

SECCIÓN DOCENTE

Resumen de las aportaciones del *31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*

A. Bosch, A. Lluch

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

El Congreso Anual de San Antonio (SABCS) se caracteriza por ser el punto de encuentro de oncólogos clínicos, radiólogos, oncólogos radioterápicos y cirujanos/ginecólogos dedicados en su práctica clínica diaria al diagnóstico y tratamiento de la patología tumoral mamaria. Este congreso tiene por objetivo presentar tanto los resultados obtenidos en ensayos clínicos como los hallazgos de estudios moleculares más recientes. Así se nos permite conocer de forma más precisa la naturaleza del cáncer de mama, y con ello enfrentarnos a esta enfermedad con mayor información acerca de su agresividad, pronóstico y posibilidad de respuesta a diferentes fármacos que integran un arsenal terapéutico cada vez mayor y más complejo.

Este año podríamos resumir que el SABCS se ha centrado en dos grandes áreas, a saber: la importancia que están cobrando los estudios de perfiles de expresión genética tumoral para evaluar el pronóstico de cada una de las pacientes que vemos en nuestras consultas y predecir de forma más exacta la respuesta tumoral a diferentes fármacos. El otro punto a destacar es la importancia que están cobrando los tratamientos biológicos contra dianas moleculares concretas. Estos nuevos fármacos están probando su eficacia y su capacidad de mejorar los resultados obtenidos con quimioterapia convencional tanto en estudios preclínicos como en ensayos clínicos.

No obstante el SABCS 07 no sólo se ha centrado en estos dos temas. Se han presentado numerosos estudios tanto en tratamiento adyuvante como en enfermedad metastásica. Tampoco podemos dejar de mencionar algunos de los estudios presentados en neoadyuvancia, aunque ninguno de estos ha ofrecido datos muy reveladores.

Así pues, a continuación presentaremos de la forma más resumida posible todos aquellos trabajos presentados en el SABCS 07, por apartados, que nos ha pareci-

do interesante tener en cuenta en nuestra práctica clínica diaria.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

En el SABCS 07 los estudios presentados en adyuvancia se centraron en tres grandes áreas: factores pronósticos y predictivos de respuesta, tratamiento adyuvante en carcinoma de mama en estadios iniciales HER-2 negativo y hormonoterapia adyuvante.

—Validación de la capacidad predictiva y valor pronóstico de los estudios de perfiles genéticos de cáncer de mama como el *Oncotype DS (1)* y el *MammaPrint®*.

En esta edición de SABCS se ha hecho especial hincapié en el valor predictivo de respuesta/beneficio a tratamiento quimioterápico vs. hormonal exclusivamente y predictivo de recaída de estos dos kits de perfil genético en pacientes con ganglios axilares positivos. Estos perfiles genéticos han demostrado su validez en la predicción de recaída y beneficio de tratamiento quimioterápico en pacientes con ganglios negativos tras la cirugía. En los estudios presentados en esta edición del SABCS se ha corroborado su utilidad también en pacientes con ganglios positivos, dando así un paso adelante en la mejor elección del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos. En un futuro no tan lejano, utilizando estos test, podremos evitar toxicidades innecesarias a pacientes cuyo tumor posea un perfil genético de buen pronóstico y no precisen tratamiento quimioterápico adyuvante, como por ejemplo, aquellas pacientes con tumores HER-2 negativo y una alta expresión de receptores de estrógenos y progesterona (RE, RPg).

Otro punto a destacar en la definición del pronóstico a largo plazo de las pacientes con cáncer de mama es la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela.

Este aspecto supone un tema aún no resuelto en cuanto al valor pronóstico de estos hallazgos. El grupo de *John Wayne Cancer Institute* (3) comunicó datos sobre una serie de 790 mujeres con linfadenectomía de ganglio centinela entre 1992 y 1999. Todas fueron categorizadas en cuatro grupos: pN0 (486), pN0 (i+) (84 pts), pN1mic (54 pts) y pN1 (166 pts). Tan sólo el grupo con macrometástasis tuvo peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) respecto a los otros tres de forma significativa.

—*Tratamiento quimioterápico adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial.*

Las antraciclina y taxanos son los dos grupos de fármacos citotóxicos más activos en cáncer de mama. Se está realizando un gran esfuerzo para definir los subgrupos específicos de pacientes que se pueden beneficiar de estos tratamientos para evitar la toxicidad a aquellas pacientes que no se beneficien del tratamiento quimioterápico con dichos fármacos. No existe aún un consenso sobre las pacientes que se benefician de añadir tratamiento con taxanos y la secuencia y esquema de su administración. A pesar de los múltiples ensayos clínicos que abordan esta cuestión, algunos de estos presentan entre sí resultados contradictorios en cuanto al beneficio potencial derivado de añadir taxanos al tratamiento adyuvante. En cuanto al papel de las antraciclina, cuya necesidad y beneficio real se está revisando en varios ensayos clínicos (no sólo presentados en el SABCS 07), se presentaron los datos actualizados del ensayo US Oncology 9735 (2) en el que se comparaba la eficacia de 4 ciclos de doxorubicina + ciclofosfamida (AC) vs. 4 ciclos de docetaxel y ciclofosfamida (TC). En el ensayo se concluye que las pacientes tratadas con TC tienen una supervivencia libre de progresión y global mayor que aquellas tratadas con el esquema AC. Existe una incidencia ligeramente mayor de pacientes con neutropenia febril en la rama TC pero una mayor incidencia de toxicidad a largo plazo en la rama de AC. Sin embargo, se precisan más ensayos clínicos para evaluar si realmente las antraciclina son un grupo de fármacos prescindible en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama.

Se presentaron datos acerca de la existencia de mutaciones de la topoisomerasa IIA y su relación con respuestas a antraciclina. Parece confirmarse que las antraciclina sólo tienen un efecto beneficioso en aquellos tumores con la mutación de la topoisomerasa IIA y que esta mutación se da en un porcentaje muy reducido de pacientes, lo que plantea la hipótesis de si podemos prescindir o no del tratamiento adyuvante con antraciclina en aquellas pacientes que no presentan mutación de la topoisomerasa IIA.

—En el área de *hormonoterapia adyuvante* se ha hecho especial hincapié en tres aspectos: la consolidación de la eficacia de los inhibidores de aromatasa (IA) en las pacientes postmenopáusicas, la duración óptima del tratamiento con tamoxifeno y la prevención de los efectos se-

cundarios de estos tratamientos, aspecto de gran importancia ya que siempre tenemos que tener en mente que estamos tratando a pacientes libres de enfermedad, por lo que minimizar los problemas derivados de estos tratamientos es de vital importancia.

Se presentaron datos actualizados del ensayo ATAC (4) (anastrozol vs. tamoxifeno). Datos más maduros que siguen apoyando que el tratamiento con anastrozol en adyuvancia en pacientes postmenopáusicas es superior al tamoxifeno tanto en la prevención de recurrencias locales como a distancia y en cuanto a la aparición de cáncer en mama contralateral. El tratamiento con anastrozol se tolera bien y es seguro. En cuanto a la toxicidad más frecuente (aumento de las fracturas poróticas), tras la finalización del tratamiento no existe una tasa de fracturas excesiva.

Con respecto al tratamiento con tamoxifeno en adyuvancia en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (RH+) se presentaron datos del ensayo ATLAS (5). La duración estándar del tratamiento en pacientes con cáncer de mama RH+ es de 5 años. Este estudio estaba diseñado para intentar contestar si la continuación del tamoxifeno hasta completar 10 años disminuía el riesgo de recidiva que existe más allá de los 5 años tras el diagnóstico. Se presentaron los datos de 11.500 mujeres que tras completar 5 años de tamoxifeno fueron randomizadas a continuar 5 años más frente a observación. La prolongación de tratamiento con tamoxifeno se asocia con una reducción relativa del riesgo de recaída del 12%, comparado con duración del tratamiento de 5 años (*hazard ratio* [HR] = 0,88; p = 0,05). Sin embargo la reducción absoluta del riesgo es más modesta, en torno al 2%. Con respecto a la supervivencia no existen diferencias significativas.

Por último mencionaremos los ensayos de profilaxis de osteoporosis en pacientes en tratamiento con IA (6). Se ha visto que la adición de ácido zoledrónico en pacientes en tratamiento adyuvante con IA disminuye significativamente la pérdida de masa ósea.

También se presentó un ensayo fase III de denosumab (7) (anticuerpo monoclonal frente al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B) frente placebo, que evaluaba la eficacia de este anticuerpo para aumentar la densidad mineral ósea en pacientes con osteopenia y tratamiento con IA. Se objetivó que este anticuerpo aumenta de forma significativa la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes.

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS EN EL CÁNCER DE MAMA

En esta edición del SABCS se ha presentado información acerca de nuevas tecnologías a utilizar en el diagnóstico y seguimiento de cáncer de mama, y el papel que juega la resonancia nuclear magnética (RNM) en el diagnóstico precoz del cáncer de mama.

Cabe destacar la aparición de nuevas tecnologías útiles en la monitorización de la respuesta al tratamiento neoadyuvante como el *Near Infra-Red* (NIR) (8).

Así mismo se presentaron dos trabajos (9,10) acerca de la utilidad de la RNM en la detección de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo y de carcinoma ductal *in situ* de alto grado. En ambos casos, la RNM muestra una mayor sensibilidad en el diagnóstico. Además, otro trabajo (11) corrobora el papel de la RNM como parte complementaria importante en la estrategia del tratamiento neoadyuvante.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En el SABCS07 no hubo grandes novedades en cuanto a tratamiento neoadyuvante. Destacar dos ensayos fase III: en la primera (12) se abordaba la adición de capecitabina a esquemas con antraciclinas y taxanos. En las ramas en las que al docetaxel se añadía capecitabina se objetivó un aumento de las respuestas completas patológicas sólo en los tumores T4, no observándose diferencias en los T1-3. Además, estas ramas presentaban una mayor toxicidad no hematológica que obligó a reducir la dosis de docetaxel.

En otro ensayo clínico fase III (13) se comparaba un esquema secuencial de dosis densas de antraciclinas y taxanos vs. el tratamiento combinado, demostrándose una mayor superioridad de las dosis densas en cuanto a respuestas patológicas completas, SLE y SG.

En cuanto a los tumores HER-2 positivos, en varios trabajos se ha confirmado que al añadir trastuzumab al tratamiento neoadyuvante se consigue una mayor tasa de respuestas completas patológicas. Destacar entre estos trabajos el de Pernas y cols. (14), en el que se utilizaba el mismo esquema de neoadyuvancia con trastuzumab que en el trabajo del Buzdar del MD Anderson, con paclitaxel semanal seguido de FEC, obteniéndose respuesta patológica completa en el 73% de las pacientes.

Con respecto al tratamiento neoadyuvante hormonal, se presentaron los primeros resultados del NEWEST (15), (fase II randomizado en neoadyuvancia que compara fulvestrant a dosis estándar vs. dosis altas). En este estudio no hubo diferencias en cuanto a las respuestas clínicas valoradas por ecografía entre ambos tratamientos.

AVANCES EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

A medida que mejoran las opciones y estrategias de tratamiento neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de mama, el tratamiento de las pacientes metastásicas se complica. Las antraciclinas representan un grupo de fármacos esencial en el tratamiento de cáncer de mama. Hoy por hoy, cuando se diagnostica a una paciente de metástasis por carcinoma de mama, probablemente ya haya recibido antraciclinas, por lo que regímenes no basados en

antraciclinas son cada vez más importantes.

En el SABCS de 2007 se presentaron dos grandes ensayos randomizados fase III de tratamiento en pacientes metastásicas:

—El ensayo MAMMA-3 (16) con 340 pacientes (en el que el 80% de las pacientes no habían recibido antraciclinas) comparaba dos esquemas: capecitabina y paclitaxel vs. epirrubicina y paclitaxel. Se objetivó que no había diferencias en la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

—El otro ensayo fase III (17) comparaba dos regímenes sin antraciclinas: gemcitabina y docetaxel vs. capecitabina y docetaxel. Ambos regímenes resultaron ser iguales en cuanto a la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Hubo mayor tasa de toxicidad no hematológica en la rama de capecitabina y una mayor frecuencia de abandono del tratamiento por toxicidad en esta rama.

En cuanto a la idoneidad del esquema de administración de docetaxel, en un ensayo con 162 pacientes (18) se concluyó que el docetaxel semanal tiene una mayor toxicidad no hematológica y de abandono por mala tolerancia que el docetaxel trisemanal, con una misma mediana de tiempo a la progresión.

Se presentaron dos ensayos de quimioterapia en combinación con ixabepilona (análogo de la epotilona). En una fase III (19), que comparaba la capecitabina frente capecitabina en combinación con ixabepilona, se objetivó una mayor supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas en el brazo de la combinación, así como una toxicidad significativamente mayor. El grupo cooperativo ECOG (20) presentó un ensayo con ixabepilona en combinación con carboplatino y trastuzumab en pacientes metastásicas HER-2 positivas que no habían recibido quimioterapia previamente. Los resultados de este ensayo son similares a los obtenidos con otros regímenes con trastuzumab en primera línea. Otros cinco ensayos fase II (21-25) que exploran la eficacia de la ixabepilona en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) refractario se han obtenido resultados alentadores en cuanto a la tasa de respuestas obtenidas. La toxicidad más frecuente de este fármaco es la neuropatía periférica. Todos estos ensayos confirman que la ixabepilona es agente quimioterápico útil en el tratamiento del CMM. Así pues, contamos con un nuevo fármaco en el arsenal terapéutico a utilizar en enfermedad avanzada. En otros ensayos clínicos se está evaluando su papel en enfermedad neoplásica inicial.

NUEVAS OPCIONES PARA LAS PACIENTES HER-2 POSITIVAS

En el SABC 07 se han presentado dos ensayos importantes con trastuzumab en pacientes con CMM HER-2 positivo. El primero a mencionar es el CHAT (26) un ensayo fase II que evalúa la eficacia de trastuzumab con do-

cetaxel y capecitabina como tratamiento de primera línea en estas pacientes. Este ensayo compara dos ramas: una con docetaxel y trastuzumab y otra con docetaxel, trastuzumab y capecitabina. En este ensayo se concluye que la adición de capecitabina a la combinación de docetaxel y trastuzumab mejora la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y el tiempo a la progresión. En cuanto a los resultados acerca de la supervivencia global, los datos no son todavía lo suficientemente maduros.

El segundo ensayo es el TBP (27). En este ensayo se demuestra que tras progresión de enfermedad a trastuzumab, el mantener este anticuerpo monoclonal asociado a otra línea de quimioterapia diferente, es superior en cuanto a tiempo a la progresión y respuesta, que utilizar la misma quimioterapia sin trastuzumab.

La FDA ha aprobado el tratamiento con lapatinib en combinación con capecitabina en aquellas pacientes con carcinoma de mama metastásico HER-2 positivo que han progresado durante tratamiento con trastuzumab. Tres ensayos clínicos muestran que este nuevo fármaco tiene una mayor actividad en la enfermedad metastásica en el sistema nervioso central (SNC). Se presentaron datos actualizados del ensayo EGF 105084 (28) de lapatinib y capecitabina en pacientes con metástasis en SNC. En este abstract se dan datos de respuestas parciales a nivel del SNC con esta combinación farmacológica.

Se presentó un ensayo fase II (29) en el que se evaluaba la actividad de trastuzumab en combinación con pertuzumab tras progresión al primero. Los datos preliminares son alentadores en cuanto a la eficacia de esta nueva molécula.

DIANAS MOLECULARES

No podemos terminar sin mencionar uno de los aspectos más importantes que ha caracterizado el SABCS 2007. Como se menciona al principio, en el SABCS siempre se presentan estudios tanto preclínicos como clínicos que nos enseñan más aspectos sobre la biología molecular de los tumores de mama. En esta edición del congreso no se han presentado datos definitivos de ningún gran ensayo clínico que incluya fármacos biológicos. Tampoco se ha revelado ningún hallazgo extraordinario en lo que respecta la biología molecular del cáncer de mama. No obstante, los estudios presentados al respecto sí que muestran lo que está por venir, y que en cierto aspecto ya se ha instaurado (por ejemplo, actualmente nadie concibe el tratamiento de las neoplasias mamarias HER-2 positivas sin un fármaco específico frente a esta diana molecular).

Inhibición de EGFR

Se han presentado tres ensayos clínicos que exploran el papel de la inhibición de este receptor en el cáncer de

mama metastásico. En dos ensayos (30,31) que evalúan el papel de cetuximab con platino en pacientes con CMM los resultados preliminares son alentadores a favor de el uso de este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia (especialmente en tumores triple-negativos, aquellos que no expresan RH ni sobreexpresan HER-2), aunque están pendientes los resultados finales.

Tratamientos antiangiogénicos

En el estudio presentado por Banerjee y cols. (32) en líneas celulares se demuestra cómo el nuevo fármaco vatalanib, además de tener un efecto antiangiogénico, presenta además actividad anti-aromatasa.

Ya en el estudio ECOG 2100 (33) (fase III randomizado que evalúa la actividad del bevacizumab con paclitaxel en pacientes HER-2 negativas) se objetivó una mejora en la supervivencia libre de enfermedad con la adición de bevacizumab. Estos hallazgos también se han corroborado en un análisis de subgrupo de pacientes con receptores hormonales negativos. En el SABCS07 se presentaron datos acerca de polimorfismos del gen VEGF (34) que podrían estar relacionados con la supervivencia y la incidencia de hipertensión arterial (HTA) en pacientes tratados con paclitaxel y bevacizumab. Se han presentado otros trabajos de bevacizumab en combinación con otros esquemas terapéuticos pero los resultados presentados son muy preliminares.

TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO TRIPLE NEGATIVO

En varios pósters se presentaron datos de análisis retrospectivos de este grupo de pacientes y demuestran que el perfil triple negativo (RE, RPg y Her-2 negativo; CK5/6 positivo) presenta peor pronóstico y una mayor tendencia a metastatizar a nivel visceral. Sin embargo, también se trata de un grupo de pacientes que responden mejor a la quimioterapia. En revisiones retrospectivas de otros ensayos clínicos se ha objetivado una mayor tasa de respuestas y disminución del riesgo de recaída al asociar taxanos al esquema con antraciclinas tanto en la adyuvancia como en la neoadyuvancia en el subgrupo de pacientes RE negativo. En varios pósters presentados en SABCS 07 (35-38) se ha comprobado la existencia de una mayor tasa de respuestas completas patológicas tras tratamiento neoadyuvante en pacientes con carcinoma de mama triple negativo. La persistencia de enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante en este subgrupo se ha relacionado con peor pronóstico a largo plazo (38).

BIBLIOGRAFÍA

- Albain K, Barlow W, Shak S, Hortobagyi G, Livingston R, Yeh I, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer (S8814, INT0100). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 10).
- Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, Blum J, Vukelaj S, Meintyre K, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: Docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 12).
- Hansen NM, Grube BL, Ye C, Turner R, Brennan M, Brenner J, et al. The impact of micrometastases in the sentinel nodes of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 52).
- Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Howell A, Braum M. ATAC: 100 month median follow-up (FU) shows continued superior efficacy and no excess fracture risk for anastrozole (A) compared with tamoxifen (T) after treatment completion. On behalf of ATAC. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 41).
- Peto R, Davies C, on Behalf of the ATLAS Collaboration. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): International randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11 500 women preliminary results. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 48).
- Brufsky A, Bosserman L, Caradonna R, Haley B, Jones M, Moore H, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: The Z-FAST study 36-month follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 27).
- Ellis G, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. A phase 3 study of the effect of denosumab therapy on bone mineral density in women receiving aromatase inhibitors for non metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 47).
- Tannenbaum S, Hegde P, Kane M, Xu C, Kurtzman S, Baccaro N, et al. Noninvasive monitoring of neoadjuvant chemotherapy using optical tomography with ultrasound localization: Initial experience. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 45).
- Rijnsburger AJ, Obdeijn I-M, Kriege M, Boetes C, Oosterwijk JC, Tollenaar RAEM, et al. Mid-term efficacy of a breast cancer screening program for women with a familial or genetic susceptibility: Update of the Dutch MRI screening study (MRISC). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 42).
- Kuhl CK, Schrading S, Wardelmann E, Braun M, Kuhn W, Schild HH, et al. MRI for diagnosing pure ductal carcinoma in-situ. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 44).
- Schell AM, Kaufman PA, Lewis PJ. The role of breast MRI in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 1010).
- von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching P, Hanover J, Tesch H, et al. Evaluating the efficacy of capecitabine given concomitantly or in sequence to epirubicin/cyclophosphamide docetaxel as neoadjuvant treatment for primary breast cancer. First efficacy analysis of the GBG/AGO intergroup-study GeparQuattro. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 79).
- Untch M, Konecny G, Moebus, Bauerfeind I, Thomssen Ch, Harbeck N, et al. Significant improvement in disease free and overall survival with neoadjuvant, dose intensified two weekly treatment with anthracycline and taxane in primary breast cancer, including inflammatory disease. Fifty five months median follow up results of a multicenter prospective randomised phase III AGO-trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 5052).
- Pernas S, Urruticochea A, Falo C, Pardo B, Villanueva R, Ortega R, et al. High pathologic complete response rate effectively predicted by proliferation index in HER2-positive localized breast cancer treated with weekly paclitaxel followed by FEC with concurrent trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 5061).
- Kuter I, Hegg R, Singer CF, Badwe R, Lowe E; NENEST Investigators. Fulvestrant 500 mg vs. 250 mg: first results from NEWEST, a randomized, phase II neoadjuvant trial in postmenopausal women with locally advanced, estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 23).
- Luck H-J, du Bois A, Schrader I, et al. Final results of the AGO breast cancer group MAMMA-3 trial: first-line capecitabine + paclitaxel vs epirubicin + paclitaxel for high-risk metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S67 (abst. 1076).
- Chan S, Romieu G, Huober J, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, Lluch A, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients; survival results. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S68 (abst. 1078).
- Willemsse P, Munck L, Creemers GJ, Graaf H, Smit W, Erjavec Z, et al. A phase III study on the efficacy and safety of docetaxel, every three weeks or as a weekly regimen in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S70 (abst. 1083).
- Rugo HS, Thomas ES, Lee RK, Fein LE, Peck R, Verrill M, et al. Combination therapy with the novel epothilone B analog, ixabepilone, plus capecitabine has efficacy in ER/PR/HER2-negative breast cancer resistant to anthracyclines and taxanes. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S270 (abst. 6069).
- Moulder S, Wang M, Gradishar W, Perez EA, Sparano J, Pins M, et al. A phase II trial of trastuzumab, weekly ixabepilone (BMS-247550) and carboplatin (TIC) in patients with HER2/neu-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S270 (abst. 6070).
- Roche H, Yelle L, Cognetti F, Mauriac L, Bunnell C, Sparano J, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3415-20.
- Thomas E, Taberero J, Fornier M, Conté P, Fumoleau P, Lluch A, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3399-406.
- Denduluri N, Low JA, Lee JJ, Berman AW, Walshe JM, Vatas U, et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3421-7.
- Low JA, Wedam SB, Lee JJ, Berman AW, Brufsky A, Yang SX, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2726-34.
- Pérez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bosserman L, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3407-14.
- Wardley A, Antón-Torres A, Pivot X, Morales-Vazquez F, Zetina L, Diaz Gaui M, et al. Evaluation of trastuzumab, docetaxel and capecitabine as first-line therapy for HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst 309).
- von Minckwitz G, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, Cufer T, de Jongh F, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst 4056).
- Lin NU, Paul D, Dieras V, Liu M, Greil R, Roche H, et al. Lapatinib and capecitabine for the treatment of brain metastases in patients with HER2+ breast cancer - an updated analysis from EGF105084. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S272 (abst. 6076).
- Fumoleau P, Wardley A, Miles D, Verma S, Gelmon K, Cameron D, et al. Safety of pertuzumab plus trastuzumab in a phase II trial of patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer which had progressed during trastuzumab therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S19 (abst. 73).
- Carey LA, Mayer E, Marcom PK, Ruzo H, Liu M, Ma C, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab in metastatic triple negative (basal-like) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S32 (abst. 307).

31. O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja SJ, McIntyre K, Krekow L, Holmes FA, et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S32 (abst. 308).
32. Banerjee SN, Thornhill A, Evans DB, Littlewood-Evans AJ, Dowsett M, Martin LA. The VEGF-R inhibitor PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) also inhibits aromatase: preclinical studies of PTK/ZK in combination with endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 25).
33. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Pérez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76.
34. Schneider B, Wang M, Radovich M, Sledge G, Badre S, Thor A, et al. Association of genetic polymorphisms of VEGF and VEGFR-2 with outcome in E2100. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1) (abst. 1107).
35. Le Tourneau C, Dettwiler S, Laurence V, Alran S, Beuzeboc P, Pierga JX, et al. 47% pathologic complete response rate to anthracyclines-based associated with high cyclophosphamide doses neoadjuvant chemotherapy in basal-like and triple negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S169 (abst. 4010).
36. Marty M, Guinebretiere JM, Mathieu MC, Sigal-Zafrani B, de Roquancourt A, Spielmann H, et al. Sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients: Results of the planned interim analysis and analysis of predictive parameters. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S225 (abst. 5058).
37. Allada N, Osborne CR, Xie X-J, Ashfaq R, Bian A, Tripathy D. Pathological and clinical outcomes in response to neoadjuvant chemotherapy: A comparison of basal-like, hormone receptor-positive and HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S232 (abst. 5076).
38. Sikov WM, Fenton MA, Strenger R, Dizon DS, Legare RD, Graves TA. Preliminary recurrence and survival analysis of patients (pts) receiving neoadjuvant q4week carboplatin and weekly paclitaxel + weekly trastuzumab in resectable and locally advanced breast cancer: Update of BRUOG BR-95. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Supl. 1): S227 (abst. 5063).