

Taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos: metanálisis

T. Giménez Poderós, I. Gaminde Inda¹, A. Iruin Sanz, V. Napal Lecumberri

Servicio de Farmacia. Hospital de Navarra. ¹Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitario. Departamento de Salud. Pamplona

Resumen

Introducción: Los taxanos han demostrado tener alta actividad en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Basándose en estos prometedores resultados, se iniciaron ensayos clínicos para evaluar su eficacia en el cáncer de mama no metastásico, tanto como terapia adyuvante como neoadyuvante.

Objetivo: Recopilar la evidencia científica necesaria para fundamentar futuras decisiones clínicas sobre el uso de los taxanos en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios positivos; y evaluar, mediante un metanálisis, la eficacia de los regímenes quimioterápicos que incluyan un taxano.

Material y métodos: Estrategia de búsqueda: se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, fase III, que compararan poliquimioterapia con taxanos, frente a otras combinaciones de fármacos quimioterápicos sin taxano. Las pacientes debían presentar cáncer de mama no metastático con ganglios positivos y haber recibido el tratamiento quimioterápico después de cirugía. La búsqueda fue realizada por dos investigadores por separado. Recolección de datos y análisis: la extracción de datos (recaídas y mortalidad) de los ensayos clínicos, fue realizada por dos investigadores por separado para valorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los cinco años. Los datos seleccionados se sometieron a metanálisis utilizando el método de Peto. Para cada una de las variables medidas se calcularon las *odds ratio* de Peto (OR_p) junto con su intervalo de confianza (IC) de 95%.

Giménez Poderós T, Gaminde Inda I, Iruin Sanz A, Napal Lecumberri V. Taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos: metanálisis. Farm Hosp 2005; 29: 75-85.

Este trabajo fue presentado en la Universidad de Navarra para la obtención de los créditos correspondientes al periodo de investigación de la Suficiencia Investigadora.

El trabajo no ha recibido apoyo de ninguna compañía farmacéutica ni de ningún organismo oficial.

Recibido: 07-06-2004

Aceptado: 02-12-2004

Correspondencia: Teresa Giménez Poderós. Servicio de Farmacia. Hospital de Navarra. C/ Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona. e-mail: tergim@terra.es

Resultados: Sólo 3 ensayos clínicos cumplían los requisitos de inclusión. Se estudiaron 7.671 pacientes. La OR combinada fue OR_p 0,79 (IC 95%: 0,71-0,87) en la supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia global OR_p 0,82 (IC 95%: 0,73-0,92).

Conclusión: Los regímenes quimioterápicos que incluyen un taxano como tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos, aportan una mejora significativa en aumento de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los cinco años.

Palabras clave: Taxano. Cáncer de mama. Metanálisis. Adyuvante. Ganglio positivo.

Summary

Introduction: Taxanes have demonstrated high activity in the treatment of metastatic breast cancer. Based on these promising results, clinical trials were initiated to assess their efficacy in non-metastatic breast cancer both in the adjuvant and neoadjuvant setting.

Objective: To collect scientific evidence as needed for future decision making on the use of taxanes in the adjuvant therapy of breast cancer with positive nodes, and to assess the efficacy of chemotherapy regimens including a taxane using a meta-analysis.

Material and methods: Search strategy: a systematic search of randomized controlled phase-III trials comparing poly-chemotherapy with taxanes versus other drug combinations without taxanes was performed. Patients were to have non-metastatic breast cancer with positive nodes, and should have received chemotherapy following surgery. The search was performed by two investigators separately. Data collection and analysis: data (relapses and mortality) were separately collected from clinical trials by two investigators to assess disease-free survival and overall survival at 5 years. Selected data underwent a meta-analysis using Peto's method. Peto odds ratio (OR_p) and 95% confidence interval were calculated for each measured variable.

Results: Only 3 clinical trials met inclusion criteria; 7,671 patients were studied. Combined OR was OR_p 0.79 (95% CI: 0.71-0.87) for disease-free survival and OR_p 0.82 (95% CI: 0.73-0.92) for overall survival.

Conclusions: Chemotherapy regimens including a taxane in the adjuvant therapy setting for breast cancer with positive nodes provide a significant improvement regarding increased disease-free survival and overall survival at 5 years.

Key words: Taxane. Breast cancer. Meta-analysis. Adjuvant. Positive node.

INTRODUCCIÓN

El cáncer está entre las diez primeras causas de mortalidad en adultos mayores de 60 años¹. En concreto, medio millón de mujeres mueren cada año por cáncer de mama. En la actualidad, se siguen desarrollando y promoviendo diferentes estrategias para reducir la incidencia, la morbilidad y la mortalidad del cáncer. Estas estrategias comprenden la prevención, la detección precoz, el tratamiento y los cuidados paliativos.

Además del tratamiento local (cirugía y radioterapia), importante dentro del manejo global del cáncer de mama, el tratamiento sistémico (hormonal y quimioterapia), ha sido ampliamente reconocido para mejorar la supervivencia, y ha llegado a ser un componente frecuente y fundamental del tratamiento².

El cáncer de mama no metastásico es aquel que, aparentemente, está restringido a la mama y algunas veces a ganglios linfáticos locales, y puede eliminarse quirúrgicamente. Aunque las mujeres no tengan metástasis objetivas en el momento del estadiaje, existe el riesgo de recurrencia local y de progresión a un estadio metastásico. Dependiendo del estadio de la enfermedad y otros factores pronósticos, las pacientes con cáncer de mama presentan un riesgo de recurrencia del 30-60% después de la intervención quirúrgica³. Las pacientes con ganglio positivo tienen mayor riesgo de recurrencia de enfermedad y muerte comparadas con las pacientes con ganglio negativo. La evidencia demuestra que el riesgo de recurrencia puede ser estratificado en base al número de ganglios linfáticos positivos. En mujeres con 1-3 ganglios positivos la supervivencia a los diez años es de entre un 40-60%, mientras que en mujeres con más de cuatro ganglios positivos es del 25%⁴.

El tratamiento sistémico en el cáncer de mama no metastásico se puede administrar antes de la intervención quirúrgica (neoadyuvante) o posteriormente (adyuvante). Por tanto, la terapia adyuvante del cáncer de mama consiste en el tratamiento hormonal y/o quimioterápico, administrado después de la intervención local quirúrgica con el objetivo de eliminar las micrometástasis que puedan permanecer después de la cirugía. La quimioterapia adyuvante ha sido asociada con una reducción en el riesgo de recurrencia y mortalidad en mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas. En 1998, el *early breast cancer trialist collaborative group* publicó los resultados de un metanálisis de ensayos clínicos con quimioterapia adyuvante usando datos de aproximadamente 18.000 mujeres incluidas en 47 ensayos⁵. Este análisis mostró que el uso de poliquimioterapia adyuvante produce una mejoría absoluta de la supervivencia a 10 años del 7-11% en mujeres menores de 50 años con cáncer de mama no metastásico, y del 2-3% en mujeres de 50 a 69 años.

El desarrollo de la quimioterapia en sí misma, ha evolucionado por diferentes fases. En la década de los años 60, se realizaron los primeros intentos de tratamiento con un único agente quimioterápico y en los 70, se introdujeron las combinaciones pre-antraciclina como CMF (ciclofosfamida/metotrexato/5-fluorouracilo). Posteriormente, con las antraciclina aparecen nuevos regímenes quimioterápicos como AC (doxorubicina/ciclofosfamida), FAC (5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida) y fue investigado su posible papel en regímenes secuenciales o alternantes, así como sus ajustes e intensidad de dosis. En la década de los 90 surgen compuestos nuevos y potentes como son los taxanos⁶.

Los taxanos han demostrado tener alta actividad en el tratamiento del cáncer de mama metastásico como agente único, tanto en primera como segunda línea, obteniéndose beneficios en progresión de enfermedad y en supervivencia^{7,8}. Basándose en estos prometedores resultados, se iniciaron ensayos clínicos con combinaciones de un taxano con otros fármacos en el cáncer de mama metastásico⁹⁻¹¹. Los resultados también han sido favorables.

Debido a los buenos resultados de los taxanos en cáncer de mama metastásico, se iniciaron ensayos clínicos para valorar su eficacia en cáncer de mama no metastásico utilizados tanto como terapia neoadyuvante como adyuvante.

Los tratamientos quimioterápicos adyuvantes más comúnmente usados son:

- CMF (ciclofosfamida/metotrexato/5-fluorouracilo).
- FAC (5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida).
- FEC (5-fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida).
- AC (doxorubicina/ciclofosfamida).

Esta revisión pretende hacer un análisis de los ensayos clínicos de los taxanos en poliquimioterapia como tratamiento adyuvante del cáncer de mama, así como la valoración de la eficacia de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODO

El metanálisis fue realizado siguiendo las recomendaciones QUORUM (*quality of reporting of meta-analyses*)¹².

Fuentes de datos y material de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de citas bibliográficas por dos investigadores (TG e IG), por separado, en bases de datos electrónicas para la recopilación de ensayos clínicos que compararan poliquimioterapia conteniendo taxano (grupo tratamiento) frente a poliquimioterapia sin taxano (grupo control). El proceso se llevó a cabo en diciembre de 2003 y se consultaron *Medline* (desde 1966), el subgrupo de Embase "*Evidence based medicine*" (desde 1974) y *CENTRAL* de la *Cochrane Library*.

Se elaboró una estrategia de búsqueda que incorporara todos aquellos términos de lenguaje importantes para recuperar las referencias bibliográficas de los artículos relativos al tema de interés:

#1. *neoplasm** OR *carcinom** OR *malignant** OR *cancer**.

#2. *breast**.

#3. *taxol* OR *taxan** OR *docetaxel* OR *paclitaxel*.

#4. *"clinical trial"* OR *study*.

#5. *adjuvant*.

#6. *"node positive"* OR *operable* OR *early* OR *primary*.

#7. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6.

También se realizó una búsqueda manual en las comunicaciones a los congresos de oncología más importantes en cáncer de mama realizados hasta diciembre de 2003.

—39th congreso anual de la *American Association for Clinical Oncology* (ASCO). Chicago (Illinois, EE.UU.), mayo 31-junio 3, 2003¹³.

—26th *Annual San Antonio breast cancer symposium*. San Antonio (Texas, EE.UU.), diciembre 3-6, 2003¹⁴.

—20th *annual Miami breast cancer conference*, febrero 26-marzo 1, 2003¹⁵.

Criterios de selección

Sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, fase III y controlados, que compararan poliquimioterapia conteniendo un taxano (grupo tratamiento) frente poliquimioterapia sin taxano (grupo control) administrada después de cirugía. La población de estudio debía haber sido diagnosticada de cáncer de mama no metastásico con ganglios positivos. El resultado de las intervenciones debía presentar información en términos de supervivencia y las pacientes debían haber tenido un seguimiento de al menos cinco años.

Método de revisión y extracción de datos

Se extrajeron todos los resúmenes de las referencias encontradas en la búsqueda bibliográfica para seleccionar los ensayos clínicos que cumplieran los requisitos de inclusión. Posteriormente, se obtuvo el artículo completo de los estudios que cumplían los criterios de inclusión. De aquellos resúmenes que eran dudosos también se revisó el artículo completo. La extracción de datos y revisión, fue realizada por dos investigadores (TG e IG), por separado, resolviéndose los desacuerdos por discusión.

De cada estudio incluido y cada grupo de tratamiento se extrajo la siguiente información:

—Número de pacientes aleatorizadas.

—Diseño de quimioterapia utilizada.

—Número de recaídas (recaída es la primera reaparición de cáncer de mama en cualquier lugar: local, contralateral o distal, y muerte sin recurrencias)¹⁶.

—Número de muertes.

—Tiempo de seguimiento de las pacientes.

—Datos de calidad metodológica: forma de aleatorización, enmascaramiento, análisis por intención de tratar y comparabilidad de los grupos al inicio del ensayo. La calidad se evaluará utilizando la escala propuesta en el manual de colaboración de la Cochrane¹⁷. Establece tres niveles de riesgo de sesgo: A (bajo riesgo), B (riesgo moderado) y C (riesgo alto).

Las medidas del efecto del tratamiento fueron número de recaídas y número de muertes. Como es habitual en los ensayos clínicos y en los metanálisis de cáncer, los resultados de recurrencia y mortalidad se discuten en términos de supervivencia. Para valorar la eficacia global de los taxanos en el tratamiento adyuvante, se utilizó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los cinco años. La supervivencia libre de enfermedad se define como el tiempo desde aleatorización hasta progresión de la enfermedad o muerte sin progresión. La supervivencia global se define como tiempo desde aleatorización hasta muerte por cualquier causa¹⁶.

Análisis estadístico

El programa estadístico de metanálisis utilizado fue RevMan 4.2.3. (*Cochrane collaboration*). Las medidas de resultado son variables de resultado binarias (recaída/no recaída y muerto/vivo), por tanto, se consideraron variables dicotómicas. Para cada variable, se estimó la *odd ratio* (OR) de Peto combinada con un intervalo de confianza (IC) de 95%. Estos datos se obtuvieron por el método de Peto, que es una modificación del método de Mantel-Haenszel, y está basado en un modelo de efectos fijos¹⁸.

Se realizó una prueba de heterogeneidad para saber en qué grado los estudios eran combinables desde el punto de vista estadístico. El grado de diferencia entre los resultados se consideró significativo si $p < 0,10$.

RESULTADOS

De la búsqueda en las bases de datos bibliográficas se obtuvieron 287 referencias bibliográficas (RB) y de los *proceedings* de los congresos 197 comunicaciones. De las 287 RB obtenidas se rechazaron 60 por estar duplicadas, 140 porque eran artículos de revisión (diferentes opciones de tratamiento de cáncer de mama, comunicaciones de diferentes equipos de investigación, factores predictores de respuesta, efectos secundarios de quimioterapia, etc.), 24 porque se referían al cáncer de mama metastásico y 9 sobre protocolos quimioterápicos sin taxano. Las 54 citas restantes se referían a quimioterapia con taxanos pero sólo se seleccionaron 3 porque el resto eran de tratamiento neoadyuvante (24 RB), ensayos clínicos fase II (9 RB), taxano en ambos brazos de tratamien-

to (6 RB), revisiones de taxanos (4 RB), efectos secundarios (2 RB) y referencias de ensayos clínicos en marcha (6 RB).

De las 197 comunicaciones a congresos (CC) revisadas, se rechazaron 113 porque se referían a otros temas de cáncer de mama (tratamiento hormonal, métodos de diagnóstico, factores pronósticos, etc.), y 46 porque evaluaban protocolos quimioterápicos sin taxano. De los 38 restantes que trataban de taxanos, se fueron rechazando por ser revisión (1 CC), ensayos clínicos fase II (13 CC), tratamiento neoadyuvante (10 CC), efectos secundarios (5 CC), taxanos en ambos brazos de tratamiento (3 CC) y comunicaciones de resultados preliminares (4 CC).

Únicamente cinco ensayos clínicos de todas las referencias revisadas cumplían los requisitos prefijados. De estos, dos se rechazaron, el primero de ellos porque la poliquimioterapia con taxanos se administró previa a cirugía (neoadyuvante) en algunas pacientes, y el otro porque era una comunicación de los resultados de uno de los centros incluidos en el ensayo multicéntrico BCIRG 001.

De los tres estudios incluidos en el metanálisis (Tabla I), uno de ellos fue obtenido de base de datos (CALGB 9344) y los otros dos fueron comunicados en congresos, no publicados hasta la fecha de esta revisión (NSABP B-28, BCIRG 001); se disponía tanto del *abstract* como de las diapositivas de la presentación oral.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Estudio CALGB 9344 (Henderson y cols.)¹⁶

Este estudio era un ensayo *intergroup* (INT 0148) realizado en 516 centros y coordinado por el *Cancer and*

leukemia group B (CALGB). Las pacientes fueron asignadas de manera aleatorizada desde el centro estadístico con igual probabilidad en los seis tratamientos, utilizando una diseño de bloques permutados aleatorizado y estratificado por el número de ganglios positivos. Como no se informa del enmascaramiento se sobreentiende que el estudio es abierto. Los grupos eran similares en torno a las características básicas. Entre mayo de 1994 y abril de 1999, fueron incluidas 3.170 pacientes, pero 49 se descartaron. Se obtuvo información de 3.121 pacientes. El objetivo era analizar si doxorubicina a diferentes dosis con o sin paclitaxel, mejoraba el tiempo libre de enfermedad y supervivencia.

Todas las pacientes recibieron 600 mg/m² de ciclofosfamida (C) y fueron aleatorizadas a tres brazos de tratamiento según diferentes dosis de doxorubicina (A) (60 mg/m², 75 mg/m², 90 mg/m²). Cuatro ciclos de AC fueron administrados a todas las pacientes en intervalos de 3 semanas. Las pacientes se aleatorizaron de nuevo a suspender el tratamiento adyuvante (control) o a continuar con la administración de 4 ciclos de paclitaxel (Pac) (175 mg/m²) cada 3 semanas.

La mayoría de las pacientes (94%) cuyo tumor expresaba receptor estrógeno y/o progestágeno positivo, recibieron tamoxifeno 20 mg al día durante cinco años después de quimioterapia; algunas pacientes (21%) con receptor negativo también recibieron tamoxifeno. Todas las pacientes con cirugía conservadora recibieron radioterapia después del tratamiento completo de quimioterapia. No se aplicó radioterapia a las pacientes mastectomizadas.

El tiempo medio de seguimiento de las pacientes fue de 69 meses y tres cuartas partes de las pacientes fueron observadas durante al menos cinco años. Los resultados fueron publicados en marzo de 2003 tras cinco años de seguimiento.

Tabla I. Características de los ensayos clínicos incluidos en el metanálisis

Estudio	Participantes	Intervenciones	Duración	Recaídas	Muertes
CALGB 9344	3.121	Control: AC (60,75 ó 90/600 mg/m ² cada 3 semanas x 4)	Control: 12 semanas	563	400
		Tratamiento: AC (60,75 ó 90/600 mg/m ² cada 3 semanas x 4) → Pac (175 mg/m ² cada 3 semanas x 4)	Tratamiento: 24 semanas	491	342
NSABP B-28	3.060	Control: AC (60/600 mg/m ² cada 3 semanas x 4)	Control: 12 semanas	461	255
		Tratamiento: AC (60/600 mg/m ² cada 3 semanas x 4) → Pac (225 mg/m ² cada 3 semanas x 4)	Tratamiento: 24 semanas	400	243
BCIRG 001	1.491	Control: FAC (500/50/500 mg/m ² cada 3 semanas x 6)	Control: 18 semanas	227	130
		Tratamiento: TAC (75/50/500 mg/m ² cada 3 semanas x 6)	Tratamiento: 18 semanas	172	91

CALGB: *cancer and leukemia group B*; NSABP: *national surgical adjuvant breast and bowel project*; BCIRG: *breast cancer international research group*; AC: doxorubicina/ciclofosfamida; FAC: 5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida; Pac: paclitaxel; T: docetaxel; TAC: docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida.

Estudio NSABP B-28 (Mamounas y cols.)^{19,20}

Entre agosto de 1995 y mayo de 1998, 3.060 pacientes se incluyeron en este ensayo clínico coordinado por el *national surgical adjuvant breast and bowel project* (NSABP). El estudio era aleatorizado, aunque se desconoce el método y como no hay referencias al enmascaramiento, se sobreentiende que es abierto. Los grupos eran similares en sus características basales. El objetivo era evaluar si paclitaxel, como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama, mejoraba el tiempo libre de enfermedad y supervivencia.

Las pacientes fueron tratadas con 4 ciclos de doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 3 semanas. Después fueron aleatorizadas a continuar o no con 4 ciclos de paclitaxel (225 mg/m²) cada 3 semanas.

Las pacientes mayores de 50 años y las pacientes menores de 50 años con tumor receptor estrógeno y/o progestágeno positivo, recibieron tamoxifeno 20 mg al día durante cinco años, comenzando con la quimioterapia. Todas las pacientes con cirugía conservadora recibieron radioterapia después del tratamiento completo de quimioterapia. No se aplicó radioterapia a las pacientes mastectomizadas.

El tiempo medio de seguimiento fue de 67 meses. Los resultados de cinco años de seguimiento fueron comunicados en diciembre de 2003.

Estudio BCIRG 001 (Pienkowski y cols.)²¹⁻²³

Entre junio de 1997 y junio de 1999, 1.491 pacientes se incluyeron en este estudio. El estudio era aleatorizado, aunque se desconoce el método y como no hay referencias al enmascaramiento, se sobreentiende que es abierto. Los grupos eran similares en torno a las características básicas. El objetivo principal de este ensayo era la supervivencia libre de enfermedad.

Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 6 ciclos de 5-fluorouracilo (500 mg/m²), doxorubicina (50 mg/m²) y ciclofosfamida (500 mg/m²) (FAC) cada 3 semanas o docetaxel (75 mg/m²), doxorubicina (50 mg/m²) y ciclofosfamida (500 mg/m²) (TAC) cada 3 semanas durante 6 ciclos.

Después de la quimioterapia, las pacientes con tumor receptor estrógeno y/o progestágeno positivo, recibieron tamoxifeno 20 mg al día durante cinco años. Se aplicó radioterapia a todas las pacientes tras cirugía conservadora; la radioterapia tras la mastectomía se realizó según el criterio de cada centro investigador.

El tiempo medio de seguimiento fue de 55 meses. Los resultados del seguimiento a los cinco años fueron comunicados en diciembre de 2003.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS NO INCLUIDOS**Estudio MD Anderson Cancer Center** (Buzdar y cols.)²⁴

En este estudio se incluyeron, entre 1994 y 1998, 524 pacientes. El objetivo de este estudio fue evaluar la reducción de riesgo de recaída en pacientes con cáncer de mama no metastásico. Las pacientes fueron aleatorizadas a ser tratadas con 4 ciclos de paclitaxel (250 mg/m²) seguido por 4 ciclos de 5-fluorouracilo (500 mg/m²), doxorubicina (50 mg/m²) y ciclofosfamida (500 mg/m²) (Pac/FAC) o con 8 ciclos de FAC solo. En el momento de entrar en el estudio, había pacientes no intervenidas que recibieron 4 ciclos iniciales de paclitaxel o 4 ciclos de FAC como tratamiento neoadyuvante.

La media de seguimiento de este estudio fue de 60 meses, con un intervalo de seguimiento entre 5 y 89 meses. Los resultados comunicados corresponden a cuatro años de seguimiento.

Estudio BCIRG 001 (Bóer y cols.)²⁵

Los autores de esta publicación presentan un análisis interno de su experiencia en centros húngaros con el ensayo clínico BCIRG 001. Los resultados de estas pacientes se consideraron incluidos en el resultado global del estudio BCIRG 001 descrito anteriormente.

CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

1. Aleatorización: todos los ensayos clínicos son aleatorizados pero solamente se describe el método de aleatorización en uno de ellos (CALGB 9344).

2. Enmascaramiento: en ninguno de los estudios se especifica que sea ciego, por lo que se deduce que todos son ensayos clínicos abiertos.

3. Análisis por intención de tratar: solamente se especifica en uno de ellos (NSAB B-28).

4. Global: se van a considerar estos estudios como B (riesgo moderado de sesgo) debido a que sólo hay uno que hace una correcta descripción de la aleatorización pero elimina del análisis a 49 mujeres aleatorizadas que no llegaron a participar en el ensayo (CALGB 9344).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO**Supervivencia libre de enfermedad** (Fig. 1)

El número total de pacientes fue de 7.671. El tratamiento combinado con taxanos mostró una ventaja significativa. La OR de Peto común fue de 0,78 (IC 95%:

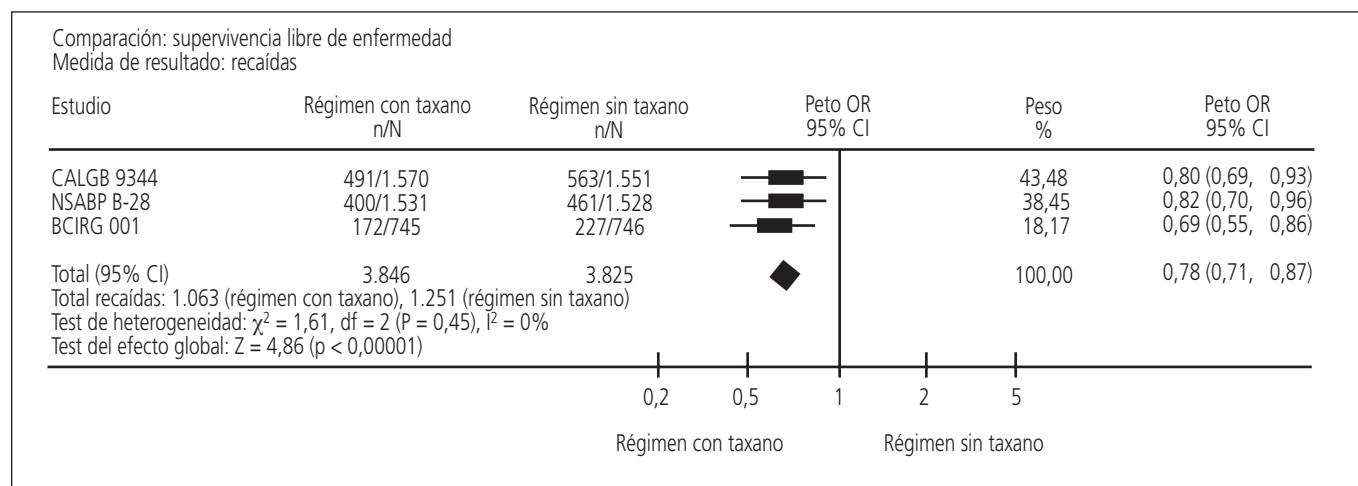


Fig. 1. Análisis de supervivencia libre de enfermedad de ensayos clínicos que comparan poliquimioterapia con taxanos versus poliquimioterapia sin taxanos como tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos.

0,71-0,87), en favor del tratamiento combinado con taxano. El IC de todos los estudios no cruzó la línea de no efecto, tampoco el IC del OR común, lo que indica que los efectos estimados fueron significativos ($p < 0,05$), es decir, que el uso de poliquimioterapia con taxano en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios positivos, aumenta el número de pacientes vivas y libre de enfermedad a los cinco años. El test de heterogeneidad mostró homogeneidad entre los estudios ($\chi^2: 1,61$; $p = 0,45$).

Supervivencia global (Fig. 2)

Las pacientes incluidas en el análisis de supervivencia global fueron 7.671. En términos de supervivencia global, el tratamiento combinado con taxanos también demostró una ventaja significativa respecto al brazo con-

trol. La OR de Peto común fue de 0,82 (IC 95%: 0,73-0,92) en favor del tratamiento combinado con taxanos. El IC de la OR común no cruzó la línea de no efecto, por lo que indica que los efectos estimados fueron significativos ($p < 0,05$). Por tanto, podemos decir que el uso de regímenes quimioterápicos con taxanos en cáncer de mama con ganglios positivos, disminuye la mortalidad de las pacientes a los cinco años. El test de heterogeneidad fue no significativo ($\chi^2: 4,23$ $p = 0,12$).

DISCUSIÓN

Para llevar a cabo este metanálisis, solamente se recogieron datos a los cinco años desde el momento de la aleatorización de las pacientes. Únicamente se valoran los eventos que han sucedido tras cinco años de seguimiento, sin tener en cuenta el momento en que tienen lugar, por lo

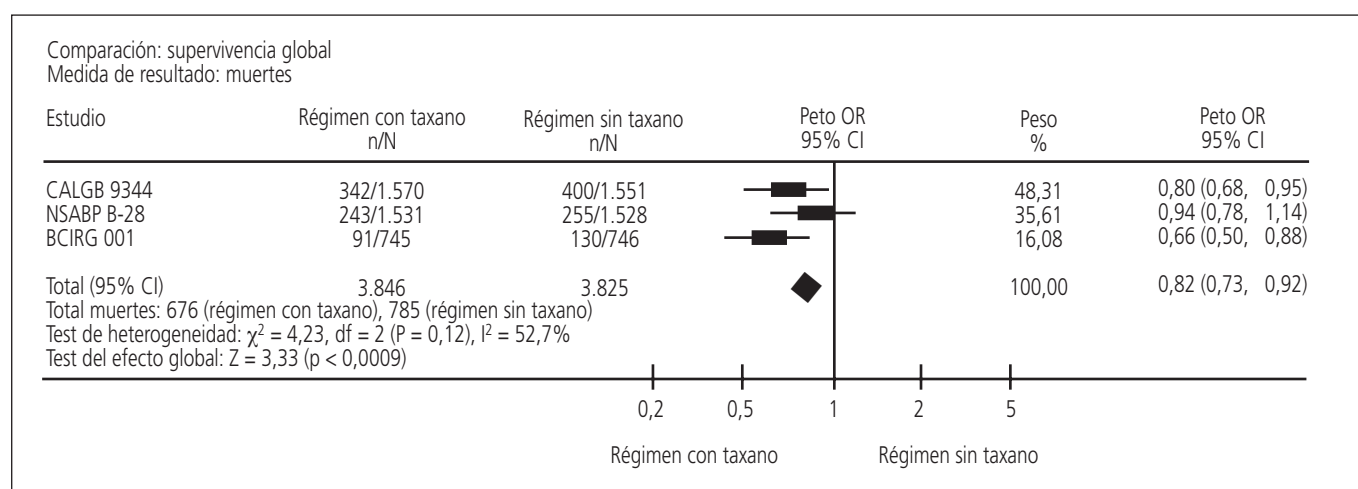


Fig. 2. Análisis de supervivencia global de ensayos clínicos que comparan poliquimioterapia con taxanos versus poliquimioterapia sin taxanos como tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos.

que no podemos hablar de meses de supervivencia ganado con el tratamiento. En un metanálisis de supervivencia es importante que los datos de los ensayos clínicos incluidos sean del mismo periodo de seguimiento. En los ensayos clínicos incluidos el rango de seguimiento fue de 55 a 69 meses, pero los datos publicados fueron a los cinco años en todos ellos. El estudio *MD Anderson*²⁴ no incluido, publicaba datos preliminares del estudio a los cuatro años.

Una de las limitaciones de este metanálisis es que no se dispone de datos individuales de cada paciente, por lo que no podemos elaborar las curvas de supervivencia de cada uno de los dos grupos investigados (control-tratamiento). En este estudio sólo disponemos de información acumulada y el metanálisis resulta menos riguroso²⁶. Otra limitación es que en dos de los tres ensayos clínicos estudiados, sólo se dispone de los *abstracts* de presentaciones a congresos; hubiera sido preferible disponer de los artículos de los ensayos clínicos publicados tras un proceso de revisión por pares.

Actualmente, diferentes estudios se están realizando para valorar el uso de taxanos en cáncer de mama no metastático^{27,28}. En la tabla II, se presentan los ensayos clínicos que comparan régimen quimioterápico con taxano frente a régimen quimioterápico sin taxano, mientras que en los ensayos clínicos indicados en la tabla III, todos los brazos de tratamiento reciben taxano pero en un protocolo de administración diferente. Estos estudios añadirán más información y permitirán resolver algunas dudas que han surgido después de valorar los ensayos clínicos.

¿Régimen de tratamiento con antraciclina?

En los ensayos clínicos incluidos en este metanálisis, el taxano se añadió a un régimen con antraciclinas. Diferentes ensayos clínicos han demostrado que los regímenes que incluyen antraciclinas han resultado más beneficiosos que aquellos regímenes sin antraciclinas. Por ejemplo, el ensayo clínico MA5²⁹ demostró una mejoría del 10% en supervivencia libre de enfermedad a los cinco años para CEF (ciclofosfamida 75 mg/m² durante 14 días vía oral, epirubicina 60 mg/m² intravenosa días 1 y 8, 5-fluorouracilo 500 mg/m² intravenoso días 1 y 8, administrado cada 4 semanas) (63%) *versus* CMF (ciclofosfamida 100 mg/m² durante 14 días vía oral, metotrexato 40 mg/m² intravenoso días 1 y 8, 5-fluorouracilo 600 mg/m² intravenoso día 1 y 8, administrado cada 4 semanas) (53%), en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama no metastático con ganglios positivos.

También hay discusión sobre cuál de las diferentes antraciclinas es la más adecuada³⁰. El *French adjuvant study group* (FASG) prefiere epirubicina dentro del protocolo FEC-100 (5-fluorouracilo 500 mg/m², epirubicina 100 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m² intravenoso cada 21 días); en el *national cancer institute of Canada trials*

Tabla II. Ensayos clínicos iniciados que comparan eficacia de terapia estándar frente a terapia estándar más taxano

<i>Ensayo clínico</i>	<i>Diseño</i>
<i>French</i> (n = 2.000)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: FEC x 6 FEC x 3 → docetaxel x 4
ICCG (n = 800)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: Epirubicina x 8 Epirubicina x 4 → docetaxel x 4
<i>Italian</i> (n = 800)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: Epirubicina x 4 → CMF x 4 Epirubicina x 4 → docetaxel x 4 → CMF x 4
MIG-5 (n = 1.000)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: ET x 4 CEF x 6
ECTO (n = 1.250)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: AT x 4 → CMF x 4 Doxorubicina x 4 → CMF x 4
FNCLCC (n = 2.000)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: FEC x 3 → docetaxel o paclitaxel x 3 FEC x 6
BIG 01-00 (n = 1.440)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: FEC o CEF (neoadyuvante) Docetaxel x 3 → EC x 3
SBG01-XX	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: FEC x 8 AC x 4 → paclitaxel x 4
UK-CRC (TACT)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: FEC x 8 FEC x 4 → docetaxel x 4 Epirubicina x 4 → CMF x 4
NCIC-CTG MA-21 (n = 1.500)	Aleatorizado a tratamiento adyuvante: CEF x 6 AC x 4 → paclitaxel x 4 Dose-dense EC x 4 → paclitaxel x 4

AC: doxorubicina/ciclofosfamida; AT: doxorubicina/docetaxel; BIG: *breast international group*; CEF: ciclofosfamida/epirubicina/5-fluorouracilo; CMF: ciclofosfamida/metotrexato/5-fluorouracilo; EC: epirubicina/ciclofosfamida; ECTO: *european cooperative trial in operable breast cancer*; ET: epirubicina/docetaxel; FEC: 5-fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida; FNCLCC: *federation nationale de centres de lutte contre le cancer*; ICCG: *international collaborative cancer group*; MIG: *gruppo oncologico nord ovest-mamella intergroup*; NCIC CTG: *national cancer institute of Canada cooperative trials group*; SBG: *scandinavian breast group*; UK CRC (TACT): *United Kingdom cancer research campaign*.

group se decantan igualmente por epirubicina pero en el protocolo CEF; y el *breast cancer research group* (BCIRG), prefiere doxorubicina en protocolo FAC. Pero la realidad es que todavía no se ha llegado a ninguna conclusión por no existir ningún ensayo clínico que compare ambas antraciclinas entre sí. El estudio MA 21 y SBG01-XX (Tabla II) hace una comparación de ambas antraciclinas.

Tabla III. Ensayos clínicos iniciados que comparan diferentes protocolos de tratamiento con taxano en terapia adyuvante

Ensayo clínico	Diseño
<i>¿Qué taxano es mejor? ¿Cuál es el protocolo de administración óptimo (semanalmente o cada 3 semanas)?</i>	
ECOG 1199 (n = 4.762)	Aleatorizados a tratamiento adyuvante: AC x 4 → paclitaxel cada 3 semanas x 4 AC x 4 → paclitaxel semanal x 12 AC x 4 → docetaxel cada 3 semanas x 4 AC x 4 → docetaxel semanal x 12
<i>¿Adyuvancia o neoadyuvancia?</i>	
NSABP B-27 (n = 2.411)	Aleatorizados a: AC x 4 → quirófano AC x 4 → docetaxel x 4 → quirófano AC x 4 → quirófano → docetaxel x 4
<i>¿Administración secuencial o simultánea?</i>	
NSABP B30 (n = 4.000)	Aleatorizados a tratamiento adyuvante: AC x 4 → docetaxel x 4 AT x 4 TAC x 4
ECOG 2197 (n = 2.778)	Aleatorizados a tratamiento adyuvante: AC x 4 AT x 4
BCIRG 005 (n = 3.130)	Aleatorizados a tratamiento adyuvante: AC x 4 → docetaxel x 4 TAC x 6
BIG 02-98 (n = 2.300)	Aleatorizados a tratamiento adyuvante: Doxorubicina x 4 → CMF x 3 Doxorubicina x 3 → docetaxel x 3 → CMF x 3 AT x 4 → CMF x 3 AC x 4 → CMF x 3

AC: doxorubicina/ciclofosfamida; AT: doxorubicina/docetaxel; BCIRG: *breast cancer international research group*; BIG: *breast international group*; CMF: ciclofosfamida/metotrexato/5-fluorouracilo; ECOG: *eastern cooperative oncology group*; NSABP: *national surgical adjuvant breast and bowel project*; TAC: docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida.

¿Duración del tratamiento quimioterápico?

Si se observan los estudios incluidos en el metanálisis, en alguno de ellos la duración de los brazos (control-tratamiento) fue diferente. La relativa importancia de la duración total del tratamiento y dosis acumuladas con los datos disponibles se desconoce y también es un tema de discusión³¹. De acuerdo con los resultados del metanálisis realizado por el *early breast cancer trials' collaborative group*⁵, el tratamiento más largo disminuye el riesgo de recaída pero no significativamente y apenas hay mejoría en supervivencia. El ensayo FASG 01³² demostró que, en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con ganglios positivos, 6 ciclos de FEC 50 fueron mejor que 3 ciclos de FEC 50 y que 3 ciclos de FEC 75.

¿Administración del taxano simultánea o secuencialmente con resto de tratamiento quimioterápico?

En los ensayos clínicos incluidos, el taxano se añadió secuencialmente al resto de fármacos en dos estudios (CALGB 9344 y NSABP B-28) y simultáneamente en el tercero (BCIRG 001). Esta actitud terapéutica observada en estos ensayos clínicos, está justificada por el aumento de la toxicidad cardiaca de doxorubicina al administrarse simultáneamente con paclitaxel^{33,34}. Esta interacción no se observa con docetaxel³⁵.

Los regímenes de quimioterapia incluyen varios fármacos con diferente mecanismo de acción. El motivo principal de administrar fármacos simultáneamente, es conseguir un efecto sinérgico y, por tanto, mayor respuesta al tratamiento. La desventaja de estas estrategias es que no se pueden administrar dosis altas de los fármacos por riesgo de toxicidad, requiriendo en algunos casos una reducción de dosis para conseguir una administración segura. Por el contrario, añadir fármacos de forma secuencial hace que la duración del tratamiento se prolongue en el tiempo y no se consiga el efecto sinérgico, pero permite añadir dosis más altas sin riesgo de efectos secundarios. Los ensayos NSABP B-30 y BCIRG 005 (Tabla III), responderán a la pregunta de si hay o no diferencias en la administración simultánea o secuencial.

¿Qué taxano es mejor?

Otra cuestión que surge de este metanálisis es cuál de los dos taxanos es más efectivo. Los protocolos de quimioterapia de los ensayos CALGB 9344 y NSABP B-28 fueron similares con la diferencia de que en el segundo estudio no hay una escala de dosis de doxorubicina, la dosis de paclitaxel es más alta y hay mayor porcentaje de pacientes con 1-3 ganglios positivos. En ambos, los resultados indicaron que el paclitaxel aumenta la supervivencia libre de enfermedad, pero en supervivencia global el NSABP B-28 no confirmó que el paclitaxel aporte beneficios. Hasta el momento, no hay ningún ensayo clínico que rebata los resultados obtenidos de docetaxel en el BCIRG 001. El *eastern cooperative oncology group* (ECOG), ha completado la inclusión de pacientes en un ensayo clínico que ayudará a resolver esta cuestión. El ECOG 1199 (Tabla III) es un estudio aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia de 4 ciclos de AC seguido de paclitaxel, administrado semanalmente o cada 3 semanas, o docetaxel, administrado semanalmente o cada 3 semanas.

¿Frecuencia de administración?

El estudio comentado anteriormente, ECOG 1199, también responderá a esta pregunta. Resultados prelimi-

Tabla IV. Resultados de supervivencia libre de enfermedad según la expresión del receptor estrógeno y/o progestágeno

Estudio	Medida de resultado	Receptor estrógeno positivo	Receptor estrógeno negativo
CALGB 9344	HR (95% IC)	0,91 (0,78-1,07)	0,72 (0,59-0,86)
NASBP B-28	RR (95% IC)	0,79 (0,66-0,99)	0,91 (0,73-1,12)
BCIRG 001	HR (95% IC)	0,73 (0,57-0,94)	0,66 (0,47-0,93)

HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo.

nares de otro ensayo clínico³⁶, CALGB 9741, han sugerido que paclitaxel administrado cada dos semanas es igual de efectivo que cada 3 semanas.

¿Papel de la ciclofosfamida?

Las antraciclinas van asociadas en muchos protocolos quimioterápicos a ciclofosfamida. Diferentes estudios se están realizando para valorar el verdadero papel de este fármaco (ECOG 2197, NSABP B-30) (Tabla III).

Receptor de estrógenos

Debido a la falta de datos, no se pudo evaluar el beneficio de poliquimioterapia incluyendo taxanos en las pacientes con tumor receptor de estrógenos y/o progestágenos (RE) positivo. Los resultados de los ensayos clínicos^{16,20,22} (Tabla IV), según la expresión del RE, fueron contradictorios y discutidos por diferentes autores^{37,38}. Así, las pacientes del estudio CALGB 9344 con receptor negativo, se beneficiarían de tratamiento adyuvante con taxano, a diferencia de las de receptor positivo. Sin embargo, en el estudio NSABP B-28 ocurre lo contrario y en el BCIRG 001 se beneficiarían ambos. Los autores del estudio CALGB 9344 inciden que el diseño estadístico inicial de este ensayo no incluyó un análisis de resultados basado en RE o uso de tamoxifeno, por lo que no se deberían sacar conclusiones.

Efectos secundarios

Ante la falta de datos, tampoco se evaluó estadísticamente la tolerancia de los tratamientos, pero es un punto importante a tener en cuenta cuando hay que decidir entre un tratamiento quimioterápico u otro.

En los ensayos CALGB 9344 y NSABP B-28 se informa de toxicidades debidas a paclitaxel.

En el CALGB 9344, los 4 ciclos adicionales de paclitaxel, en general, fueron mejor tolerados que los 4 ciclos AC. Durante el tratamiento con paclitaxel las toxicidades fueron menos frecuentes que con AC: granulocitopenia (16 vs 62%), infección (11 vs 17%), náuseas grado 2-4 (3 vs 32%), vómitos (1 vs 27%). Sin embargo, entre las toxicidades que aparecieron con paclitaxel y no durante el tratamiento con AC se encuentran, reacciones hiper-

sensibilidad (6%), reacciones anafilácticas (0,2%) y parestesias (15%)¹⁶.

En el NSABP B-28, las toxicidades de grado 3 más frecuentes debida a paclitaxel fueron neurotoxicidad (14%), artralgias/mialgias (11%), granulocitopenia día 1 (4%), neutropenia febril (2%), infección (2%), eventos tromboembólicos (2%) y reacciones de hipersensibilidad (1%)²⁰.

Los resultados de toxicidad del BCIRG 001 comunicados a los 33 meses de seguimiento demuestran un mayor porcentaje de neutropenia febril (24 vs 2%) e infecciones de grado 3-4 (2,8 vs 1,3%) en el grupo de tratamiento con docetaxel (TAC) frente al grupo de FAC²¹.

Número de ganglios afectados

Las pacientes de los ensayos clínicos incluidos en el metanálisis son ganglio positivo pero únicamente el ensayo BCIRG 001 aportó resultados de las pacientes según el número de ganglios afectados. El análisis de subgrupos según número de ganglios afectados refleja que las pacientes con 1-3 ganglios positivos obtienen mejores resultados con el protocolo TAC²² (Tabla V).

Tabla V. Resultados de supervivencia libre de enfermedad del ensayo BCIRG 001 según el número de ganglios linfáticos positivos

Supervivencia libre de enfermedad	Hazard ratio TAC/FAC (95% IC)	Valor p
1-3 ganglios	0,61 (0,46-0,82)	0,0009
4+ ganglios	0,82 (0,63-1,08)	0,1629

BCIRG: Breast cancer international research group; TAC: docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida; FAC: 5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida; IC: intervalo de confianza.

En relación a las pacientes con ganglio negativo, el tratamiento varía de acuerdo a factores pronósticos, basados en características de la paciente y del tumor³⁹. En pacientes con cáncer de mama ganglio negativo de alto riesgo de recurrencia se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante. Los protocolos de quimioterapia adyuvante empleados, son los mismos que los citados en la introducción. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos (Tabla VI) que evalúan la efectividad de los taxanos en este tipo de pacientes.

Tabla VI. Diseño de estudios que evalúan paclitaxel en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama ganglio negativo

Estudio	Diseño
CALGB 40101	Pacientes ganglio negativo aleatorizadas a: AC x 4 AC x 6 Paclitaxel x 4 Paclitaxel x 6
GEICAM/2003-02	Pacientes ganglio negativo aleatorizadas a: FAC x 6 FAC x 4 → paclitaxel x 8

CALGB: *cancer and leukemia group B*; AC: doxorubicina/ciclofosfamida; GEICAM: grupo español de investigación en cáncer de mama; FAC: 5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida.

En 1999 la FDA autorizó el paclitaxel (Taxol®) para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama ganglio positivo, basándose en los resultados de 20 meses de seguimiento de las pacientes del CALGB 9344. En contraste, la EMEA con los mismos datos no lo aprobó por considerarlos prematuros³¹.

Actualmente, tanto la FDA como la EMEA, han autorizado el uso de docetaxel (Taxotere®) en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Los regímenes de quimioterapia que incluyen un taxano como tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos, aportan una mejora significativa en

reducción de recaídas y supervivencia a los cinco años. Esta conclusión hay que tomarla con precaución, puesto que hay dudas en torno a la calidad porque dos de los tres ensayos clínicos analizados son *abstracts* de presentaciones a congresos.

Los resultados de supervivencia global en el estudio NSABP B-28, no confirman los del CALGB 9344 y hasta el momento no existen datos que contradigan los resultados obtenidos en BCIRG 001 con docetaxel. Por tanto, a la espera de los resultados del ensayo ECOG 1199 que compara ambos taxanos entre sí, parece razonable seleccionar este último taxano en los protocolos de tratamiento adyuvante de cáncer de mama no metastático.

Los resultados de supervivencia libre de enfermedad obtenidos en los diferentes ensayos clínicos según la expresión tumoral del receptor estrógenos y/o progestágenos, son contradictorios, por tanto, la presencia o ausencia del receptor no se debería tener en cuenta para añadir un taxano al tratamiento adyuvante.

En el momento actual, quedan todavía muchas cuestiones por resolver, tales como régimen quimioterápico más eficaz, intensidad de dosis, efectos secundarios, etc. Es de esperar que los resultados de los diferentes ensayos clínicos, actualmente en curso, aporten nuevos datos que faciliten la selección del protocolo quimioterápico más adecuado para cada paciente.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras. Informe sobre la salud del mundo 2003. Disponible en: http://www.who.int/whr/2003/en/Facts_and_Figures-es.pdf (Con acceso el 30 marzo 2004).
- Dixon JM, Gregory K, Johnston S, Rodger A. Breast cancer (non-metastatic). Clin Evid 2003; 9: 1940-70.
- Herman R, Hellman S. Clinical progression of breast cancer malignant behaviour: what to expect and when to expect it. J Clin Oncol 2000; 18: 591-9.
- Levine MN, Olivetto IA, Fields ALA, Bowman DM, Bouchard F, McGregor M, et al. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. CMAJ 1998; 158 (Supl. 3): S52-64.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polichemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930-42.
- Nabholtz JM, Riva A. Taxane/Anthracycline Combinations: Setting a New Standard in Breast Cancer? The Oncologist 2001; 6 (Supl. 3): 5-12.
- Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 2341-54.
- Bishop JF, Dewar J, Toner GC, Smith J, Martin HN, Tattersall MH, 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: 2355-64.
- Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, 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: 588-92.
- Nabholtz J-M, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, 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: 968-75.
- Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mroczko K, 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: 1707-15.
- Moher D, Cook D, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup D, for the QUORUM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. The Lancet 1999; 354: 1896-00.
- American Association for Clinical Oncology (ASCO) [<http://www.asco.org>]. Abstracts del congreso 2003. Chicago (Illinois, EEUU). Disponible en: http://www.asco.org/ac/1.1003_12-002387-00_18-0023.00.asp (citado el 20 de enero de 2004).
- San Antonio Breast Cancer Symposium [<http://www.sabcs.org>]. Abstracts del congreso 2003. San Antonio (Texas, EE.UU.) <http://www.sabcs.org/SymposiumOnline/index.asp#abstracts> (citado el 20 de enero de 2004).

15. Miami Breast Cancer Conference [http://www.breastcancerupdate.com]. Abstracts del congreso 2003. Miami (Florida, EEUU). Disponible en: <http://www.breastcancerupdate.com/miamiconference2003/posters.htm> (citado el 20 de enero de 2004).
16. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83.
17. Clarke M, Oxman AD, editores. Evaluación de calidad de los estudios. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. Sección 6. <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm> (con acceso el 31 de enero de 2003).
18. Pettiti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. New York: Oxford University Press, 1994.
19. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C, Fisher B, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. ASCO Online (American Society of Clinical Oncology). American Society of Clinical Oncology 2003: Abstract 12.
20. Mamounas EP. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. Session Early Breast Cancer. 2003 ASCO annual meeting. Disponible en: http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002511-00_18-0023-00_19-002929,00.asp (citado 31 marzo 2004).
21. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Vogel C, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. ASCO Online (American Society of Clinical Oncology). American Society of Clinical Oncology 2002: Abstract 141.
22. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow up. Program and abstracts of the 26th Annual Symposium of the American Society of Breast Disease. Dallas, Texas; April 11-13, 2003: Abstract 43.
23. Breast Cancer International Research Group (BCIRG) [http://www.bcirg.org/]. Información de estudio BCIRG 001. Disponible en: <http://www.bcirg.org/Internet/Studies/BCIRG+001.htm> (citado el 31 marzo 2004).
24. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Bóxer DJ, Ibrahim NK, Rahman Z, 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: 1073-9.
25. Boér K, Láng I, Juhos É, Pintér T, Szántó J. Docetaxel kombinációs kezeléssel (TAC) szerzett tapasztalataink az emlőrák adjuváns kemoterápiájában. BCIRG 001 randomizált, multicentrikus fázis III vizsgálat hazai eredményei. *Magyar Onkológia* 2003; 47: 141-8.
26. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Statist Med* 1998; 17: 2815-34.
27. Davidson NE. Ongoing US Cooperative Group Trials using taxanes in the adjuvant setting. *Clinical Breast Cancer* 2002; 3 (Supl 2): S53-8.
28. Hudis C. Adjuvant use of taxanes for patients with breast cancer: we see the tip of the iceberg. *Clinical Breast Cancer* 2002; 3: 326-32.
29. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651-8.
30. Fumoleau P, Bonnetterre J, Luporsi E. Adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients: which is the reference today? *J Clin Oncol* 2003; 21: 1190-1; author reply 1191-2.
31. Piccart MJ, Lohrisch C, Duchateau L, Buyse M. Taxanes in the adjuvant treatment of breast cancer: why not yet? *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 88-95.
32. Fumoleau P, Bremond A, Kerbrat P, Fargeot P, Namer M, Montcuquet P, et al. Better outcome of premenopausal node-positive (N+) breast cancer patients (pts) treated with 6 cycles vs 3 cycles of adjuvant chemotherapy: Eight year follow-up results of FASG 01. ASCO Online (American Society of Clinical Oncology). American Society of Clinical Oncology 1999: Abstract 252.
33. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Vittrup Jensen B, Dombernowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996; 7: 687-93.
34. Gianni L, Vigano L, Locatelli A, Capri G, Giani A, Tarenzi E, et al. Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1906-15.
35. Bellotti R, Robert J, Dieras V, Misset JL, Baille P, Bozec L, et al. Taxotere (T) does not change the pharmacokinetic (PK) profile of doxorubicin (Dox) and doxorubicinol (Dx-ol). ASCO Online (American Society of Clinical Oncology). American Society of Clinical Oncology, 1998: Abstract 853.
36. 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: 1431-9. Fe de erratas en: *J Clin Oncol* 2003; 21: 2226.
37. Pater JL, Pritchard KL. Optimal chemotherapy for women with breast cancer: the plot thickens. *J Clin Oncol* 2003; 21: 963-4.
38. Bryce C, Kennecke H, Chia S, Ragaz J. Benefit of Paclitaxel in estrogen receptor-negative versus estrogen receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4465; author reply 4465-6.
39. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.