva de que em algumas mulheres adequadamente selecionadas poderemos evitar o uso de antracíclicos como tratamento adjuvante.

Um estudo finlandês (*Abstract #2*) explorou a incorporação de trastuzumab ao docetaxel (100 mg/m² a cada 3 semanas x 3 ciclos inicialmente; 80 mg/m² após emenda) ou vinorelbina (25 mg/m² semanal x 8) (3). Após esse tratamento inicial, todas as pacientes receberam FEC-60 (3 ciclos). Embora associado a maior toxicidade, o grupo de docetaxel apresentou resultados na SLD superiores aos de vinorelbina. Em princípio esse estudo confirma os benefícios do trastuzumabe no tratamento adjuvante de pacientes HER2 positivas, que representavam cerca de 23% dos casos. A informação importante a ser destacada é que essas pacientes foram tratadas somente com 9 ciclos semanais de trastuzumabe. Deve-se lembrar que um dos questionamentos pendentes relativos ao trastuzumabe é a definição do tempo ideal de tratamento adjuvante. Os estudos americanos (NCCTG e NSABP) utilizaram 1 ano de tratamento, enquanto o estudo HERA tratou pacientes por 12 ou 24 meses (esta comparação ainda não foi apresentada). O estudo finlandês sugere a perspectiva que um menor tempo de tratamento possa ser igualmente eficaz (este conceito também está sendo testado em um ensaio francês que se encontra em andamento e utiliza 6 meses de tratamento). Ainda na mesma linha, informações do estudo com trastuzumabe neo-adjuvante do M. D. Anderson (Buzdar et al.), também indicam bons resultados com apenas 5-6 meses de tratamento (4).

Finalmente, numa atualização (*Abstract #11*) dos resultados do estudo HERA, apresentados inicialmente no encontro da ASCO de 2005, a SLD aos 2 anos foi 86% para o grupo tratado

com trastuzumab (HR=0,54, $P<0,001$) (5). O impacto primário do tratamento com o anticorpo foi nas recorrências a distância. É importante destacar o mau prognóstico que devemos associar à hiper-expressão de HER2, já que se observou uma taxa de recorrência de 14% a 15% ao ano (nos dois primeiros anos) no grupo controle. O trastuzumab diminuiu estas taxas para 8% ao ano no mesmo período. Uma informação nova que foi apresentada é que até este momento não houve diminuição das recorrências cerebrais. Implicações para o acompanhamento do sistema nervoso central dessas pacientes devem ser mais bem discutidas.

QUIMIOTERAPIA PARA DOENÇA METASTÁTICA

Numa atualização de resultados inicialmente apresentados no encontro da ASCO de 2005, a Dra. Kathy Miller apresentou o estudo E2100 (*Abstract #3*) (6). Pacientes ($n=680$) com câncer de mama localmente recorrente ou metastático foram randomizadas a receber primeira linha de tratamento com paclitaxel com ou sem o bevacizumab. Somente 4% das pacientes eram HER2 positivas, e todas estas deveriam ter recebido trastuzumab anteriormente. Embora não exista diferença estatística quanto à sobrevida (diferença numérica de 3 meses), a adição do anticorpo anti-angiogênico resultou num aumento significativo da sobrevida livre de progressão (6,11 meses vs. 11,4 meses, $p<0,00001$). Pacientes de todos os subgrupos se beneficiaram, em particular aquelas que já tinham recebido taxanos na adjuvância. Houve mais toxicidade grau 3 e 4 (hipertensão, proteinúria, sangramento e fadiga) associada ao bevacizumab, mas a avaliação de qualidade de vida foi similar nos dois grupos.

Num estudo randomizado de fase II (*Abstract #4*), investigadores compararam quimioterapia metronômica (metotrexato e ciclofosfamida) com ou sem bevacizumab (10 mg/kg a cada 2 semanas) em pacientes com câncer de mama metastático (7). As pacientes poderiam ter recebido no máximo um regime de quimioterapia para doença avançada. A taxa de resposta com o tratamento metronômico foi de 10%, enquanto que com a incorporação do bevacizumab a resposta foi de 29%. O tempo para progressão também foi favorável à combinação. Foi permitido cruzamento para bevacizumab após falha, mas somente uma paciente respondeu nessa situação. Não houve registro de toxicidade importante em nenhum dos braços do estudo.

Esses dois estudos sugerem fortemente que o bevacizumab representa, sim, uma nova droga no armamentário para o tratamento do câncer de mama. Será de fundamental importância para seu desenvolvimento futuro uma melhor definição de um marcador biológico preditivo que auxilie na seleção da paciente ideal para sua administração (VCAM-1, VEGF urinário, entre outros).

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE E NEOADJUVANTE

A quimioterapia adjuvante, mesmo com suas limitações conceituais, continua como uma das histórias de sucesso da oncologia atual (8). Vários estudos foram apresentados ou atualizados na procura de melhorar os resultados com o tratamento convencional.

O grupo espanhol de câncer de mama apresentou (*Abstract #39*) os resultados iniciais de um estudo randomizado de FEC-90 x 6 vs. FEC-90 x 4 → paclitaxel 100 mg/m² semanal x 8 (GEICAM 9906) (9). Um total de 1248 mulheres com LN comprometidos foram randomizadas e demonstraram que o braço seqüencial foi superior (SLD 85% vs. 79% aos 46 meses,

$p=0,0006$, HR para recorrência com uma redução de 37%). A toxicidade foi maior no grupo FEC x 6. Todos os subgrupos se beneficiaram, inclusive as pacientes com receptor de estrógeno (RE) positivo. Não houve diferença na sobrevida global (94% vs. 92%). Persiste a dúvida da melhor forma de incorporar os taxanos no tratamento adjuvante, se concomitantemente (estilo docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida, ou TAC) ou de forma seqüencial (AC \rightarrow T ou D). Independentemente destes questionamentos, este é mais um estudo que sugere benefício associado à incorporação de um taxano em pacientes com axila comprometida.

Num estudo da USON (*Abstract #40*), 4 ciclos da combinação de docetaxel e ciclofosfamida (DC) foram comparados a 4 ciclos de AC em 1016 mulheres com câncer de mama inicial (LN+ e LN-) (10). O objetivo primário era a SLD. Não houve diferença estatística na toxicidade (DC com mais neutropenia febril, 6% vs. 3%, e AC com mais náuseas e vômitos, 81% vs. 53%). Com um acompanhamento mediano de 66 meses, observamos menos eventos, menor número de mortes e óbitos sem recorrência com a combinação com docetaxel (SLD 86% vs. 80%, HR 0,67, $p=0,01$). A sobrevida não foi diferente entre os dois grupos (90% vs. 87%, HR 0,76, $p=0,13$). Os autores concluem que a combinação DC é uma alternativa viável ao AC no tratamento do câncer de mama inicial.

Num estudo que vinha sendo esperado há muitos anos, investigadores do ECOG (*Abstract #48*) apresentaram resultados iniciais do E1199 (11). Nesse ensaio, 4988 mulheres com LN+ ou LN- e tumor > 2 cm foram tratadas com 4 ciclos de AC e depois randomizadas a receber paclitaxel a cada 3 semanas (P3) ou semanal (P1), ou docetaxel a cada 3 semanas (D3) ou semanal (D1). O acompanhamento mediano é de 46,5 meses. Não houve diferenças entre os dois taxanos (HR 0,985, $p=0,83$). Também não houve diferenças entre a administração semanal ou o tratamento a cada três semanas (HR 1,02, $p=0,54$). Pacientes em D3 apresentaram mais toxicidade. O grupo com melhor resultado numérico foi o P1 comparado com o P3 (sem alcançar significância estatística ($p=0,06$)). Os grupos P1 e D3 apresentaram as menores taxas de recorrência. Na população de pacientes RE-, o tratamento semanal apresentou vantagens estatisticamente limítrofes. Esse estudo é surpreendente por vários motivos. Em primeiro lugar existia uma expectativa de que o tratamento semanal fosse melhor, o que não se confirma. Em segundo lugar, pelo menos nesse estudo, e nessa população, não parecem existir diferenças quanto à eficácia dos dois taxanos.

Numa análise também muito esperada (*Abstract #41*), investigadores do CALGB apresentaram resultados do estudo de dose densa com acompanhamento de 6,9 anos (CALGB 9741) (12). Os resultados iniciais, quando publicados no *Journal of Clinical Oncology* em 2003, tinham um acompanhamento mediano de somente 3 anos (13). A base do tratamento em dose densa está no conceito de que diminuindo-se o intervalo na administração de doses efetivas de quimioterapia diminuiria o crescimento tumoral nos intervalos e aumentaria a eficácia do tratamento. A randomização inicial das 1973 pacientes com LN comprometidos foi entre AC a cada 3 semanas \rightarrow Taxol a cada 3 semanas vs. AC a cada 2 semanas \rightarrow Taxol a cada 2 semanas vs. A \rightarrow T \rightarrow C a cada 3 semanas vs. A \rightarrow T \rightarrow C a cada 2 semanas. Aproximadamente 70% das pacientes foram tratadas com tamoxifeno após a quimioterapia. Não houve diferenças na comparação entre tratamentos seqüenciais e concomitantes. Entretanto, confirmando as informações inicialmente publicadas, a comparação da densidade do tratamento demonstrou uma vantagem favorável ao tratamento a cada 2 semanas, em termos de SLD e SG. Quando foi analisado o resultado de acordo com a expressão de RE (sem revisão central), pacientes RE- apresentaram a maior parte do benefício. A perspectiva de que pacientes RE- são as que mais se beneficiam do tratamento quimioterápico está se reproduzindo a cada estudo em que isto é pesquisado. Vale lembrar, entretanto, que pelo menos até

este momento, não existem evidências de que as pacientes RE+ não obtenham nenhum benefício do tratamento com quimioterapia. Mais estudos, prospectivos e bem desenhados serão essenciais para respondermos a este importante questionamento.

Finalmente, investigadores do AGO apresentaram uma análise do estudo GEPARTRIO (*Abstract #38*), que comparou tratamento neo-adjuvante com TAC vs. vinorelbine/capecitabine (NX) em pacientes que não apresentavam resposta a 2 ciclos iniciais de TAC (14). Aproximadamente 67% das pacientes tratadas com TAC neo-adjuvante demonstram uma resposta após os dois primeiros ciclos de tratamento. Nesse estudo, um grupo de 624 pacientes sem resposta inicial ao TAC foi randomizado a continuar com mais 4 ciclos de TAC ou a modificar a quimioterapia para 4 ciclos de NX. Os dois grupos apresentaram a mesma taxa global de resposta (~70%) com 5% a 6% de resposta patológica completa (pCR). Esta baixa taxa de pCR tal vez possa ser explicada pela seleção de pacientes que não responderam inicialmente aos dois primeiros ciclos de tratamento. A mudança para o regime com duas drogas novas (NX) não foi melhor nem pior em termos de resposta ou taxa de cirurgia conservadora. Mais estudos são necessários para "recuperar" as pacientes que não apresentam uma resposta inicial, ou até mesmo aquelas que, mesmo respondendo, não conseguem uma pCR com a quimioterapia neo-adjuvante. A neo-adjuvância como teste de quimiossensibilidade "in vivo" continua a desafiar investigadores no desenvolvimento de novas alternativas.

HORMONIOTERAPIA

Informações biologicamente muito importantes foram apresentadas na área de hormonioterapia. Em geral elas confirmam dados iniciais que estabelecem que os inibidores de aromatase (IA) são, como classe, mais eficazes que o tamoxifeno. Entretanto, permanece sem definição qual a paciente que se beneficia de uma ou de outra droga, ou qual a estratégia ideal para uma paciente em particular.

Foi apresentada uma metanálise dos estudos ABCSG 8, ARNO 95, e ITA (*Abstract #18*) em que tratamento inicial com tamoxifeno é substituído pelo anastrozol após os 2 a 3 anos iniciais (15). O objetivo dessa análise era determinar se os benefícios em SLD evidenciados individualmente nesses estudos resultam em benefícios a longo prazo. É importante destacar que os estudos citados apresentavam algumas diferenças nas suas populações e desenhos. Em conjunto, a metanálise incluiu um total de 4006 pacientes com um tempo de acompanhamento mediano de 30 meses. Foi evidenciado um benefício na SLD (HR=0,59, $p=0,0001$) para as pacientes que passaram a utilizar anastrozol, confirmando os resultados individuais de cada estudo. Como informação nova, esta análise mostrou também uma vantagem na sobrevida (HR=0,71, $p=0,038$) para essa estratégia, quando comparada a 5 anos de tamoxifeno. Uma outra informação dessa apresentação é que a taxa de recorrência é razoavelmente constante nos primeiros 10 anos após o diagnóstico nessa população de mulheres pós-menopáusicas com doença receptor positiva. A informação de uma vantagem em sobrevida para essa estratégia é obviamente muito bem-vinda. O detalhamento da análise na publicação definitiva será sem dúvida muito importante para podermos valorizar mais ainda esses resultados.

Numa atualização dos dados do estudo MA17, depois da abertura do código de randomização (*Abstract #16*), o Dr. Paul Goss fez a apresentação, ao meu ver, mais importante desta edição do Simpósio (16). Os resultados finais do MA17, já publicados (17), demonstraram uma vantagem significativa para a continuidade do tratamento anti-estrogênico após 5 anos de tamoxifeno. Pacientes que receberam letrozol apresentaram melhor SLD. Este benefício foi estatisticamente significativo

tanto para pacientes com LN- como aquelas com LN+. Uma vantagem significativa em sobrevida foi observada somente em pacientes com LN comprometidos (17). Após a interrupção prematura do estudo, em virtude dos resultados positivos, as 2268 mulheres inicialmente randomizadas a receber placebo puderam optar por continuar em observação ou por receber letrozol. Esta apresentação descreve os eventos nesta população após a interrupção do estudo (16). Um total de 1655 mulheres optou por receber o IA, enquanto que 613 optaram por continuar em observação sem tratamento. Como essa seleção não foi randomizada (ficou a critério de cada paciente), mulheres que optaram por receber o IA constituíram um grupo com características diferentes das que optaram por continuar em observação. As pacientes que optaram pelo IA eram, em geral, mais jovens, tinham pior "performance status", apresentavam maior proporção de casos LN+, e um maior número delas havia recebido quimioterapia adjuvante inicialmente. Em resumo, as mulheres que optaram por receber letrozol apresentavam, em geral, um pior prognóstico quando comparadas às que optaram por permanecer sem tratamento. A mediana de tempo entre a interrupção do tamoxifen e o início do letrozol foi de 30 meses (variação de 1 a 5 anos). Após o início do letrozol (nesse grupo de pacientes) evidenciamos um menor número de novos primários (0,2% vs. 1,5%), menos primários contralaterais (0,24% vs. 1,4%, HR=0,23, p<0,012), menos metástases a distância (0,5% vs. 2,5%, HR= 0,28, p<0,002) e uma melhor SLD (HR=0,31, p<0,0001). A mortalidade por qualquer causa, assim como a mortalidade específica por câncer de mama, também favoreceu o grupo que recebeu letrozol (HR=0,53 para sobrevida global, p<0,05) (16). Foram observadas mais fraturas ósseas, mas nenhuma diferença em eventos cardiovasculares no grupo tratado. Ao meu ver, essas informações têm um impacto importante na nossa prática clínica, pois sugerem fortemente benefícios para tratamento com letrozol em pacientes que completaram 5 anos de tamoxifeno nos últimos 1 a 5 anos. Esses resultados confirmam, ainda, a controversa decisão do Comitê de Monitoramento do MA17, de interromper o estudo quando isto foi feito com apenas 2,4 anos de acompanhamento, com base em uma análise interina programada.

O aspecto biológico que chamava mais a atenção com os resultados do MA17 e que se confirma com essas informações, é que mesmo muitos anos após o diagnóstico e tratamento inicial, mesmo após 5 anos de tamoxifen e mesmo após um período mediano de 30 meses após interrompido o tamoxifen, a introdução do letrozol consegue (nesse grupo de pacientes com bom prognóstico) ter um impacto significativo na história natural da doença. As implicações desse tipo de informação são extremamente importantes e provavelmente sustentam que o câncer de mama com expressão de receptores hormonais é uma doença crônica, com um risco de recorrência baixo, mas muito prolongado. São aguardadas análises mais detalhadas dos resultados em mulheres com LN- ou LN+, assim como uma correlação dos benefícios de acordo com o tempo em que as pacientes permaneceram sem tratamento (em placebo).

Numa outra análise dos resultados do MA17 (*Abstract #17*), foi estudada a relação entre a duração do tratamento e os resultados em sobrevida (18). O HR ao longo do tempo (48 meses) demonstra uma clara tendência favorável ao uso continuado do letrozol, isto é, quanto maior o tempo de uso do IA, maior o benefício. Isto foi estatisticamente significativo para SLD, mas não para sobrevida global. Nessa análise, os benefícios foram mais evidentes no grupo de pacientes com LN comprometidos.

Finalmente, investigadores do BIG 1-98 revisaram centralmente as determinações de RE, receptor de progesterona (RP) e HER2 (*Abstract #44*) (19). Nessa população (n=4399) não foi detectada nenhuma evidência de que o subgrupo RE+/RP- apresentara maior benefício com o uso do IA. Também não se

identificou nenhum benefício proporcional relacionado à expressão de HER2 (6% das pacientes eram HER2 positivas).

Em conclusão, não podemos questionar que as informações apresentadas nos últimos anos estabelecem os IA como drogas superiores ao tamoxifen. Entretanto, é razoável esperar que exista uma população que ainda hoje se beneficie do tamoxifen, outra que provavelmente necessite trocar para um IA após 2 a 3 anos, pois desenvolve resistência ao tamoxifen, e outra ainda que tem uma doença crônica com chances de recorrência muitos anos depois do diagnóstico, e que deverá ser tratada com 5 anos de tamoxifen e continuar depois com letrozol. Outras variações nesta estratégia de tratamento também são possíveis. O definitivo, em 2006, é que a individualização do tratamento oncológico é o caminho escolhido. Tanto a pesquisa atual (clínica e aplicada) como a nossa prática assistencial devem continuar à procura do melhor tratamento para cada paciente individualmente.

REFERÊNCIAS

1. San Antonio Breast Cancer Symposium. Disponível em <http://www.sabcs.org>. Acesso em 24 de fevereiro de 2006.
2. Slamon D, Eiermann W, Robert N, 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. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S5 (abstract 1).
3. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al.: Trastuzumab in Combination with Docetaxel or Vinorelbine as Adjuvant Treatment of Breast Cancer Patients: the FinHer Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S5 (abstract 2).
4. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al.: Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy with Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676-85.
5. The HERA Study Team. Trastuzumab (H: Herceptin®) Following Adjuvant Chemotherapy (CT) Significantly Improves Disease-free Survival (DFS) in Early Breast Cancer (BC) with HER2 Overexpression: the HERA Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S9 (abstract 11).
6. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al.: A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel versus Paclitaxel plus Bevacizumab as First-line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S6 (abstract 3).
7. Burstein HJ, Spigel D, Kindsvogel K, et al.: Metronomic Chemotherapy with and without Bevacizumab for Advanced Breast Cancer: a randomized phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1): S6 (abstract 4).
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-year Survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-717.
9. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al.: Multicenter Randomized Phase III Study of Adjuvant Chemotherapy for Node Positive Breast Cancer Comparing 6 Cycles of FE90C versus 4 Cycles of FE90C Followed by 8 Weekly Paclitaxel Administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S20 (abstract 39).
10. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al.: Final Analysis: TC

- (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) Has a Superior Disease-free Survival Compared to Standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1016 Women with Early Stage Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S20 (abstract 40).
11. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al.: Phase III Study of Doxorubicin-Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel or Docetaxel Given Every 3 Weeks or Weekly in Patients with Axillary Node-Positive or High-risk Node-Negative Breast Cancer: results from North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1): (revised abstract 48).
 12. Hudis C, Citron M, Berry D, et al.: Five Year Follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S20 (abstract 41).
 13. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al.: Randomized Trial of Dose-Dense versus Conventionally Scheduled and Sequential versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21:1431-9.
 14. von Minckwitz G, Blohmer JU, Loehr A, et al.: Comparison of Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (TAC) versus Vinorelbine/Capecitabine (NX) in Patients non-responding to 2 Cycles of Neoadjuvant TAC Chemotherapy - First Results of the Phase III GEPARTRIO-Study by the German Breast Group. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S19 (abstract 38).
 15. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al.: Switching From Adjuvant Tamoxifen to Anastrozole in Postmenopausal Women with Hormone-responsive Early Breast Cancer: a meta-analysis of the ARNO 95 Trial, ABCSG Trial 8, and the ITA Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S11 (abstract 18).
 16. Goss PE, Ingle JN, Palmer MJ, et al.: Updated Analysis of NCIC CTG MA.17 (letrozole vs placebo to letrozole vs placebo) Post Unblinding. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S10 (abstract 16).
 17. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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; 97:1262-71.
 18. Ingle JN, Goss PE, Tu D. Analysis of Duration of Letrozole Extended Adjuvant Therapy as Measured by Hazard Ratios of Disease Recurrence Over Time for Patients on NCIC CTG MA.17. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1):S11 (abstract 17).
 19. Viale G, Regan M, Dell'Orto P, et al.: Central Review of ER, PgR and HER2 in BIG 1-98 Evaluating Letrozole vs Tamoxifen as Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women with Receptor Positive Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1): (revised abstract 44).