



HAL
open science

Chimiothérapie adjuvante : quel standard pour quel bénéfice?

H. Roche

► To cite this version:

H. Roche. Chimiothérapie adjuvante : quel standard pour quel bénéfice?. 27^e Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Deauville, 2005. Dogmes et doutes, Nov 2005, Deauville, France. pp.438-448. <hal-03574950>

HAL Id: hal-03574950

<https://hal.science/hal-03574950v1>

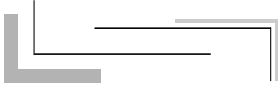
Submitted on 15 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



Chimiothérapie adjuvante : quel standard pour quel bénéfice ?

Adjuvant chemotherapy: which standard for which benefit?

Mots-clés : Cancer du sein, Traitement adjuvant, Chimiothérapie.

Keywords: Breast cancer, Adjuvant treatment, Chemotherapy.

H. Roché⁽¹⁾

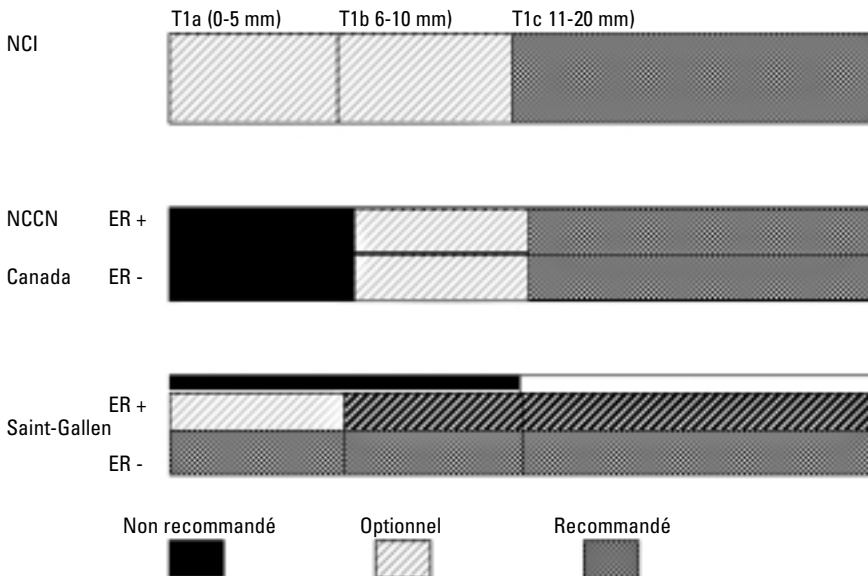
Au fil des ans et des études cliniques, la chimiothérapie est devenue l'un des éléments clés dans l'amélioration du pronostic des cancers du sein non métastatiques. Cette position s'est affirmée progressivement, tant dans ses indications que dans ses modalités. Depuis les premiers essais pionniers du NSABP [1] et de G. Bonadonna [2], les controverses et les évolutions ont été rythmées par des études pivot et les traditionnelles méta-analyses inspirées par R. Peto [3]. La situation n'a jamais été figée plus de quelques années et, aujourd'hui, pas davantage stabilisée. Toute analyse actuelle n'est donc qu'un instantané forcément discutable et provisoire.

Qu'est ce qu'un standard ?

En 1975, le standard en chimiothérapie était l'abstention. Plus tard, c'est devenu le CMF pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire chez les femmes non ménopausées. Les réunions de consensus comme celle du NIH en 2000 [4] ou les réunions régulières de Saint-Gallen ont proposé des règles communes, au rythme des publications de l'EBCTG [3]. De plus, certains pays modulent leurs propositions selon leurs habitudes locales et leurs pratiques internes (NCCN canadien, SOR français) (*figure 1*). Enfin, des efforts sont faits pour homogénéiser les pratiques, de façon plus réactive aux multiples publications sur ce sujet (recommandations de Saint-Paul-de-Vence, recommandations de l'ASCO). Il paraît donc quasiment impossible de retenir un standard universel à un moment donné.

1. Institut Claudius-Regaud, 20-24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse Cedex.

FIGURE 1. *Recommandations pour une chimiothérapie devant un stade 1 selon différentes instances.*



Qu'est-ce qu'un standard ?

- Ce qui répond à une démonstration méthodologique parfaite et à un accord d'expert ?

Il y a peu de chances que cela corresponde à notre sujet.

- Ce qui est consacré par l'usage ? C'est dans ce sens que l'on peut essayer de réfléchir en se restreignant aux pratiques nationales.

Quelle est la durée de validité d'un standard ?

- Jusqu'à un nouveau standard, issu d'une nouvelle démonstration et/ou d'un nouvel accord d'experts ? Le standard 2005 n'est pas celui de 2003, avant les essais avec les taxanes. De même, les publications étant identiques pour tous, la communauté médicale française peut avoir modifié ses pratiques sans que d'autres pays européens ne l'aient fait.

- Jusqu'à un changement de mode ? La percée des anthracyclines ne s'est pas faite du jour au lendemain et leur utilisation quasi systématique en France a pris plusieurs années.

- Jusqu'à un changement des critères de jugement ? Des positions bien établies peuvent être bouleversées par le changement d'un des piliers de décision : la prise en compte de nouveaux facteurs prédictifs biologiques, proposés par Saint-Gallen 2005 (envahissement vasculaire, expression HER2), voire les modifications du TNM, sont susceptibles de modifier les pratiques.

Il sera intéressant de vérifier la pertinence de nos standards au vu des avis donnés par des experts de pays différents [5, 6].

Les critères de choix d'un standard

Ils font appel à deux types d'information : des critères pronostiques, voire prédictifs, déterminant l'utilité du traitement, et des éléments d'évaluation, plus généraux et moins spécifiques (bénéfices attendus, risque toxique, coût, qualité de vie...).

Critères liés à l'hôte ou à la tumeur : facteurs pronostiques et prédictifs

La littérature déborde d'articles démontrant la valeur pronostique de multiples témoins biologiques à partir d'études rétrospectives. Pourquoi en retenir certains plutôt que d'autres ? Un facteur pronostique, selon les normes des bonnes pratiques, doit avoir été confirmé dans des études prospectives : récepteurs hormonaux et chimiothérapie. À l'inverse, l'UPA-PAI1 a passé ce cap, mais reste ignoré (il est peut-être difficile à réaliser en routine) [7]. Un facteur prédictif est préférable pour des traitements toxiques : aucun n'a fait sa preuve en chimiothérapie. À ce jour, la chimiothérapie est donc indiquée malgré l'absence de facteurs prédictifs et repose sur les acquis cliniques et la gravité d'un pronostic justifiant une prise de risque toxique. Deux démarches diamétralement opposées émergent actuellement :

– une valeur prédictive négative d'efficacité selon les récepteurs hormonaux (et travaux rétrospectifs des groupes nord-américains [8]), le type histologique lobulaire, le grade histopronostique ;

– à l'inverse, l'analyse génomique tumorale et/ou la pharmacogénétique pourraient déterminer une sensibilité à tel agent ou une incapacité à métaboliser tel autre.

La sagesse voudrait que l'on retienne les facteurs traditionnels (consensus NIH 2000) auxquels pourraient s'ajouter ceux qui sont proposés à Saint-Gallen (**tableau I**). Parmi ceux-ci, l'expression HER2 reste de valeur plus prédictive que pronostique maintenant que l'on dispose d'une thérapeutique spécifique.

TABLEAU I. Conférence de Saint-Gallen 2005

| Facteurs pronostics | |
|---------------------|---------------------------------|
| – Classiques | T N grade RE âge |
| – Nouveaux | embolies vasculaires HER 2 + |

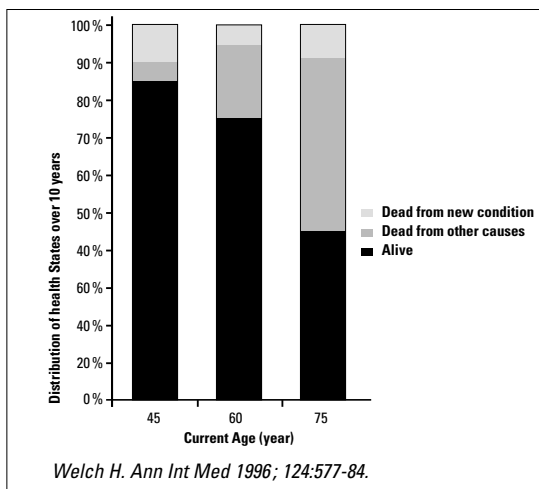
Critères généraux attendus d'un traitement adjuvant

Au début strictement limités à un gain de survie sans rechute ou globale, ils se sont complexifiés plus récemment.

Gains en survie

Dès lors qu'une amélioration significative de survie est démontrée lors d'une analyse comparative méthodologiquement bien menée, ils sont incontestables. Qui peut remettre en cause le bénéfice lié à l'Herceptin® dans les essais randomisés présentés à l'ASCO 2005 ?

FIGURE 2. Pronostic à 10 ans pour une femme à qui l'on vient diagnostiquer une maladie à risque létal de 10 % à 10 ans.



La démonstration peut être plus longue à venir (anthracyclines) ou peut rester incertaine (premiers essais avec les taxanes). Le problème devient plus complexe quand on prend en compte des sous-groupes de pronostics différents pour lesquels le niveau d'évidence est moins grand (par exemples, N+ et N(-); femmes âgées). La question devient : peut-on étendre, sans preuve, une évidence à des catégories de patientes pour lesquelles le traitement n'a pas été expérimenté ? La littérature nous apprend qu'il est exceptionnel que ce qui s'applique aux situations les plus dramatiques

ne se vérifie pas lorsque le pronostic est meilleur. Toutefois, les événements étant moins nombreux, la démonstration est plus difficile et les bénéficiaires sont moins nombreux.

Gains en survie pondérés

Il serait parfois utile de relier le bénéfice attendu à l'espérance de vie réelle. C'est le cas quand l'âge ou des comorbidités viennent grever le pronostic vital spontané. Un gain en survie sans rechute de 24 mois est intéressant, mais plus satisfaisant pour une femme de 75 ans que pour une femme de 40 ans. L'exemple des femmes âgées devrait faire rechercher, comme objectif d'un traitement adjuvant, de retrouver l'espérance de vie d'une femme de même âge et de mêmes conditions médicales (*figure 2*).

Toxicités

Le risque létal immédiat est devenu très faible et, en dehors des essais de chimiothérapie à fortes doses, il n'a jamais compromis le bénéfice global. Les toxicités aiguës, notamment hématologiques, ne sont plus un handicap depuis l'apparition des facteurs de croissance hématopoïétiques. En revanche, la difficulté à mettre en place des essais prospectifs chez les femmes âgées tient à l'appréciation du risque toxique sur le niveau de vie global à court et à moyen termes. L'expérience des gériatres dans ce domaine s'est révélée indispensable pour qu'enfin des études adjuvantes puissent être envisagées (Gerico en France, Casa sous l'autorité du BIG). Pour les toxicités à long terme, le problème est plus complexe. La crainte vis-à-vis des anthracyclines est venue du risque

d'accidents cardiaques tardifs. Il est de la responsabilité des groupes d'études, d'assurer le suivi lointain de leurs malades. Ainsi, le GFEA a pu évaluer précisément le taux de complications cardiaques à 8 ans dans l'essai GFEA 05 [9]. Malgré tout, l'expérience de l'utilisation des anthracyclines chez l'enfant doit toujours faire redouter un risque de séquelles à très long terme. Certaines classes thérapeutiques semblent moins dangereuses, mais que sait-on du risque leucémique après les taxanes ?

Qualité de vie

Ce témoin n'a été introduit dans les études qu'en raison du manque d'évidence d'effets de supériorité. Des enquêtes ont prouvé que les patientes acceptaient une baisse temporaire de leur qualité de vie pour des bénéfices modestes [10]. L'évaluation objective reste discutable, même avec des échelles validées (QLC-Q30). Si l'amélioration de ce critère a pu servir de support à des études d'enregistrement en phase métastatique, il reste peu pris en compte dans le choix des standards.

Coûts

C'est le dernier-né des arguments retenus : un coût élevé peut-il faire déconseiller un traitement actif ? Il ne devrait pas. Et il faut espérer que l'exemple de l'Herceptin® fera jurisprudence dans la volonté de la communauté oncologique de défendre "à tout prix" la santé de ses malades. En revanche, on se doit d'être vigilant sur l'extension facile des indications

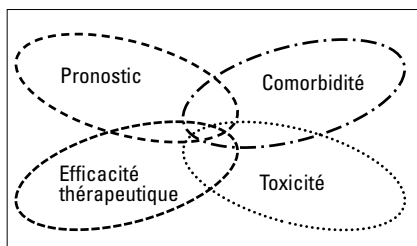
pour des bénéfices médiocres ou encore incertains. Ainsi, le protocole "dose-dense" proposé par Citron [11] est 25 fois plus onéreux que 4 AC. Le coût devient un argument supplémentaire, dans l'attente de la confirmation par un deuxième essai explorant cette stratégie.

La multiplicité des critères de choix (*figure 3*) explique la difficulté à établir des standards, dès lors que le bénéfice en survie devient marginal. Les cultures médicales différentes, les pressions exercées par les pouvoirs publics (remboursement) ou les industriels, les opinions personnelles des médecins viennent alors se confronter aux désirs éventuels des patientes. Ces dernières exigent naturellement des informations, devenues impératives (consultation d'annonce), qu'elles complètent, parfois, sur des réseaux grandpublic plus ou moins bien explicites.

Le choix des standards

Bien entendu, la notion même de standard renvoie à l'existence d'exceptions à la règle. Elles ne seront pas envisagées ici, mais seront prises en compte obligatoirement dans le choix partagé avec la patiente.

FIGURE 3. Les éléments qui conduisent à la décision thérapeutique adjuvante.



Le meilleur bénéfice-risque doit être le guide de toutes les réflexions, mais sa pertinence peut varier dans certaines conditions quand le choix est possible :

- **En cas d'équivalence d'efficacité :** le choix se portera sur le traitement le moins toxique. L'exemple de la comparaison AC-CMF est instructif. Les essais du NSABP n'ont pas établi de différence entre 4 AC et 6 CMF [12, 13]. Le choix du standard s'est fait en faveur du traitement le plus court, mais pas forcément le plus sûr à long terme.

- **Femme préménopausée RH+ :** le choix est possible entre hormonothérapie par blocage hormonal complet, chimiothérapie seule et chimiothérapie plus blocage hormonal complet. La troisième solution paraît la plus satisfaisante, mais l'option chimiothérapie plus tamoxifène n'a pas été envisagée dans un essai prospectif. Faut-il imposer les effets de la castration au seul titre de la présomption de supériorité ? Non, car les effets induits par la ménopause peuvent dévaluer la qualité de vie des patientes les plus jeunes non castrées par la chimiothérapie adjuvante. Dans ce cas-là, le standard devient le seul traitement non étalonné.

- **Femme préménopausée RH (-) :** le pronostic, surtout dans les formes N+, est redoutable. Le gain attendu est optimal chez ces femmes dont l'espérance de vie sans maladie est très longue. Le critère de toxicité ne rentre plus en compte quand le bénéfice espéré bouleverse le pronostic.

- **Femme ménopausée RH+ :** l'association hormono-chimiothérapie est régulièrement supérieure à l'hormonothérapie seule dans les essais isolés, en termes de survie sans rechute, mais sans bénéfice évident sur la survie globale. Par ailleurs, la méta-analyse est positive sur les deux critères. Le gain estimé en survie d'après les estimations de Loprinzi [14] va de 1 % à 10 ans pour les lésions N(-) < 1 cm, jusqu'à plus de 4 % dès que les ganglions sont atteints (*tableau II*). Si, en outre, certaines chimiothérapies se confirment comme étant particulièrement actives chez la femme ménopausée [15, PACS01], il paraît difficile de refuser le traitement combiné hormono-chimiothérapique.

- **Femmes ménopausées RH (-) et femmes âgées :** au-delà de 65 ans et en l'absence de preuve, le choix entre l'abstention et une chimiothérapie se fera sur la capacité à tolérer un traitement, les facteurs pronostiques péjoratifs et les souhaits de la patiente, informée de son pronostic.

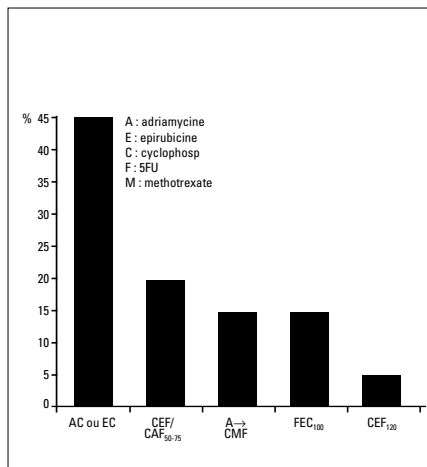
Y aurait-il plusieurs standards ?

La confrontation d'experts internationaux permet de mieux saisir la réalité de différents standards. Lors du congrès de Saint-Gallen [5], en février 2005, le panel international, composé de trente personnalités, a dû répondre à de multiples questions sur les indications du traitement adjuvant chimiothérapique. En cas de tumeurs RH+, seuls 25 % d'entre eux prescrivent un taxane ; si la tumeur n'a pas de récepteurs, ils sont 45 %. Cela amène un double commentaire :

- Aucun des essais avec taxane n'avait envisagé prospectivement une stratification sur le statut hormonal. Les analyses non prévues de sous-groupes sont donc prises en compte par ceux-là mêmes qui jugent la qualité des essais.

TABLEAU II. *Estimated 10-Years Disease-Free Survival Percentages for Estrogen Receptor-Positive Women.*

| Taille de la tumeur | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|----|--------|----|----|--------|----|----|--------|----|----|--------|----|--|
| | | < 1 cm | | | 1-2 cm | | | 2-3 cm | | | 3-4 cm | | |
| | | T ad | | | T ad | | | T ad | | | T ad | | |
| No of Positive Nodes | ∅ | T | AC | ∅ | T | AC | ∅ | T | AC | ∅ | T | AC | |
| Femmes ≤ 50 ans | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 90 | 92 | 94 | 81 | 85 | 89 | 75 | 81 | 86 | 69 | 76 | 82 | |
| 1-3 | 60 | 68 | 76 | 56 | 65 | 73 | 50 | 60 | 69 | 47 | 57 | 67 | |
| 4-6 | 46 | 56 | 66 | 42 | 53 | 63 | 38 | 49 | 59 | 35 | 46 | 57 | |
| 6-9 | 36 | 47 | 58 | 32 | 43 | 54 | 29 | 40 | 52 | 26 | 37 | 49 | |
| ≥ 10 | 22 | 33 | 45 | 19 | 30 | 42 | 17 | 27 | 39 | 16 | 26 | 38 | |
| Femmes > 50 ans | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 90 | 92 | 93 | 81 | 85 | 87 | 75 | 81 | 83 | 69 | 76 | 79 | |
| 1-3 | 60 | 68 | 72 | 56 | 65 | 69 | 50 | 60 | 64 | 47 | 57 | 62 | |
| 4-6 | 46 | 56 | 61 | 42 | 53 | 57 | 38 | 49 | 54 | 35 | 46 | 51 | |
| 6-9 | 36 | 47 | 52 | 32 | 43 | 48 | 29 | 40 | 46 | 26 | 37 | 42 | |
| ≥ 10 | 22 | 33 | 38 | 19 | 30 | 35 | 17 | 27 | 33 | 16 | 26 | 32 | |

FIGURE 4. *Quel est le meilleur traitement avec anthracyclines ? Le vote du panel (Di Léo [6]).*

• Alors que l'ensemble des résultats va dans le même sens, en faveur des taxanes, 40 % n'en tiennent pas compte.

Par ailleurs, seuls 48 % préconisent une anthracycline en postménopause; ils se distribuent équitablement entre ceux qui, en cas de [N (-)], font quatre cycles de traitement et ceux qui en font plus; ils sont d'accord à plus de 90 % pour ne pas recommander les schémas "dose-dense".

Dans une autre enquête, menée par Di Léo [6] auprès d'experts européens, un vote sur le choix du meilleur traitement, adjuvant sans taxane mettait en tête AC (45 %) devant FAC ou FEC50 (20 %), puis à égalité A suivi de CMF et FEC100 (15 %). On peut facilement reconnaître les identités nationales des votants (*figure 4*).

TABLEAU II.

| | Taille de la tumeur | | | | | |
|---------------------------|---------------------|----|----|--------|----|----|
| | 4-5 cm | | | > 5 cm | | |
| | T ad | | | T ad | | |
| No of Positive Nodes | ∅ | T | AC | ∅ | T | AC |
| Femmes ≤ 50 ans | | | | | | |
| | 63 | 71 | 78 | 56 | 65 | 73 |
| | 42 | 53 | 63 | 37 | 48 | 59 |
| | 31 | 42 | 53 | 27 | 38 | 50 |
| | 21 | 32 | 44 | 18 | 28 | 40 |
| | 14 | 24 | 36 | 13 | 23 | 34 |
| Femmes > 50 ans | | | | | | |
| | 63 | 71 | 74 | 56 | 65 | 69 |
| | 42 | 53 | 57 | 37 | 48 | 53 |
| | 31 | 42 | 47 | 27 | 38 | 44 |
| | 21 | 32 | 37 | 18 | 28 | 34 |
| | 14 | 24 | 29 | 13 | 23 | 28 |

Note. Table uses estimates from Table 1 and 4. Abbreviations: ∅, no systemic adjuvant therapy; T, Tamoxifen; AC, standard primary adjuvant chemotherapy such as doxorubicin/cyclophamide. Loprinzi, J Clin Oncol, 2001.

Les standards à l'épreuve des grandes questions stratégiques

Il s'agit ici de répondre à des questions de fond, remises en cause par chaque publication importante. Les recommandations très élaborées type NIH ou SOR ne peuvent suivre ce débat, du fait de leur temps de réaction trop long. C'est un créneau pour les recommandations nationales (type Saint-Paul-de-Vence), qui n'ont pas la méthodologie obsessionnelle des grandes conférences de consensus, mais qui, mises à jour très fréquemment, permettent de dégager des orientations utiles aux praticiens.

Faut-il donner la même chimiothérapie aux N+ et N (-) ?

La logique médicale voudrait que l'on réponde affirmativement, même en l'absence de preuve bibliographique à deux conditions : que la preuve soit irréfutable dans le premier cas de figure, et qu'un essai prospectif bien conduit soit attendu dans l'autre situation.

Traitement avec ou sans taxane ?

Avec taxane [15-18] : le choix est ouvert, mais le protocole retenu doit avoir été publié.

Traitement séquentiel ou combiné ?

En l'absence de comparaison directe, les deux options sont recevables.

Quelle durée de traitement ?

À efficacité équivalente, la plus courte et/ou la moins toxique à court et à long termes. Il est évident que le schéma FEC-Taxotère® du PACS01 offre le double avantage d'une toxicité acceptable et d'une moindre charge en anthracyclines. La tendance à allonger le traitement n'est imposée que par la crainte de ne pas faire suffisamment de cycles de chaque composante du protocole. Les essais comparant 6 et 8 cycles sont attendus avec impatience.

Quelles doses de chimiothérapie ?

Les schémas séquentiels permettent d'utiliser les doses unitaires de chaque médicament à leur maximum, contrairement aux traitements combinés. Ces derniers peuvent mieux exploiter d'éventuelles synergies médicamenteuses, mais sont généralement plus toxiques et moins dosés. La préférence pour la dose unitaire ou la dose maximale cumulée reste à démontrer.

Quand débiter la chimiothérapie ?

Le plus tôt possible pour jouer sur la repopulation tumorale et ne pas retarder l'irradiation terminale.

Peut-on ne pas donner de chimiothérapie ?

Bien sûr, si la patiente la refuse ou si le bénéfice attendu est proche du risque toxique limitant. Cela passera par une discussion argumentée avec la malade.

L'évolution des standards

Un standard ne restera pas éternellement un standard. Sa durée de vie dépend des évolutions de la recherche clinique et des adaptations que l'on peut lui appliquer. Ainsi, le FEC100 paraissait peu modulable du fait des doses cumulées d'anthracyclines. À l'inverse, le schéma séquentiel FEC100-Taxotère® peut évoluer :

- en intégrant l'Herceptin® en combinaison avec le Taxotère®, du fait des doses cumulées raisonnables d'Epirubicine® et sous réserve d'une surveillance cardiaque étroite. L'association chimiothérapie- Herceptin® est respectée, utilisant au maximum l'effet synergique taxane-Herceptin®. Cette possibilité n'est pas offerte par les traitements combinés intégrant une anthracycline ;
- en modifiant le schéma associatif FEC, soit en supprimant le 5FU si, comme le pensent certains, il est inutile, soit en le remplaçant par la capécitabine si l'efficacité est meilleure ;
- en allongeant le nombre de cycles à 8 (4 x 2) si cette prolongation est bénéfique.

Conclusion

Le plus grand risque pour les standards est de disparaître selon les critères actuels. Si les études prospectives adjuvantes, fondées sur la génomique des tumeurs, font leurs

preuves, le traitement relèvera d'un choix à la carte. D'autres standards, adaptés à des regroupements de phénotypes tumoraux, seront alors proposés. Ils seront probablement soumis aux mêmes incertitudes liées aux possibilités techniques, aux choix des déterminants ainsi qu'aux mêmes réflexes comportementaux de notre médecine.

Références bibliographiques

- [1] Fisher B, Carbone P, Economou S et al. L-Phenylalanine mustard in the management of primary breast cancer: a report of early findings. *N Eng J Med* 1975;292:117-23.
- [2] Bonnadonna G, Brusamolino E, Valagussa P et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Eng J Med* 1976;294:405-10.
- [3] 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;365:1689-717.
- [4] National Institutes of Health Consensus Development Panel. 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.
- [5] Conférence de Saint-Gallen, 2005.
- [6] Di Léo A. Communication personnelle.
- [7] Jänicke F, Pechtl A, Thomssen C et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:913-20.
- [8] Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Effects of improvements in chemotherapy on disease-free and overall survival of estrogen-receptor negative, node-positive breast cancer: 20-year experience of the CALGB US Breast Intergroup. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2004:abstr. 29.*
- [9] Bonneterre J, Roché H, Kerbrat P et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide with either 50 or 100 mg of epirubicin as adjuvant therapy for node-positive breast cancer. *French Adjuvant Study Group. J Clin Oncol* 2004;22:3070-9.
- [10] Ravdin P, Siminoff I, Harvey J et al. Survey of breast cancer patients concerning their knowledge and expectations of adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:515-21.
- [11] Citron M, Berry D, 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 Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9.
- [12] Fisher B, Brown AM, Dimitrov N et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96.
- [13] Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19:931-42.
- [14] Loprinzi C, Thome S. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:972-9.
- [15] Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Five years analysis of the PACS01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2004:abstr. 27.*

[16] Henderson C, Berry D, Demetri G et al. Improved outcome from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.

[17] Mamounas E, 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;23:3686-96.

[18] Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005;352:2302-13.