

Intensidad de dosis recibida en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama

C. Quiñones Ribas, J. L. Pontón Sivillá¹, M. Margelí Vila¹, B. Cirauqui Cirauqui¹, P. Modamio Charles², E. L. Mariño Hernández², X. Bonafont Pujol

Servicio de Farmacia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. ¹Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. ²Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universitat de Barcelona

Resumen

Objetivo: Conocer las intensidades de dosis relativas (IDR) en pacientes con cáncer de mama y tratamiento quimioterápico. Determinar el número de pacientes donde la IDR fue < 85% de la programada y posible causa.

Método: Estudio retrospectivo, periodo de selección de 4 meses. Se registraron: edad, superficie corporal, protocolo administrado, intención de tratamiento, frecuencia de administración de ciclos, número de tratamientos citostáticos recibidos anteriormente y administración de filgrastim. Se calculó la IDR media por paciente y protocolo.

Resultados: Se analizaron 110 pacientes, edad media 55,4 años (intervalo: 31-84), superficie corporal media 1,7 m² (1,3-2,4). La IDR media global fue 91,0% (DE 10,7). Del 93,8% (10,6), 95,8% (6,3) y 81,9% (18,5) en neoadyuvancia, adyuvancia y tratamiento paliativo, respectivamente. El 20% de pacientes no alcanzó una IDR ≥ 85% de la programada, IDR media 69,5% (3,29). Un retraso en la administración de quimioterapia igual o superior a 7 días ocurrió en un 45,4% de los casos, IDR media 80,7% (16,0). En los episodios donde se disminuyó la dosis por toxicidad la IDR media fue 75,6% (13,6). Se obtuvieron relaciones inversas significativas de la edad (p = 0,02) y línea de tratamiento (p = 0,03) con la IDR. En un 36,8% la reducción de dosis fue por neutropenia, recibiendo filgrastim el 52,9%.

Conclusiones: La mayoría de pacientes recibió una IDR adecuada. La edad, tratamientos anteriores e intención de tratamiento fueron las variables que más afectaron a la dosis recibida. El

retraso en la administración del ciclo fue la actuación más frecuente para minimizar la toxicidad y que menos afectó al tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de mama. Intensidad de dosis. Reducción de dosis quimioterápica. Retraso de la dosis quimioterápica. Supervivencia global. Supervivencia libre de enfermedad. Neutropenia.

Summary

Objective: To know relative dose intensity (RDI) in patients with breast cancer treated with chemotherapy. To determine the number of patients where RDI was < 85% of that programmed and the possible cause.

Method: Retrospective study, four-month selection period. The following were recorded: age, body surface, protocol applied, intention of treatment, frequency of administration of cycles, number of cytostatic treatments previously received and filgrastim administration. The average RDI per patient and protocol was calculated.

Results: 110 patients were analysed, the average age of them being 55.4 years (interval: 31-84), average body surface 1.7 m² (1.3-2.4). Overall average RDI was 91.0% (SD 10.7). 93.8% (10.6), 95.8% (6.3) and 81.9% (18.5) in neoadjuvant, adjuvant and palliative treatments, respectively. 20% of the patients did not reach a RDI ≥ 85% of that programmed, average RDI 69.5% (3.29). A delay in the administration of chemotherapy equal or greater than seven days occurred in 45.4% of the cases, average RDI 80.7% (16.0). In the episodes where the dose was reduced because of toxicity, the RDI was 75.6% (13.6). Significant inverse ratios were obtained with age (p = 0.02) and line of treatment (p = 0.03) with the RDI. In 36.8%, dose reduction was caused by neutropenia; 52.9% received filgrastim.

Conclusions: Most patients received the appropriate RDI. Age, previous treatments and intention of treatment were the variables with the greatest impact on the dose received. The delay in administering the cycle was the most frequent act minimising the toxicity and which least affected the treatment.

Key words: Breast cancer. Dose intensity. Chemotherapy dose reduction. Chemotherapy dose delay. Overall survival. Disease-free survival. Neutropenia.

Quiñones Ribas C, Pontón Sivillá JL, Margelí Vila M, Cirauqui Cirauqui B, Modamio Charles P, Mariño Hernández EL, Bonafont Pujol X. Intensidad de dosis recibida en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama. Farm Hosp 2007; 31: 270-275.

Recibido: 25-05-2007

Aceptado: 09-10-2007

Correspondencia: Carles Quiñones Ribas. C/ Canyet, s/n. 08916 Badalona, Barcelona. e-mail: cquinones001@cofb.net

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se considera a nivel mundial la neoplasia más frecuente en mujeres, seguida del cáncer colorrectal y de estómago. La neoplasia invasiva de mama representa alrededor del 35% del total de cánceres padecidos por mujeres en nuestro entorno, con una tasa bruta de 105,6 casos nuevos por cada 100.000 mujeres en el 2001¹. A nivel mundial la frecuencia del cáncer de mama invasivo en mujeres es inferior, en concreto del 19,1%, a causa de una mayor incidencia del cáncer de útero y pulmón en este colectivo¹.

Según los datos de la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña, una de cada 19 mujeres puede padecer cáncer de mama antes de los 74 años, con una edad media de 62 años². Los principales factores de riesgo asociados son la menarquia precoz, nuliparidad, menopausia tardía, historia familiar y edad de la paciente. Entre un 5 y 10% de los cánceres de mama hereditarios están asociados a mutaciones en el gen BRCA1 o BRCA2³. La supervivencia relativa a los cinco años ha experimentado un incremento significativo, aumentando del 66,7% en el periodo 1985-1989 hasta el 75,9% en el periodo 1990-1994^{1,2}. Sin embargo, todavía es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. La tasa bruta de mortalidad también había experimentado un incremento progresivo hasta el periodo 1991-1992, que se situó en el 34,1%, pero posteriormente ha disminuido con una pendiente promedio anual del 2,2%². La mortalidad por este tipo de cáncer ha aumentado en mujeres postmenopáusicas, aunque las cifras demuestran una disminución global de la mortalidad, atribuible a diferentes causas, entre las que destacan una mejora en el diagnóstico precoz gracias a la implantación de la campaña de *screening* poblacional, junto con la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas.

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) están relacionadas con multitud de variables, algunas relativas al tratamiento quimioterápico, como el número e inicio de esquemas recibidos con anterioridad, y otras relativas a la situación clínica del paciente. El riesgo de desarrollar metástasis a distancia se incrementa con la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, el tamaño tumoral y la pérdida de diferenciación histológica⁴⁻⁷. También son factores pronósticos los altos niveles de proteína uPA y PAI1, la baja expresión de receptores de estrógenos y progestágenos, y la amplificación del gen ERBB2⁸⁻¹⁰. Por último, en el subgrupo de pacientes sin infiltración ganglionar se han descrito perfiles de expresión génica que predicen el riesgo de metástasis, aunque precisan una valoración prospectiva¹¹.

En diferentes estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos se ha observado un aumento lineal de la citotoxicidad en función de la dosis administrada, a la vez que disminuye la probabilidad de aparición de tumores resistentes¹². Así, un parámetro considerado de utilidad en la predicción de la efectividad en un tratamiento citostático

es la intensidad de dosis (ID)¹²⁻¹⁴, tanto en cáncer de mama como en otro tipo de tumores¹⁵⁻¹⁹. La ID se define como la cantidad de citostático administrado por superficie corporal (SC) y por unidad de tiempo (mg/m²/semana)^{15,19}. Algunos estudios indican que obtener una intensidad de dosis relativa (IDR) igual o superior al 85% de la programada es un factor predictivo positivo para la SG y SLE, tanto en quimioterapia adyuvante como en el tratamiento de cáncer de mama metastásico^{15,20,21}.

Por el contrario, la disminución en la IDR por debajo del 85% de la programada, independientemente de la causa, puede considerarse como un factor predictivo negativo clínicamente relevante en la evolución de la enfermedad²²⁻²⁴. En este sentido, se estima que más del 60% de las pacientes que reciben quimioterapia como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama experimentan reducciones en la ID programada. Concretamente, entre un 21 y un 30% de las pacientes reciben menos del 85% en algunos de los protocolos más frecuentes^{13,23}.

Por otro lado, la neutropenia es uno de los principales efectos adversos responsables de la disminución en la ID, apareciendo en un 29% de las pacientes bajo tratamiento quimioterápico adyuvante. El 11% de las pacientes que padecen neutropenia reciben menos del 85% de la ID programada. El 50% de las pacientes que presentan neutropenia lo manifiestan durante los dos primeros ciclos de quimioterapia^{3,24-26}.

Los objetivos de este estudio son calcular las IDR recibidas en el grupo de pacientes seleccionado, clasificando los resultados según la intención de tratamiento y el protocolo o esquema de quimioterapia utilizado. En segundo lugar, determinar los grupos en los que la IDR obtenida fue inferior al 85% e identificar y analizar las posibles causas y factores asociados.

MÉTODO

Estudio retrospectivo realizado mediante la explotación de la base de datos de seguimiento farmacoterapéutico y preparación de medicamentos citostáticos de los pacientes onco-hematológicos. Se incluyeron en el análisis todas las pacientes con tumor primario de mama que recibieron tratamiento quimioterápico completo con esta indicación (Tabla I) entre los meses de noviembre de 2004 y febrero de 2005. Se recogieron y analizaron todos los ciclos correspondientes al tratamiento activo en el periodo de estudio. Se registró la edad, SC, protocolo quimioterápico administrado, intención de tratamiento (neoadyuvante, adyuvante o paliativo), número de esquemas de tratamiento citostático diferentes recibidos con anterioridad, frecuencia de administración del ciclo quimioterápico (semanal, cada 14, 21 ó 28 días, o días 1, 2 y 3 cada 21 días), reducciones de dosis, retrasos en la administración de la quimioterapia y motivo de la posible administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF).

Tabla I. Descripción de los diferentes protocolos administrados

Tipo de tratamiento	Protocolo	Citostáticos	(Dosis (mg/m ²))	Frecuencia
Neoadyuvante	AC	Ciclofosfamida	600	c/21 días
		Doxorubicina	60	c/21 días
Adyuvante	Docetaxel	Docetaxel	100	c/21 días
		FAC	Fluorouracilo	500
	FEC	Doxorubicina	50	c/21 días
		Ciclofosfamida	500	c/21 días
		Fluorouracilo	500	c/21 días
		Epirubicina	100	c/21 días
		Ciclofosfamida	500	c/21 días
	FEC 75	Fluorouracilo	600	c/21 días
		Ciclofosfamida	600	c/21 días
		Epirubicina	75	c/21 días
	EC	Epirubicina	90	c/21 días
		Ciclofosfamida	600	c/21 días
	CMF28	Fluorouracilo	600	Día 1 y 8 c/28 d
		Metotrexato	40	Día 1 y 8 c/28 d
		Ciclofosfamida	600	Día 1 y 8 c/28 d
	ET	Epirubicina	90	c/21 días
		Docetaxel	75	c/21 días
Paclitaxel	Paclitaxel	100	c/sem x 6 + 2 descanso	
	Docetaxel	100	c/21 días	
CMF21	Ciclofosfamida	600	c/21 días	
	Metotrexato	40	c/21 días	
	Fluorouracilo	600	c/21 días	
	Doxorubicina	75	c/21 días	
	Paclitaxel	100	c/sem x 6 + 2 descanso	
Paliativo	Carboplatino/etopósido	Carboplatino	(AUC = 5)	Día 1 c/21 días
		Etopósido	100	Día 1,2,3 c/21 d
	PacliTrastuzumab	Paclitaxel	100	c/sem x 6 + 2 descanso
		Trastuzumab	2 mg/kg (4 mg/kg 1ª dosis)	c/sem
	Trastuzumab	Trastuzumab	6 mg/kg	c/21 días
		Docetaxel	100	c/21 días
	GemVino	Gemcitabina	1.000	c/14 días
		Vinorelbina	25	c/14 días
	Doxolipo	Doxorubicina liposomal	50	c/28 días

Se calcularon las intensidades de dosis de cada citostático administrado (ID_{adm}) en base al método de Hryniuk y cols.¹⁹, dosis total administrada (mg/m²) entre el número de semanas de tratamiento, considerándose desde la primera administración hasta la semana de la última administración. Se dividieron por sus intensidades de dosis teóricas según el protocolo administrado (ID_p), obteniéndose así la intensidad de dosis relativa (IDR). En el caso de la administración de más de un citostático por protocolo se calculó la IDR promedio, a partir de la IDR de cada citostático por separado^{17,24}.

$$IDR = \frac{\sum_{i=1}^n (ID_{adm}/ID_p)}{n}$$

Se registraron los motivos que causaron IDR inferiores al 85%, según disminución de la dosis inicial, retraso en la administración de la quimioterapia superior o igual a siete días, u otros. También se registró el ciclo en el que se pro-

ducía la incidencia y si la paciente presentaba neutropenia.

El tratamiento estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 10.0. Para la descripción de las variables clínicas y demográficas se utilizó la media y la desviación estándar, para las cualitativas el porcentaje de casos. La comparación entre grupos de variables continuas con una distribución normal se realizó mediante la prueba de la t-Student en el caso de dos categorías, y ANOVA para más de dos categorías por variable. En los casos en que no se dieron las condiciones de aplicación se utilizaron las correspondientes pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney o H de Kruskal-Wallis). Cuando se obtuvieron datos significativos se aplicaron contrastes *post-hoc* mediante la prueba de Scheffé. La relación entre variables cualitativas se analizó mediante tablas de contingencia, verificando la probabilidad mediante la prueba del χ^2 y coeficiente de contingencia. Entre las variables cuantitativas se aplicó el coeficiente de correlación lineal de Pearson y regresión lineal en el caso de una buena correlación. Consideramos las distintas pruebas estadísticamente significativas cuando obteníamos valores de probabilidad iguales o inferiores a 0,05.

RESULTADOS

En el periodo de selección se identificaron 116 pacientes, de las que seis fueron rechazadas por falta de datos, por lo que la muestra final de pacientes analizada resultó ser de 110. En la tabla II se describe la población de estudio. Los protocolos de quimioterapia más frecuentemente prescritos para el tratamiento del cáncer de mama fueron el FAC, docetaxel y FEC. En la tabla III se describen las distribuciones de los diferentes protocolos administrados junto sus IDR medias y la edad media de las pacientes que los recibieron.

Tabla II. Descripción de la población de estudio

Variable	Media (intervalo) o porcentaje
Edad (años)	55,4 (31-84)
Superficie corporal (m ²)	1,7 (1,3-2,4)
Pacientes que recibían quimioterapia por primera vez	59,1%
Pacientes con intención de tratamiento neoadyuvante	16,4%
Pacientes con intención de tratamiento adyuvante	56,4%
Pacientes con intención de tratamiento paliativo	27,2%

Tabla III. Distribución de los protocolos con sus IDR y edades medias

Protocolo	Nº	%	IDR (Media ± DE ¹)	Edad (Media ± DE ¹)
FAC	26	23,6	96,8 ± 7,2	51,7 ± 11,6
Docetaxel c/21 d	15	13,6	95,4 ± 14,0	50,3 ± 10,9
FEC	12	10,9	93,2 ± 5,8	54,0 ± 14,2
AC	9	8,2	84,5 ± 33,5	60,3 ± 10,2
CMF D(1,8) c/28 d	8	7,3	94,4 ± 4,5	61,0 ± 10,8
ET	7	6,4	94,8 ± 6,9	54,0 ± 11,3
Paclitaxel	6	5,4	72,9 ± 20,0	62,2 ± 10,9
EC	5	4,5	95,8 ± 5,2	56,2 ± 11,6
Doxorubicina liposomal c/28 d	5	4,5	85,8 ± 15,0	68,6 ± 13,9
Carboplatino/etopósido	4	3,6	69,6 ± 17,6	49,0 ± 9,8
Doxorubicina c/21 d	3	2,7	85,8 ± 9,6	54,0 ± 4,4
Trastuzumab c/21 d	3	2,7	82,4 ± 28,0	63,3 ± 11,7
No adecuación ²	2	1,8	/	42,5 ± 14,8
Gemcitabina/vinorelbina	2	1,8	83,9 ± 11,9	75,0 ± 7,0
CMF c/21 d	1	0,9	96,6 ± 0,0	54,0 ± 0,0
Paclitaxel/trastuzumab	1	0,9	82,8 ± 0,0	33,0 ± 0,0
FEC 75	1	0,9	94,0 ± 0,0	70,0 ± 0,0

¹Desviación estándar; ²Las dosis iniciales difieren de los protocolos establecidos.

La IDR media administrada en el total de las 110 pacientes estudiadas fue del 91% (DE 10,7). Se observó una disminución progresiva y estadísticamente significativa de la IDR media global al aumentar el número de diferentes combinaciones quimioterapéuticas recibidas con anterioridad ($p = 0,03$). En los tratamientos con intención paliativa, a partir de la tercera línea la IDR media global disminuyó hasta un 70,6% (DE 19,5).

La IDR media según la intención de tratamiento resultó ser del 93,8% (DE 10,6) en los neoadyuvantes, del 95,8% (DE 6,3) en los adyuvantes y del 81,9% (DE 18,5) en los paliativos. La diferencia media de las IDR entre los tratamientos con intención paliativa y adyuvante fue del 13,9%, caracterizándose la IDR con intención adyuvante por ser siempre superior al 93% en todas las pacientes.

El protocolo quimioterápico con intención paliativa carboplatino/etopósido se caracterizó por poseer el valor mínimo de todas las IDR medias calculadas [69,6% (DE 17,6)]. El protocolo con intención adyuvante FAC tuvo el valor máximo de IDR media [96,8% (DE 7,1)]. Estas diferencias entre IDR medias de los dos protocolos descritos anteriormente fueron estadísticamente significativas ($p = 0,02$).

En número de pacientes que recibió una IDR inferior al 85% de la programada fue de 22 (20%) de las 110 pacientes incluidas. Estas tuvieron una IDR media del 69,5% (DE 3,3). Según la intención de tratamiento las IDR medias en este grupo de pacientes fueron del 80,7% (DE 1,8) en adyuvante, 72,8% (DE 3,1) en neoadyuvante, y 64,9% (DE 6,2) en paliativo. La edad media del grupo que sufrió una reducción importante en la IDR de sus tratamientos ($\geq 15\%$) fue de 60,3 (DE 13,1) años, significativamente superior a la del resto de pacientes [54,4 años (DE 12,2)] ($p = 0,02$). Las causas de disminución en la IDR fueron: reducción en la dosis inicialmente prescrita (8 de 22 pacientes) y un retraso en la administración del tratamiento igual o superior a los 7 días (10 de 22 pacientes). En la primera opción se obtuvo una IDR media de 75,6% (DE 13,6), mientras que retrasar la administración produjo una IDR media superior, de 80,7% (DE 16,0). Las cuatro pacientes restantes ya habían iniciado el tratamiento a dosis más inferiores que las descritas en los protocolos pertinentes.

La neutropenia produjo una disminución de la IDR en el 36,8% de las pacientes. En las pacientes que la padecieron su IDR media fue del 75,1% (DE 14,1). Se administró G-CSF, en concreto filgrastim, a 34 pacientes (30,9%), 16 de las cuales (47,1%) lo recibieron como profilaxis primaria. La IDR media obtenida en las pacientes que recibieron filgrastim como tratamiento fue del 87,8% (DE 15,5), mientras que en los que se les administró como profilaxis fue del 96,9% (DE 5,2).

DISCUSIÓN

El cálculo de la IDR, como variable principal del estudio y factor predictivo de la efectividad del tratamiento quimioterápico, se realizó considerando que la aportación de los diferentes citostáticos sobre la SG y SLE era la misma. De esta forma, y como en los estudios referenciados al respecto, no se utilizó el concepto de sumación de intensidad de dosis (SID)¹⁶, el cual implicaría calcular un valor individualizado por clase de citostático.

La mayoría de las pacientes (80%) recibieron una IDR adecuada, dentro de los márgenes que aparecen en la

mayoría de los trabajos donde se evalúa el impacto de la reducción de dosis sobre la evolución del cáncer de mama^{13,22-24}. Aunque existe un mayor número de estudios en pacientes con intención de tratamiento adyuvante, la intensidad de dosis también es una variable importante y a tener en cuenta al evaluar la efectividad de los tratamientos del cáncer de mama con intención paliativa^{18,27,28}.

En los resultados globales presentados en este estudio se incluyeron tanto a las pacientes con intención de tratamiento adyuvante, neoadyuvante como paliativo. De esta forma si consideramos sólo a las pacientes con intención de tratamiento adyuvante y neoadyuvante la IDR media aumenta hasta el 90% y el porcentaje de pacientes con una reducción importante de la IDR disminuye a solamente un 10%. El valor de la IDR media es similar al obtenido en la clase de estudios anteriormente mencionados, sin embargo el número de pacientes que no reciben una intensidad de dosis adecuada es inferior al considerar únicamente los tratamientos con intención adyuvante y neoadyuvante^{3,21,23}. Estas diferencias se podrían atribuir, entre otros, al tipo de cálculo aplicado para obtener las IDR, al elevado porcentaje de pacientes que reciben G-CSF y al tamaño de muestra, muy inferior si se compara con otro tipo de estudios de carácter multicéntrico.

Las IDR fueron menores al aumentar el número de tratamientos citostáticos diferentes recibidos con anterioridad. Esta relación inversa se observó en las pacientes bajo tratamiento paliativo y especialmente a partir del tercer esquema quimioterápico.

El aumento progresivo de la edad de las pacientes afecta la IDR recibida, así como el número de combinaciones citostáticas diferentes recibidas con anterioridad. Al no existir en los resultados obtenidos de nuestro estudio, una relación significativa entre la edad y el número de combinaciones quimioterápicas recibidas con anterioridad,

se pueden proponer estas dos variables como factores pronósticos negativos para la IDR recibida.

El retraso en la administración del ciclo quimioterápico igual o superior a siete días, fue el procedimiento más frecuentemente utilizado para minimizar la toxicidad. Esta opción resultó ser la que menos afectó la variable principal del estudio, al contrario de la reducción de dosis del citostático, procedimiento que mayor repercusión tuvo sobre la IDR final^{23,24,29}.

Las IDR alcanzadas en el presente estudio por los tratamientos con intención adyuvante fueron muy satisfactorias. Las IDR en el tratamiento de la enfermedad metastásica fueron sensiblemente inferiores, disminución que se relacionó con las variables edad y número de combinaciones citostáticas diferentes recibidas con anterioridad. El concepto de intensidad de dosis, aplicado a los tratamientos quimioterápicos que reciben en la práctica diaria nuestros pacientes, es un indicador específico que nos permitirá cuantificar la calidad del proceso sanitario y valorar la necesidad de posibles medidas concomitantes y de planificación en los esquemas farmacoterapéuticos. La finalidad será afectar en la menor medida de lo posible la intensidad de dosis recibida, teniendo en cuenta así los diferentes factores que pueden influir en ella, como la reducción de dosis de la quimioterapia por toxicidad, factor que más contribuye en la disminución de la IDR.

La IDR nos permite comparar adecuadamente los resultados obtenidos en nuestra práctica clínica habitual con los diferentes trabajos de investigación publicados^{23,30}. La supervisión de la dosis que realmente reciben los pacientes junto con las medidas concomitantes para favorecer su administración es una tarea multidisciplinar y que tendrá como objetivo principal la mejora de la efectividad del tratamiento quimioterápico del cáncer^{31,32}.

Bibliografía

- Institut Català d'Oncologia. Registro hospitalario de tumores ICO/CSUB: periodo 1991-2003. [Citado el 30-08-2006]. Disponible en: <http://rht.iconcologia.catsalut.net/descriptiv.php>
- OncoGuia de mama. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya Novembre 2003 (OG04/2003).
- Goldber JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 1205-14.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
- Koscienly S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriessse H, Contesso G. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-15.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002; 41: 151.
- Hryniuk W, Ragaz J, Peters W. Dose density by any other name. *J Clin Oncol* 2004; 22: 750-1.
- Look M, van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomsen C. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2003; 90: 538-48.
- Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 334-49.
- Ross JS, Fletcher J, Linette G, Stec J, Clark E, Ayers M. The HER-2/neu Gene and Protein in Breast Cancer 2003: Biomarker and Target of Therapy. *Oncologist* 2003; 8: 307-25.
- Van de Vijver M, He Y, Van't Veer L, Dai H, Hart A, Voskuil D. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 19: 347: 1999-2009.
- Budman D, Berry D, Cirrincione C, Henderson I, Wood C, Weiss E, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Ntl Cancer Inst* 1998; 90: 1205-11.
- Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: S11-S14.

14. Wood W, Budman D, Korzum A, Cooper R, Younger J, Hasrt R, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *New Engl J Med* 1994; 330: 1253-9.
15. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1281-8.
16. Hryniuk W, Frei E, Wright FA. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: Summation dose-intensity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3137-47.
17. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1162-70.
18. Berg J. Dose intensity in patients with metastatic breast cancer – time for novel thoughts? *Ann Oncol* 1997; 8: 109-10.
19. Hryniuk W, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1935-37.
20. Hamilton A, Hortobgyi G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years? *J Clin Oncol* 2005; 23: 1760-75.
21. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer. *New Engl J Med* 1995; 332: 901-6.
22. Berry A, Budman R. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Ntl Cancer Inst* 1999; 91: 1425.
23. Shayne M, Crawford J, Dale D, Culacova E, Lyman G. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res and Treat* 2006; 100: 255-62.
24. Lyman G, Dale D, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: A nationwide study of community practices. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4524-31.
25. Leonard C, Miles D, Thomas R, Nussey F. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2062-8.
26. Smith T, Khatcheressian J, Lyman G, Ozer H, Armitage J, Balducci L, et al. ASCO special article. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based, clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 19: 3187-205.
27. Abu-Khalaf MM, Windsor S, Ebisu K, Salikooti S, Ananthanarayanan G, Chung GG, et al. Five-year update of an expanded phase II study of dose-dense and -intense doxorubicin, paclitaxel and cyclophosphamide (ATC) in high-risk breast cancer. *Oncology* 2005; 69: 372-83.
28. Saintigny P, Assouad S, Gligorov J, Selle F, Roché H, Breau JL, et al. Dose density and dose intensity in the treatment of breast cancer. *Bull Cancer* 2004; 91: S244-53.
29. Piccart MJ, Biganzoli L, Di Leo A. The impact of chemotherapy dose density and dose intensity on breast cancer outcome: What have we learned? *Eur J Cancer* 2000; 36: S4-S10.
30. Seidman A. Current status of dose-dense chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56 S1: 78-83.
31. Pérez J, Cholvi M, Almela M, Borrás C, Almenar D, Jiménez N. Análisis de la intensidad de dosis y la adhesión de los esquemas de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. *Atención Farmacéutica* 2000; 2: 211-8.
32. Ziegler J, Citron M. Dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nurs* 2006; 29: 266-72.