

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE LA
SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE PROGRESIÓN
DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
METASTÁSICO EN TRATAMIENTO DE
QUIMIOTERAPIA INTENSIVA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Mauro Javier Oruezabal Moreno

Bajo la dirección del Doctor:

Eduardo Díaz Rubio

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2106-0

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DE LA
SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE PROGRESION DE
PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO EN
TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA**

MAURO JAVIER ORUEZÁBAL MORENO

MADRID, MAYO 2002

EDUARDO DIAZ RUBIO , DOCTOR EN MEDICINA , PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO SAN CARLOS DE MADRID.

CERTIFICA:

Que D. Mauro Javier Oruezábal Moreno , Licenciado en Medicina y Cirugía, ha obtenido y estudiado personalmente, bajo mi dirección, el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada “ FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE PROGRESION DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO EN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA “, Tesis que ha finalizado con todo aprovechamiento.

Revisada la misma la encuentro conforme para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Lo que certifico a petición del interesado, en Madrid a cuatro de Marzo de dos mil dos.

Fdo. Prof. Eduardo Diaz Rubio

MIGUEL MARTIN JIMENEZ , DOCTOR EN MEDICINA , PROFESOR ASOCIADO DE MEDICINA INTERNA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y JEFE DE SECCION DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO SAN CARLOS DE MADRID.

CERTIFICA:

Que D. Mauro Javier Oruezábal Moreno , Licenciado en Medicina y Cirugía, ha obtenido y estudiado personalmente, bajo mi dirección, el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada “ FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE PROGRESION DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO EN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA “, Tesis que ha finalizado con todo aprovechamiento.

Revisada la misma la encuentro conforme para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Lo que certifico a petición del interesado, en Madrid a cuatro de Marzo de dos mil dos.

Fdo. Dr. Miguel Martín Jimenez

AGRADECIMIENTOS

Con las próximas líneas quiero expresar mi gratitud a todas aquellas personas que con su colaboración han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, quiero empezar agradeciendo a los directores de la misma, al Dr. Eduardo Díaz Rubio, Profesor y Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, por haber aceptado dirigir esta tesis, ya que con sus enormes cualidades humanas y docentes ha permitido que este trabajo haya podido ser realizado. Al Dr. Miguel Martín Jimenez , jefe de sección de Oncología Médica de dicho hospital, mi más sincero agradecimiento porque fue quien me propuso la realización de esta tesis y gracias a su inestimable ayuda he podido ver realizado uno de mis mayores deseos.

No podría olvidar a todos mis compañeros del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, cuyo apoyo ha sido importante para llevar a cabo este trabajo.

Finalmente y no por ello en último lugar, quiero dar mi agradecimiento a mi esposa, M^o Rosario Burón Fernandez , Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital La Mancha Centro de Alcazar de San Juan, y a toda mi familia, ya que en todo momento he tenido su constante ayuda tanto moral como física y ha sido el pilar fundamental para poder concluir esta tesis doctoral.

**A toda mi familia, porque es lo mejor
que me ha podido suceder en la vida**

INDICE

I. INTRODUCCION	1
I.1 Incidencia del cáncer de mama	1
I.2 Supervivencia del cáncer de mama.....	2
I.3 Mortalidad del cáncer de mama.....	5
I.4 Factores pronósticos de recaída.....	7
I.4.1 Tamaño tumoral.....	7
I.4.2 Afectación ganglionar	8
I.4.3 Grado histológico.....	11
I.4.4 Actividad mitótica.....	12
I.4.4.1 Marcaje con timidina tritiada	12
I.4.4.2 Anticuerpo Ki-67 (MIB-1)	12
I.4.4.3 Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA)	13
I.4.4.4 Citometría de flujo.....	13
I.4.5 Receptores hormonales.....	15
I.4.6 Oncogenes	18
I.4.6.1 Oncogén <i>c-erbB2</i>	19
I.4.6.2 Oncogén <i>p53</i>	20
I.4.7 Otros factores pronósticos	22
I.5 Cáncer de mama metastásico	22

I.6	Bases racionales de la quimioterapia intensiva en cáncer de mama...	27
I.7	Concepto de quimioterapia intensiva.....	28
I.8	Experiencia inicial de quimioterapia intensiva en pacientes con cáncer de mama metastásico	29
I.8.1	Cáncer de mama refractario	29
I.8.2	Cáncer de mama metastásico no refractario	30
I.8.2.1	Quimioterapia intensiva de inicio	30
I.8.2.2	Quimioterapia intensiva posterior al tratamiento de quimioterapia convencional	31
I.9	Estudios prospectivos aleatorizados con quimioterapia intensiva en pacientes con cáncer de mama metastásico no refractario	32
I.10	El problema de la selección de pacientes	36
I.11	Factores pronósticos del cáncer de mama metastásico	38
I.11.1	Valor de la respuesta completa y parcial	39
I.11.2	Localización de las metástasis	41
I.11.2.1	Recaída cutánea	42
I.11.2.2	Recaída ganglionar	43
I.11.2.3	Recaída pulmonar	44
I.11.2.4	Recaída hepática	45
I.11.2.5	Recaída ósea	46
I.11.3	Número de metástasis	47
I.11.4	Tratamiento adyuvante previo	49
I.11.4.1	Quimioterapia adyuvante	49
I.11.4.2	Hormonoterapia adyuvante	50
I.11.5	Receptores hormonales	51

I.11.6 Intervalo libre de enfermedad	52
I.11.7 Edad	54
I.11.8 Performance status	55
I.11.9 Tipo de esquema de quimioterapia	56
I.11.9.1 Quimioterapia convencional	56
I.11.9.2 Quimioterapia intensiva	58
I.11.10 Momento de iniciar el tratamiento de quimioterapia Intensiva	59
I.11.11 Terapia de consolidación	61
I.12 Diferentes factores pronósticos en los estudios de quimioterapia convencional e intensiva	63
II. OBJETIVOS	65
III.PACIENTES Y METODOS	67
III.1 Número de pacientes y tipos de tratamiento	67
III.1.1 Procedimiento de obtención, conservación y reinfusión de células progenitoras de sangre periférica	69
III.1.2 Quimioterapia intensiva	71
III.1.3 Tratamiento de soporte	71
III.2 Análisis estadístico	72
IV.RESULTADOS	77
IV.1 Descripción de los resultados	78
IV.1.1 Supervivencia global	78
IV.1.2 Supervivencia libre de progresión	78
IV.1.3 Influencia del estado menstrual	78

IV.1.4	Influencia del tamaño tumoral	79
IV.1.5	Influencia de la afectación tumoral de las adenopatías axilares	79
IV.1.6	Influencia del fenotipo receptoral	80
IV.1.7	Momento de aparición de las metástasis	81
IV.1.8	Influencia de la administración de antraciclinas	81
IV.1.9	Influencia de la edad de las pacientes	82
IV.1.10	Influencia de la administración de radioterapia adyuvante	83
IV.1.11	Influencia de la administración de hormonoterapia adyuvante	82
IV.1.12	Influencia de la localización metastásica	83
IV.1.12.1	Localización hepática	83
IV.1.12.2	Localización pulmonar	83
IV.1.12.3	Localización ósea	84
IV.1.12.4	Localización supraclavicular	84
IV.1.12.5	Localización cutánea	85
IV.1.13	Influencia del número de órganos metastásicos	85
IV.1.14	Influencia del esquema de quimioterapia de inducción	86
IV.1.14.1	Tratamiento con CMF	86
IV.1.14.2	Tratamiento con FAC	86
IV.1.14.3	Tratamiento con FlexiFAC	87
IV.1.14.4	Tratamiento con taxanos	87
IV.1.15	Influencia del esquema de quimioterapia intensiva	87
IV.1.16	Influencia de la respuesta tras quimioterapia de inducción	88
IV.1.16.1	Respuesta completa	88

IV.1.16.2 Respuesta parcial	88
IV.1.16.3 No evidencia de enfermedad	89
IV.1.17 Influencia del retraso en la administración del tratamiento de quimioterapia intensiva	89
IV.1.18 Influencia de la respuesta tras la quimioterapia intensiva	90
IV.1.18.1 Respuesta completa	90
IV.1.18.2 Respuesta parcial.....	90
IV.1.19 Influencia de la adición de radioterapia de consolidación	91
IV.2 Análisis multivariante del estudio (modelo de Cox)	92
IV.2.1 Supervivencia Global	92
IV.2.2 Supervivencia Libre de Progresión	97
IV.2.3 No Evidencia de Enfermedad	100
IV.2.4 Respuesta Completa	103
V. TABLAS Y FIGURAS	105
V.1 Análisis exploratorio de datos	105
V.1.1 Tablas	105
V.1.2 Representación gráfica	109
V.1.2.1 Variables cualitativas	109
V.1.2.2 Variables cuantitativas	115
V.2 Análisis de supervivencia (Kaplan-meier)	117
V.2.1 Tablas	117
V.2.1.1 Supervivencia global	117
V.2.1.2 Supervivencia Libre de Progresión	119
V.2.2 Representación Gráfica	121

V.2.2.1	Análisis univariante	122
V.2.2.1.1	Supervivencia Global	122
V.2.2.1.1.1	Variables sin capacidad pronóstica	122
V.2.2.1.1.2	Variables con capacidad pronóstica	131
V.2.2.1.2	Supervivencia libre de progresión	135
V.2.2.1.2.1	Variables sin capacidad pronóstica	135
V.2.2.1.2.2	Variables con capacidad pronóstica	144
V.2.2.2	Análisis Multivariante	148
V.2.2.2.1	Supervivencia Global	148
V.2.2.2.1.1	Variables sin capacidad pronóstica	148
V.2.2.2.1.2	Variables con capacidad pronóstica	150
V.2.2.2.2	Supervivencia libre de progresión	152
V.2.2.2.2.1	Variables sin capacidad pronóstica	152
V.2.2.2.2.2	Variables con capacidad pronóstica	155
V.3	Características de las pacientes con supervivencia más prolongada	156

VI. DISCUSION Y COMENTARIOS	171	
VI.1	Discusión y comentarios	171
VI.2	Características clínico-terapéuticas de las pacientes	171
VI.3	Análisis de los factores pronósticos de las pacientes de la serie	174
VI.3.1	Supervivencia libre de progresión	174
VI.3.2	Supervivencia global	184
VI.4	Análisis multivariante	194

VI.4.1 Supervivencia global	194
VI.4.2 Supervivencia libre de progresión	196
VI.4.3 Respuesta completa	198
VI.4.4 No Evidencia de Enfermedad	199
VII. CONCLUSIONES	201
VIII. BIBLIOGRAFIA	203

I. INTRODUCCION

INTRODUCCION

I-1 INCIDENCIA DEL CANCER DE MAMA

El cáncer de mama invasivo es el tumor más frecuente en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer en este sexo.

La Organización Mundial de la Salud lo considera un importante problema de salud pública en los países desarrollados, donde se calcula que una de cada 9-12 mujeres padecerá la enfermedad a lo largo de su vida.(1)

Según datos del Registro de Cáncer de Tarragona de todo el conjunto de cánceres en las mujeres , exceptuando el cáncer de la piel no melanoma, representa el 28,0%, duplicando prácticamente la incidencia de los cánceres de colon y recto. (2)

La tasa ajustada de España ocupa una situación media dentro del conjunto de registros mundiales (3). Las tasas de incidencia más altas corresponden a la población blanca de EEUU., que oscilan entre 104,2 y 75,4, y en Hawai con 100,2. Los registros poblacionales de Canadá, Israel y varios países europeos están en la lista de áreas de tasas de incidencia más elevadas y las más bajas quedan en Africa y Asia y entre las mujeres no judías de Israel, con unas tasas entre 3,4 y 17,0.(4)

En España las tasas de incidencia más altas corresponden a Cataluña y Navarra, con 48,1 y 45,9 casos/100000 personas-año respectivamente, mientras que los registros poblacionales de Zaragoza, Murcia y Granada presentan unas tasas de incidencia más bajas.

Se ha observado un aumento acelerado de la incidencia de este cancer a partir del año 1982, fundamentalmente en las mujeres postmenopáusicas, y sobre todo, de cánceres en estadios poco avanzados coincidiendo con un fuerte incremento del uso cribado mamográfico, sin que haya estado acompañado del correspondiente cambio en la mortalidad. En general se puede afirmar que la mamografía puede explicar una parte del aumento de incidencia, como indica el hecho que el aumento se concentre en cánceres de pequeño volumen y estadios iniciales, pero hay una parte que corresponde a un incremento real a causa de los cambios en los factores de riesgo.

I-2 SUPERVIVENCIA DEL CANCER DE MAMA

Las tasas de supervivencia son los indicadores más directos de la gravedad del cáncer y del impacto del tratamiento. La supervivencia no sólo depende del tipo de cáncer y de las características del enfermo, sino que refleja múltiples factores implicados relacionados con el sistema sanitario, como son la presencia de actividades de prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad, así como los tratamientos del cáncer.

La supervivencia media europea a 5 años se sitúa en un 67%, con valores que oscilan entre un 44%, en Polonia, y un 76% en Suiza.

La supervivencia relativa global por cáncer de mama en el Registro del Cáncer de Gerona es del 67% a los 5 años y del 49% a los 10 años (5). En Tarragona el cáncer de mama tiene una supervivencia de un 71%, un poco superior a la de Gerona y a la del registro de Zaragoza, donde la supervivencia

observada para el período 1980/1985 es de un 56% a los 5 años y un 31% a los 10 años (6).

La supervivencia observada del cáncer de mama está influida por la extensión tumoral y por la edad en el momento del diagnóstico. No se modifica de manera importante con la edad, pero sí se observa una relación clara con el estadio tumoral. De los casos con estadio local sobreviven el 71% a los 10 años, los de estadio regional sólo un 41%, y los diseminados no llegan a sobrevivir los 10 años. También se observa un pequeño efecto de período de diagnóstico, de manera que las pacientes diagnosticadas en el periodo 1985/1989 experimentaron una mejor supervivencia con respecto a las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el periodo 1980/1985. Esta mejora en la supervivencia observada en los últimos años en los registros de cáncer con series más largas se debe al impacto del diagnóstico precoz junto a las mejoras en el tratamiento (7).

Los programas de cribado con mamografías han demostrado un aumento de la supervivencia, aunque este efecto podría ser debido a un avance en la fecha del diagnóstico más que a un retraso en la fecha de fallecimiento (8)

El impacto del tratamiento sobre la supervivencia es un tema difícil de valorar. La mayoría de los datos publicados sobre este tema se basan en series hospitalarias, y estos resultados son difíciles de extrapolar a la población general. Por otra parte, para valorar correctamente el efecto del tratamiento es necesario hacer comparaciones en estudios experimentales. Basados en registros poblacionales se han realizado análisis retrospectivos del impacto del tratamiento de quimioterapia adyuvante sobre la supervivencia de mujeres con

cáncer de mama, sugiriendo que la quimioterapia prolongó la supervivencia global y libre de enfermedad de la cohorte que la recibe al disminuir las recaídas locales y sistémicas y muertes por el tumor(9).

Olivotoo y cols. (10) intentaron evaluar los efectos del tratamiento adyuvante sobre la supervivencia después del diagnóstico de cáncer de mama, observando las tasas de supervivencia en tres periodos separados de tiempo : desde 1976 cuando no se daba ningún tipo de tratamiento adyuvante ; desde 1980 cuando la quimioterapia adyuvante era administrada sólo a pacientes con afectación ganglionar premenopáusicas, y 1984 cuando la quimioterapia se administraba también a pacientes de alto riesgo, ganglios negativos o premenopáusicas, y tamoxifeno a las pacientes postmenopáusicas de alto riesgo. Los análisis revelaron que la mejoría en supervivencia ocurría para los dos subgrupos de pacientes en diferentes tiempos. Para las pacientes premenopáusicas las mejorías empezaron con las cohortes de 1980 y para las postmenopáusicas las mejorías sólo se vieron en las cohortes de 1984. Los autores sugirieron que estos cambios estaban causados por los efectos de la introducción del tratamiento adyuvante en la práctica clínica.

Los primeros dos estudios randomizados modernos utilizando la quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios positivos fueron activados en 1971 y 1973 por el Instituto del Cáncer de Milán (11) y el NSABP (12) respectivamente.

En el ensayo de Milán , se empleo como tratamiento adyuvante un esquema de poliquimioterapia con ciclofosfamida, metotrexate y 5-Fluorouracilo (CMF), comparando, en un estudio prospectivo randomizado, un grupo de pacientes que fueron sometidas a 12 ciclos de CMF, (207 mujeres) frente a otro grupo de pacientes control, sin tratamiento adyuvante tras la cirugía (179 casos). El

grupo tratado tuvo mayor supervivencia libre de enfermedad (S.L.E) y supervivencia global (S.G) que el grupo control, diferencia que fue especialmente significativa en las pacientes premenopáusicas y con 1-3 ganglios axilares afectados.

El protocolo B-05 del NSABP comparó la evolución de 179 pacientes que, tras mastectomía, fueron tratadas con melfalán (0,15 mg/kg/día, cinco días cada seis semanas, durante 2 años), frente a la de otras 169 pacientes que recibieron un placebo, tras la cirugía. Los resultados de este ensayo muestran igualmente un claro beneficio de SLE y SG en el grupo sometido a quimioterapia adyuvante, frente al grupo control, beneficio que se da sobre todo, al igual que en el estudio de Milán, en pacientes premenopáusicas y con 1-3 ganglios axilares afectados.

La publicación de estos resultados fomentó la aparición de un gran número de ensayos clínicos cooperativos multiinstitucionales nacionales e internacionales. Desgraciadamente muchos de los ensayos fueron relativamente pequeños y muchos de los resultados , favorables o desfavorables , pudieron deberse al azar.

En 1992, el Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG), publicó los resultados de un metanálisis agrupando datos de 75000 mujeres de 133 distintos ensayos randomizados, sobre diversos tratamientos sistémicos adyuvantes en cáncer de mama (13).

El meta-análisis pudo establecer que la quimioterapia y la hormonoterapia adyuvante (tamoxifeno en postmenopáusicas o ablación ovárica en premenopáusicas) producían reducciones significativas en la SLE y SG tanto a los 5 como a los 10 años de seguimiento. Este análisis fue posible gracias al

enorme poder estadístico del meta-análisis que pudo detectar pequeños beneficios en la supervivencia, en torno al 10%, pero importantes desde el punto de vista poblacional en la que el beneficio colectivo puede corresponder a muchos miles de pacientes con cáncer de mama.

I.3 MORTALIDAD DEL CANCER DE MAMA :

Las tasas de mortalidad son una medida directa del impacto y la tendencia del cancer en la comunidad (14)

A pesar de que la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama ha mejorado, las cifras de mortalidad no han disminuido, sino que han aumentado paralelamente a su incidencia desde los últimos cincuenta años. El cáncer de mama es desde 1978 la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas, con una tasa de mortalidad de 28,2 por 100000 en 1992 (5624 fallecimientos) ; es decir, el 18,4% del total de muertes (15). El 84% de ellas se produjeron en mujeres de 50 o más años y se ha observado una tendencia al aumento de la mortalidad en las últimas décadas. Así España y Grecia, que tenían la menor tasa de mortalidad ajustada de la Unión Europea, presentan los mayores incrementos de mortalidad, pasando de 7,21 en 1951 a 19,38 por 100000 en 1985. Desde 1985, los aumentos en la mortalidad no son significativos y podemos pensar que se mantienen estables.

La muerte se debe a la diseminación metastásica de la enfermedad. Un 10% de los cánceres de mama son diagnosticados en estadios avanzados , un 25-30% de los tumores sin afectación ganglionar axilar al diagnóstico y el 50-60%

de los que presentaban afectación ganglionar al inicio, desarrollarán diseminación metastásica a lo largo de su evolución.

La elevada incidencia de recaídas tras el tratamiento correcto del tumor primario se debe a la presencia de micrometástasis en órganos distantes, que no pueden detectarse en el momento del diagnóstico por los métodos de imagen actuales (16).

El cáncer de mama metastásico es, esencialmente una enfermedad incurable, aunque un mínimo porcentaje de enfermas (4 - 5%) puede obtener con el tratamiento de quimioterapia, remisiones completas mantenidas en el tiempo, compatibles con curación de la enfermedad. (17)

I.4. FACTORES PRONOSTICOS DE RECAIDA:

El intervalo que transcurre hasta la aparición de metástasis , ha sido relacionado con datos pronósticos del tumor primario, como el tamaño tumoral, el número de ganglios afectados y el índice mitótico del tumor (18) .

I.4.1 Tamaño tumoral :

El tamaño tumoral en el momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos más importantes relacionado con la probabilidad de diseminación metastásica. Tubiana y cols. analizaron una serie de 2648 pacientes con cáncer de mama entre 1954 y 1972, tras un seguimiento de 10 a 25 años,

observando que la relación entre el volumen tumoral al diagnóstico y la proporción acumulada de metástasis al diagnóstico es sigmoidea, de manera que para tumores de muy pequeño tamaño , la proporción de metástasis ocultas es escasa (19).

La afectación axilar está en función del tamaño tumoral, siendo a veces difícil separar las dos variables, las cuales tienen un valor pronóstico independiente ; de tal modo, que el riesgo de recidiva tumoral se multiplica cuando coexisten ambos factores. Carter y col. mostraron que la tasa de mortalidad a 5 años fue de 7% en pacientes sin afectación ganglionar y tumores primarios menor a 3 cms. y 15% en pacientes sin afectación ganglionar y tumores primarios mayores a 3 cms ; cuando el número de ganglios linfáticos afectados era de 1-3, la tasa de mortalidad aumentaba a 16,6% y 21,0%, respectivamente ; y cuando el número de ganglios afectados era mayor de 3 cms., la tasa de mortalidad se incrementaba a 36,6%, cuando el tumor primario era menor de 3 cm., y 43,1% cuando el tumor primario era mayor de 3 cm.

I.4.2 Afectación ganglionar :

La afectación axilar ganglionar es el factor pronóstico más importante en cuanto al riesgo de recidiva tras la cirugía radical.

El tamaño del tumor y el número de ganglios axilares afectos aumentan de forma paralela, así un 20% de los tumores menores de 0,5 cm, y un 70% de los tumores mayores de 5 cm tendrán infiltración ganglionar, sin embargo ambos factores contribuyen al pronóstico de modo independiente .

El número de ganglios invadidos es también muy importante. La afectación de 1-3 ganglios axilares disminuye la supervivencia a 5 años de un 78% (sin afectación ganglionar) a un 62%, mientras que con una afectación superior a 4 ganglios las cifras descienden a 32% (20,21). Hallazgos recientes del NSABP han confirmado la validez de agrupar a las pacientes con cáncer de mama primario en grupos según tengan ganglios linfáticos negativos, de uno a tres ganglios axilares positivos y cuatro o más ganglios positivos.

Otro factor que contribuye a la afectación axilar es la localización mamaria del tumor. Así la infiltración axilar es más frecuente en los tumores de localización externa que aquellos que se ubican en cuadrantes mediales con drenajes preferentemente a los ganglios de la cadena mamaria interna. En el National Survey of the American College of Surgeons , el 43% de los pacientes con tumores laterales tenían afectación axilar, frente al 35% en los tumores mediales (22), aunque no tuvieron diferente de supervivencia (23).

La afectación ganglionar axilar es generalmente ordenada, desde el nivel I (inferior y lateral al borde inferior del pectoral menor), al nivel II (debajo del músculo pectoral menor) y al nivel III (superior y medial al músculo pectoral menor), sólo en un 3% de los casos se describe afectación de los niveles superiores sin afectar a niveles inferiores. En general, la afectación de los ganglios del nivel superior está asociada con un mayor número de ganglios involucrados y, por tanto un peor pronóstico (24).

La segunda localización ganglionar en orden de frecuencia es la cadena de la mamaria interna. Una de las primeras series en las que se evalúa la afectación de la mamaria interna es la de Handley (25), después de analizar biopsias de 1000 pacientes en 1975 : la afectación de la mamaria interna es menos

frecuente que la afectación axilar (22% frente a 54%); la invasión de la mamaria interna es más frecuente cuando existe infiltración axilar (35% frente a 8%); la infiltración de la mamaria interna es más frecuente cuando el tumor es de localización medial o central, si bien incluso en dichas localizaciones la afectación axilar sigue siendo predominante sobre la mamaria interna.

La afectación ganglionar supraclavicular representa un estadio tardío de la afectación ganglionar axilar y comporta un pronóstico grave. En varias series la incidencia varía de 1 a 26% (26,27), según el estado de invasión axilar y el uso de la radioterapia postoperatoria. Jackson y col (28), comunicaron que la incidencia de infiltración supraclavicular era de 15,5% en las pacientes con invasión de los ganglios axilares, un 11% si habían recibido radioterapia postoperatoria axilar y supraclavicular, y un 20% si no recibieron ningún tratamiento adyuvante. Entre las pacientes sin afectación de los ganglios axilares, se detectaron un 5,5% pacientes con metástasis supraclaviculares, 3% si habían recibido radioterapia postoperatoria y un 7% entre los que no recibieron ningún tratamiento adyuvante . El pronóstico de las pacientes con adenopatías supraclaviculares es sombrío, y la supervivencia es similar en las pacientes con diagnóstico inicial de afectación de los ganglios supraclaviculares , con recidiva supraclavicular o con metástasis en otros órganos, lo que permitió considerar la afectación de la fosa supraclavicular como un indicador de enfermedad metastásica (29).

I.4.3 Grado histológico :

Los carcinomas de mama se han clasificado en tres grados histológicos de malignidad, según el tamaño de las células, el tamaño de los núcleos, el grado de hiperchromatismo y el número de mitosis. Los tumores de bajo grado de malignidad se han denominado grado 1 y los de alto grado, grado 3.

En el análisis del NSABP un 69,6% de los tumores eran de grado 3 y sólo un 2,3% estaban lo suficientemente bien diferenciados para clasificarlos como grado 1 (30).

Se han utilizado dos clasificaciones para determinar el grado histológico. La clasificación de *Scarff-Bloom-Richardson* (31) considera tres parámetros: tendencia a configurar túbulos, malignidad nuclear y actividad mitótica. La clasificación de *Elston* (32) es más rigurosa, y considera la formación de túbulos porcentualmente, define criterios más precisos para definir el grado nuclear y la puntuación de las mitosis depende del área microscópica.

El problema fundamental del grado histológico es que puede existir una enorme variabilidad interobservacional (33), lo cual explica los resultados contradictorios en diversos estudios.

En general se considera que el grado histológico es un factor pronóstico independiente capaz de discernir un grupo de pacientes con un curso poco agresivo, es el caso de los tumores de mama con grado histológico 1, de otros con un curso más agresivo, grado histológico 3 (34).

I. 4.4 Actividad mitótica

El número de mitosis que se observa con un microscopio óptico es una medida de la proporción de células de la población de un tumor que se encuentran en el reservorio proliferativo (fracción de crecimiento). Esta cuantificación tiene una importante variabilidad interobservadores y depende en ocasiones de factores ajenos a la enfermedad.

Una aproximación más eficaz a la verdadera actividad mitótica se realiza con técnicas de inmunohistoquímicas de detección de factores de proliferación celular (Marcado con bromodeoxiuridina o timidina tritiada, PCNA, MIB1/Ki67), o con los histogramas de DNA por citometría de flujo o citodensitometría estática.

I.4.4.1 Marcaje con timidina tritiada:

Se incuba una muestra del tumor con timidina marcada con H3 que se incorpora específicamente en el DNA de las células que están en fase de mitosis (fase S). Es posible entonces calcular la proporción de células marcadas en relación al total de células, mediante una autorradiografía.

I.4.4.2 Anticuerpo Ki-67 (MIB-1) :

Ki-67 es un anticuerpo monoclonal murino perteneciente a las inmunoglobulinas G1 (IgG1) que reacciona con un antígeno nuclear expresado en todas las fases del ciclo celular, excepto en G0 y al inicio de G1 (35). Su

síntesis se inicia en la fase G1 del ciclo celular y adquiere su máxima expresión al final de la fase-S.

El antígeno Ki-67 parece ser dependiente del ciclo celular y se localiza en la periferia de la estructura del cromosoma y el cortex nucleolar (36). La función exacta de este antígeno no se conoce, aunque tres proteínas nucleares (peso molecular de 35-40 kilodalton) reaccionan con el anticuerpo Ki-67 (37).

Algunos autores han publicado una correlación entre el índice de proliferación Ki-67 y el número de células medidas por marcaje con timidina tritiada o bromodeoxiuridina (38,39).

I.4.4.3 Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA):

Proteína que participa en la síntesis de DNA y se relaciona con el inmunomarcado para Ki-67.

I.4.4.4 Citometría de flujo :

Mediante la citometría de flujo es posible una rápida determinación cuantitativa de varias características de las células, entre las que se encuentra el contenido en DNA de las tumorales y, por tanto, la actividad proliferativa de la población celular.

La importancia del tiempo de duplicación como un factor pronóstico ha sido evidenciado por muchos estudios (40). Lundgren (41), publicó un amplio estudio sobre la importancia del índice de crecimiento, encontrando una clara relación entre el tiempo medio de duplicación y la supervivencia.

El estudio del índice de crecimiento mediante marcaje con timidina tritiada, inmunohistoquímica Ki-67 o citometría de flujo han dado resultados similares.

Los índices de marcaje elevados se suele observar en los tumores escasamente diferenciados, con receptores de progesterona negativos y un tamaño tumoral mayor de 3 cm. Sin embargo, no se ha observado una correlación con el número de ganglios axilares infiltrados, indicando que el índice de marcaje de timidina tritiada detecta tumores con un alto riesgo de recurrencia precoz pero las metastasis regionales pueden ocurrir tanto en tumores de crecimiento rápido como lento (42,43).

El estudio del porcentaje de células en fase-S mediante inmunohistoquímica Ki-67 ha mostrado que los tumores con altos niveles de marcaje Ki-67 (>20%) tienen una supervivencia global y libre de enfermedad menor, y se comporta como un factor pronóstico independiente, incluso del tamaño tumoral, grado de afectación ganglionar , grado histológico y de euploidía (44,45).

Mediante citometría de flujo se ha demostrado que el 68% de los tumores son aneuploides y que el grado de aneuploidía se relaciona con el de diferenciación. El porcentaje de dichos tumores aneuploides es mayor cuanto más avanzado es el estadio tumoral (46,47), probablemente por el tiempo requerido para la expresión fenotípica de la inestabilidad genética de esta célula. Diversos estudios demuestran que la supervivencia de los pacientes con

tumores de mama diploides es mayor que aquellos con tumores aneuploides (48,49)

En conclusión, existe una clara relación entre el índice de proliferación celular (fase-S), la cuantificación de DNA y la supervivencia, y se comporta como factores pronósticos independientes, incluso del grado de afectación ganglionar.

1.4.5 Receptores hormonales

La dependencia hormonal del cancer de mama es conocida desde 1896, cuando Beatson (50) publicó el caso de dos mujeres premenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama inoperable, cuyo tumor primario regresó después de la ovariectomía.

Los receptores estrogénicos en el cáncer de mama se han utilizado principalmente para predecir la respuesta de este tumor a la terapia endocrina. Entre un 50-60% de los tumores con receptor estrogénico positivo, responden a diversos tratamientos hormonales. En cambio, si la determinación es negativa, la probabilidad de respuesta es menor al 10% (51).

Se ha evidenciado que los tumores con niveles indetectable o bajos (0-3 fmoles/mgr.) tienen una proporción de respuesta del 8-17%, siendo del 40-45% entre los 3 a 100 fmoles/mgr. y del 61-83% con valores mayores a 100 fmoles/mgr. (52)

Sin embargo, la determinación de los receptores de estrógenos no siempre predice la respuesta a la terapia hormonal; al menos un 35% de las mujeres

con tumores con receptores positivos no responderán a la hormonoterapia. Una posible explicación es que en el proceso de diferenciación, algunos tumores conservan la capacidad de unión del estradiol, pero no se llevan a cabo los siguientes pasos de acción de los estrógenos, tal como la migración al núcleo del complejo estrógeno-receptor, activación de la transcripción de genes (Gen del receptor de progestágenos y de pS2), e iniciación de la mitogénesis. Estos tumores tendrán receptores para estrógenos pero serán hormonorresistentes. Es posible que la determinación del producto final de la acción de los estrógenos refleje la integridad de todos los pasos implicados, y prediga mejor la respuesta a la hormonoterapia que la presencia de los receptores de estrógenos . El receptor de progesterona parece ser el producto final, al inducir su transcripción los estrógenos. Así, en la actualidad se piensa que la determinación de los receptores de estrógenos junto a progesterona es el mejor factor de predicción de respuesta a la hormonoterapia. (53)

Numerosos ensayos han confirmado esta hipótesis, y es bien conocido que mujeres con tumores con ambos receptores tienen un 80% de probabilidad de respuesta a la terapia hormonal (54).

Los receptores de estrógenos y progesterona se ha utilizado también como factor pronóstico del cáncer de mama primario con diversos resultados. El estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) (55), realizado sobre 1157 mujeres con cáncer de mama primario sin afectación ganglionar mostró diferencias significativas en cuanto a supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de las pacientes con receptores de estrógenos positivos en relación al grupo con receptores de estrógenos negativos ; sin embargo, la magnitud de la diferencia entre ambos grupos

parece insuficiente (8% en SLE y 10% en SG a los 5 años) para discriminar claramente entre las pacientes con buen y mal pronóstico. La estratificación según el nivel de receptores de estrógenos o la utilización de los receptores de progesterona no aumenta el valor discriminatorio de los receptores de estrógenos.

La valoración de la literatura es complicada. Uno de los problemas que nos encontramos son las distintas técnicas de medición de los receptores hormonales usadas, aunque en general la correlación entre ellas es buena . Además las diferencias en la tasa de recidiva anual según la positividad o no de los receptores hormonales son mayores en los primeros años, para disminuir posteriormente. Así , las curvas de supervivencia tienden , con el paso de los años , a hacerse paralelas e incluso a converger. Cuando se analizan estudios con tiempos de seguimiento más cortos, las diferencias en supervivencia son mayores entre receptores positivos y negativos que cuando el seguimiento es más largo.

Por ello en 1996 la American Society of Clinical Oncology (56), concluyó que los receptores de estrógenos y progesterona son marcadores con un alto valor predictivo de respuesta a la terapia hormonal pero de escaso valor pronóstico.

A pesar de estos datos de la literatura, que no demuestran una clara significación pronóstica de los receptores hormonales, algunas fuentes reconocidas , como la Conferencia de Consenso de St. Gallen, continúan clasificando a las pacientes con ganglios negativos en función, entre otras variables, de los receptores hormonales.

1.4.6 Oncogenes (expresión o amplificación de oncogenes o de sus proteínas)

En tumores de mama se han identificado múltiples alteraciones cromosómicas que involucran deleciones en los cromosomas 3p, 11p, 13q y 17p y también pérdida de heterocigocidad en los cromosomas 1p, 1q, 17q y 18q entre otras (57). El modelo de carcinogénesis secuencial, con acumulación progresiva de alteraciones oncogénicas está más o menos claro en cáncer de colon (58) y mama. Se admite que la formación de un cáncer invasivo tiene que pasar por las fases de lesiones hiperplásicas, carcinoma in situ, carcinoma invasivo y metástasis. El orden activación /inactivación de las diversas alteraciones oncogénicas en cáncer de mama no está claro, y pueden localizarse en todas las rutas bioquímicas que conllevan aumento de la proliferación celular. De este modo se distinguen oncogenes que son homólogos a factores de crecimiento y hormonas (oncogén sis, homólogo del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tipo b -PDGF-F-); oncogenes homólogos a receptores de los factores de crecimiento (oncogén erb-B, receptor del factor de crecimiento epidérmico, oncogén fms, receptor estimulante de la formación de colonias de macrófagos); oncogenes citoplasmáticos implicados en la traducción de señal y en el sistema de segundos mensajeros (oncogén ras y sus activadores y diversas quinasas citoplasmáticas - MEKK , MEK , raf-1-); oncogenes nucleares implicados en la activación de otros genes con capacidad de inducir proliferación celular - c-fos, c-jun, c-myc-) ; inactivación de genes supresores (p53, gen del

retinoblastoma) ; oncogenes que intervienen en la reparación del DNA (MSH-2).

I.4.6.1 Oncogén c-erb-B2 :

En 1987 Slamon y col. describieron por primera vez el valor pronóstico de la amplificación de un gen en cáncer de mama (59). En dicho estudio evaluaron la significación pronóstica del oncogen HER-2/neu en las pacientes con cáncer de mama, dicho oncogen se encontró amplificado en un 30% de estos tumores, siendo dicha amplificación un predictor significativo de baja supervivencia. En los estudios con seguimiento clínico más recientes, se ha correlacionado la expresión de erb-B2 con la aparición de recaídas y con la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama (60,61,62). Esta correlación no se ha observado siempre, y ha ocurrido sobre todo en series grandes, con seguimiento clínico prolongado, siendo más aparente en los casos que no presentan otros factores adversos (como en tumores bien diferenciados, con receptores positivos, o con receptores de factor epidérmico de crecimiento negativo).

El oncogén erb-B2 también parece predecir la sensibilidad del tumor a agentes quimioterápicos y hormonales. Los pacientes con sobreexpresión HER2 parecen tener un similar patrón de respuesta al tratamiento : resistencia a quimioterapia estandar con taxanos y ciclofosfamida, y quimiosensibilidad a altas dosis de antraciclinas (63,64,65,66,67,68). La relación de erb-B2 con la

resistencia o sensibilidad a la quimioterapia parece estar en relación con la topoisomerasa II (69,70).

La sobreexpresión HER2 también parece predecir la resistencia a la terapia hormonal debido a que la mayoría de los tumores con sobreexpresión del oncogen c-erb-B2 son receptor estrogénico negativo, y presentan una menor tasa de apoptosis (60,61,71).

Sin embargo, en el momento actual no se conoce con exactitud el papel de erb-B2 , pero puesto que se detecta con mayor frecuencia en las pacientes con metástasis a distancia parece estar implicado en la metastatización precoz. Brandt y col. han descrito que las células con sobreexpresión HER2 tienen mayor capacidad de motilidad y deformidad, lo que les permite cambiar de forma y atravesar el endotelio (un primer paso en la cascada de metastatización)(62).

I.4.6.2 Oncogén p53:

p53 es un gen localizado en el cromosoma 17p13, cuyo producto es una fosfoproteína de vida media muy corta y se halla en cantidades muy pequeñas en las células normales (72,73). p53 se ocupa de controlar el crecimiento celular mediante la regulación del paso de las fases G1 a S del ciclo celular, y a través la muerte celular programada o apoptosis.

Las alteraciones de p53 son la anormalidad genética más frecuente en los cánceres humanos, observándose en un 40% de los casos. Estas alteraciones

son sobre todo mutaciones, aunque también deleciones e inserciones, y suelen asociarse a la pérdida de la función normal de p53.

En el cáncer de mama, se observan alteraciones de p53 en el 20-50% de los casos y conlleva un aumento de la vida media de la proteína, de modo que p53 se detecta en cantidades muy elevadas en las células malignas. La acumulación de la proteína p53 puede detectarse fácilmente por métodos semicuantitativos como la inmunohistoquímica y la inmunotransferencia, y por ensayos cuantitativos como la inmunoabsorbencia enzimática (ELISA).

La sobreexpresión de p53 es más frecuente en los tipos histológicos de carcinoma ductal infiltrante y comedocarcinoma, y es más raro en carcinomas lobulares y papilares (74) . La sobreexpresión de p53 se ha correlacionado también con indicadores de proliferación celular como el grado histológico y la fracción de fase S (75)

La asociación del pronóstico del tumor con la sobreexpresión de p53 no está clara, entre otros motivos por la falta de estudios prospectivos y por los diferentes anticuerpos usados en las técnicas de inmunohistoquímica (76). En general en la mayoría de los estudios de pacientes con ganglios negativos, p53 es un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante de peor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (77,78,79).

Además, la inactivación de la función normal del oncogén p53 puede inducir una mayor resistencia a la muerte celular y una menor sensibilidad a los fármacos quimioterápicos, hormonales y a la radioterapia, aparentemente medida por un déficit en los mecanismos de apoptosis celular (80,81,82).

I.4.7 Otros factores pronósticos :

Edad :

La edad es la característica más importante de la paciente que va a influir en el pronóstico. En la mayoría de los análisis multivariados la edad se comporta como una variable independiente de peor pronóstico, particularmente para las pacientes menores de 35 años (83,84,85)

I.5 CANCER DE MAMA METASTASICO :

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad esencialmente incurable. La mediana de supervivencia es de tan solo 2 años con una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años de un 2-5% (86,87).

La quimioterapia adyuvante a dosis convencionales combinada con la cirugía y la radioterapia ha mostrado poseer un moderado potencial curativo en el cáncer de mama precoz (estadio II), al incrementar la supervivencia libre de enfermedad del conjunto de las enfermas a los 10 años en cerca del 9% respecto al grupo control sin tratamiento adyuvante, según han demostrado los metanálisis del Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (13).

Por el contrario, el cáncer de mama metastásico es esencialmente incurable con las pautas quimioterápicas convencionales (88). En general, el porcentaje de respuestas objetivas a la monoquimioterapia oscila entre un 15-35% con

menos del 5% de remisiones completas, una duración media de las respuestas entre 3 y 6 meses y una supervivencia entre 10 y 15 meses. Con poliquimioterapia el índice de respuestas oscila entre el 50-80% de los casos (dependiendo de la exposición previa a quimioterapia adyuvante), con un número de remisiones completas de alrededor del 20%, una duración de la respuesta entre 10-15 meses y una supervivencia media entre 13 y 18 meses. La tasa de remisiones completas mantenidas a largo plazo (5-10 años del inicio del tratamiento) se sitúa entre el 0 y el 2% del total de enfermas tratadas con quimioterapia convencional.

Se han realizado numerosos estudios encaminados a mejorar el número de respuestas y la supervivencia con quimioterapia, pero no se ha podido demostrar una clara mejoría cuando se variaba el número de fármacos (2-3 vs más 3), tipo de esquema (antraciclinas vs no antraciclinas)(89), dosis de los fármacos (estándar vs altas dosis) (90), duración del tratamiento (91), esquemas alternantes, ni combinando la quimioterapia con la hormonoterapia. No obstante, en los últimos años se están produciendo importantes avances, como el desarrollo de nuevos fármacos como el paclitaxel (92), docetaxel (93), vinorelbina (94,95,96), adriamicina liposomal (97), etc, con tasas de remisiones completas por encima del 40% tanto en régimen de monoterapia como sobre todo de poliquimioterapia, y novedosas vías de tratamiento como son los anticuerpos anti c-erbB-2 (HER2-neu) (98) dirigidos a células que sobreexpresan dicho oncogén que les confiere una aparente resistencia a ciertos tipos de citostáticos, o inhibidores de la angiogénesis, como el marimastat (99) . Estos estudios aportan una visión optimista al comprobar que

aunque el cáncer de mama diseminado ha sido considerado una enfermedad incurable, es un tumor quimiosensible .

I.6 BASES RACIONALES DE LA QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN CANCER DE MAMA

Los principios básicos de la quimioterapia han cambiado poco desde que Skipper demostró que los fármacos anticancerosos mataban las células con una cinética de primer orden, es decir, una determinada dosis de fármaco eliminará una fracción constante de la población de células independientemente de su cantidad total. Anteriormente se suponía la existencia de una cinética de orden cero, es decir, una dosis de fármaco habría matado un número fijo de células (100,101). La implicación más importante de este principio ha sido que la probabilidad de erradicar un tumor es mayor cuando el tamaño de la población es pequeño, por tanto la precocidad en el inicio de la quimioterapia puede desempeñar un importante papel en los resultados finales.

En 1979, Goldie y Coldman (102,103), basados en los estudios de Luria y Delbruck (104), propusieron un modelo matemático en el que la probabilidad de resistencia a la quimioterapia se relacionaba con la existencia de mutaciones espontáneas, y aumentaba directamente con el tamaño tumoral . De este modo se reconoce la existencia en una neoplasia de diversos subclones celulares que conservan su capacidad de diferenciación con características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas diversas, y distinta sensibilidad a

los agentes quimioterápicos . Estas observaciones poseen implicaciones importantes ya que explican la mayor efectividad de la poliquimioterapia frente a la monoterapia al usar diversos fármacos que pueden superar la resistencia celular. Además dado que el número y la fracción de células quimiorresistentes están en relación con la masa tumoral, es fácil comprender que los pacientes con metástasis diseminadas posean mayor número de células multirresistentes siendo recomendable el uso de regimenes con drogas alternantes sin resistencia cruzada .

La dosificación adecuada constituye otro principio básico de la quimioterapia (105,106). El grado de regresión tumoral será directamente proporcional a la dosis del fármaco, a la frecuencia de administración del fármaco y a la tasa de crecimiento que tenga el tumor en ese momento. Dicha relación se puede representar como una curva sigmoidea, cuya pendiente y forma dependerá tanto de la sensibilidad del tumor como de la droga. Numerosos estudios con animales de experimentación muestran que pequeñas reducciones en las dosis óptimas pueden ocasionar descensos en las tasas de respuesta (107). También modificaciones en el esquema de administración de una droga puede alterar la curva dosis-respuesta, aún a igual concentración acumulada,.

La importancia de la dosis es máxima con los agentes alquilantes ya que presentan una curva logarítmica dosis-respuesta lineal independientemente del esquema de administración y del estado cinético del tumor (108). Este concepto ha constituido una de las bases racionales de la intensificación de las dosis de fármacos quimioterápicos puesto que aumentos en la dosis del fármaco conlleva un incremento desproporcionado en la muerte celular (109). Además, los fármacos alquilantes no presentan resistencias cruzadas, lo que

favorece la utilización de distintos alquilantes con el objetivo de eliminar clones resistentes a un agente concreto (110). Este efecto no ha sido demostrado con todos los fármacos, así en el caso de los taxanos o los antimetabolitos, las curvas dosis-respuesta alcanzan un "plateau", de tal forma que al aumentar la dosis por encima de ciertos límites no aumenta la eficacia del tratamiento.

Posiblemente el primer análisis clínico de la relación dosis-respuesta en pacientes con cáncer de mama en tratamiento de quimioterapia fue realizado por Bonadonna y Valagussa, definiendo el concepto de la dosis óptima del tratamiento como la dosis acumulativa que le correspondía a cada paciente sin reducción de dosis (111). En un estudio retrospectivo las pacientes que participaron en los dos primeros ensayos del grupo de Milán - comparando CMF (ciclofosfamida-metotrexate-5 fluorouracilo) frente a un grupo control sin tratamiento adyuvante tras cirugía (112) y 12 ciclos frente a 6 ciclos del esquema CMF (113)- fueron divididos en tres grupos según la relación entre la dosis acumulativa óptima y la que habían recibido. Aquellas pacientes que recibieron el 85% o más de la dosis teórica de CMF, presentaron una supervivencia a los 10 años significativamente mejor que las que recibieron menor porcentaje de dosis (114).

En 1984 , Hryniuk y Levine introdujeron el concepto de intensidad de dosis (expresado en mgr/m²/semana), enfatizando en la importancia no sólo de la dosis recibida, sino del tiempo en que se recibe, con lo que se homogeneiza las dosis de fármacos utilizados en distintos esquemas de tratamiento. En un análisis retrospectivo evaluaron la correlación entre la intensidad de dosis de distintos esquemas publicados de quimioterapia adyuvante con CMF en pacientes con cáncer de mama intervenido y la supervivencia libre de

enfermedad a los 3 años, encontrando una significativa correlación entre la intensidad de dosis y la supervivencia, tanto en pacientes pre como postmenopáusicas, e independientemente del grado de afectación axilar (115,116). Sin embargo, este análisis está basado en muchas suposiciones. Por ejemplo, que todas las drogas de un mismo regimen tienen igual peso terapéutico ; ignora el sinergismo y la resistencia cruzada que existe entre los fármacos de un esquema ; y concede más importancia al area bajo la curva que al pico de la concentración del fármaco.

Otros investigadores limitaron su estudio a ensayos con regimen tipo CMF similares y no encontraron correlación entre la intensidad de dosis y los resultados, aunque el rango de intensidades de dosis estudiados fue muy estrecho (117).

Estos estudios deben ser interpretados con cautela ya que son estudios retrospectivos pero tienen el valor de haber introducido el concepto de intensidad de dosis que permite homogeneizar distintos esquemas de quimioterapia .

I.7 CONCEPTO DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA :

El tratamiento de quimioterapia intensiva consiste en la administración de uno o varios citostáticos a dosis varias veces superior a la dosis estándar, con el fin de eliminar el mayor número de células tumorales basados en el principio de dosis-respuesta.

Los agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, carboplatino, melfalán, thiotepa) representan una clase de fármacos ideal para incorporarlos en regimenes a altas dosis, porque muestran una relación logarítmica dosis-respuesta lineal, y son sinérgicos entre ellos cuando se utilizan en combinación. Otras drogas utilizadas son el etopósido (118), mitoxantrone (119) y paclitaxel (120).

La toxicidad hematológica es común a todas estas drogas y en la mayoría de los casos obligan a la hospitalización preventiva de los enfermos para cuidado de soporte, aunque con el desarrollo de los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, trasplante de células progenitoras autólogas de médula ósea o de sangre periférica, etc las complicaciones graves son raras. La toxicidad extrahematológica es poco frecuente pero determina la máxima dosis tolerable de cada fármaco (121).

Aunque clasicamente se ha definido los regimenes de quimioterapia intensiva como aquellos que requieren la hospitalización del paciente para cuidados de soporte (122), quizás parece más acertado definir la quimioterapia a altas dosis como aquella que administra varios fármacos en dosis 3 o más veces la utilizada en administración convencional induciendo una neutropenia grado 4 de más de 7 días de duración asociada a trombocitopenia grado 4 , con independencia del regimen de seguimiento de las pacientes (hospitalización versus ambulante) y tipo de soporte hematopoyético (123).

I.8 EXPERIENCIA INICIAL DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO

I.8.1 CANCER DE MAMA METASTÁSICO REFRACTARIO :

El tratamiento de quimioterapia intensiva fue inicialmente ensayado en pacientes con cáncer de mama metastásico refractario a la quimioterapia convencional.

Se han publicado 17 estudios con altas dosis en monoterapia que incluyeron 119 pacientes, 12 estudios con agentes alquilantes (melfalán, ciclofosfamida, mitomicina C y carboplatino) y 5 estudios con agentes no alquilantes (etopósido, hidroxiurea y AMSA). Se obtuvieron remisiones parciales en el 34% y 16% de los casos respectivamente, sin embargo sólo en el grupo tratado con agentes alquilantes se obtuvieron remisiones completas (5%), aunque fueron de muy corta duración.

En relación a la quimioterapia en combinación se han publicado 34 estudios que incluyeron 267 pacientes, 28 estudios con altas dosis de poliquimioterapia sin irradiación corporal total y 6 estudios que administraban ambos tratamientos. La tasa global de respuestas objetivas fue del 69% y la de respuestas completas del 17%, independientemente del tratamiento radioterápico. Los mejores resultados se obtuvieron con esquemas que incluían dos o más agentes alquilantes (124).

En conclusión, la quimioterapia intensiva fue capaz de inducir respuestas en el 34-69% de las pacientes con cáncer de mama refractario al tratamiento convencional, siendo entre el 5-17% de las pacientes respuestas completas aunque de corta duración.

I.8.2 CANCER DE MAMA METASTASICO NO REFRACTARIO :

La elevada tasa de respuestas obtenidas con las altas dosis de quimioterapia en enfermas con cáncer de mama metastásico refractario motivó el desarrollo de estudios en pacientes con enfermedad de mama diseminada no refractaria. El momento de iniciar el tratamiento de quimioterapia intensiva varió de unos estudios a otros : bien inicialmente como tratamiento definitivo, ya que cuanto antes se inicie el tratamiento, menor será la celularidad tumoral con resistencia a fármacos por exposición previa ; o después de una quimioterapia convencional citorreductora que disminuiría la masa tumoral y aumentaría la eficacia de la quimioterapia intensiva, además de comprobar la quimiosensibilidad del tumor.

I.8.2.1 Quimioterapia *intensiva de inicio* :

Se han publicado cuatro estudios de quimioterapia intensiva de inicio en 53 pacientes diagnosticados de cáncer de mama metastásico (125-129). La tasa de respuesta global fue del 75%, obteniendo en el 47% de las enfermas la

remisión completa, y el 17% persistía la remisión completa tras un seguimiento muy variable (13+ a 82+ meses). Estos resultados sugerían que estos regímenes lograban una tasa de remisiones completas sustancialmente superior a la de los regímenes convencionales de quimioterapia.

1,8.2..2 Quimioterapia intensiva posterior al tratamiento de quimioterapia convencional :

De la experiencia acumulada con altas dosis de quimioterapia como consolidación, observamos que inicialmente se utilizó la intensificación con un agente alquilante único asociado o no a la irradiación corporal total, y posteriormente se utilizaron combinaciones de agentes alquilantes : de un total de 306 pacientes, incluidos en 19 estudios (124), el 30% obtuvo remisión completa con la quimioterapia convencional de inducción, cifra que ascendió a 58% tras la consolidación con altas dosis de quimioterapia. El 28% de las pacientes presentaban una respuesta completa mantenida tras un seguimiento variable (1+ - 45+ meses).

Es difícil interpretar estos resultados ya que estos estudios incluyen una miscelánea de tratamientos, el seguimiento es muy corto y muchas series presentan un número pequeño de pacientes.

Los cinco estudios más importantes hasta ahora publicados utilizan combinaciones de agentes alquilantes (ciclofosfamida, etopósido, cisplatino, carboplatino tiothepa y BCNU) con soporte mediante trasplante autólogo de médula ósea como terapia de consolidación (130-134). En resumen, la tasa de

remisiones completas tras la quimioterapia convencional de inducción osciló entre el 15 y el 38%, cifra que ascendió hasta 37-59% tras la consolidación con altas dosis de quimioterapia, que se administró a aquellas pacientes que presentaron una respuesta parcial o completa con la quimioterapia de inducción. Las respuestas completas mantenidas oscilaron entre el 13-22% tras un seguimiento variable (9+ - 66+ meses).

Así pues, aunque estos estudios hay que interpretarlos con cautela al poder presentar sesgos de selección y deberan ser corroborados con estudios prospectivos aleatorizados, muestran dos datos esperanzadores: se sobrepasa la tasa de respuestas completas del 50% y un 13-22% de las pacientes presentan respuestas completas mantenidas, un resultado no esperable con quimioterapia convencional.

I.9 ESTUDIOS PROSPECTIVOS ALEATORIZADOS CON QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO NO REFRACTARIO

En 1995, Bezwoda y cols. publicaron el primer estudio randomizado realizado en enfermas con cáncer de mama metastásico sin previa quimioterapia para las metástasis (135). Noventa pacientes recibieron bien dos ciclos de quimioterapia intensiva con ciclofosfamida, mitoxantrone y etopósido y soporte con TASPE o seis u ocho ciclos de quimioterapia convencional con ciclofosfamida, mitoxantrone y vincristina. La tasa de respuesta fue significativamente superior con las altas dosis de quimioterapia (95% versus

54%), así como la tasa de respuestas completas (51% versus 4%), la duración de la respuesta (80 versus 34 semanas) y la supervivencia global (21,4 versus 8,6 meses).

Sin embargo dicho estudio ha sido duramente criticado ya que el regimen de quimioterapia utilizado en ambas ramas no representa un tratamiento convencional para el cáncer de mama metastásico ; por otro lado, los resultados obtenidos en la rama de dosis convencionales de quimioterapia (54% de respuestas objetivas, 4% de respuestas completas y supervivencia media de 8,6 meses) se encuentran en el límite inferior del espectro de actividad y supervivencia de los estudios publicados con quimioterapia convencional ; además , todas las pacientes que obtuvieron respuesta objetiva recibieron tratamiento con tamoxifeno, lo que pudiera haber artefactuado el estudio, ya que en la rama de quimioterapia intensiva un mayor número de mujeres recibió tamoxifeno al ser mayor el porcentaje de respuestas objetivas.

En 1996, Peters y cols publicaron un estudio randomizado de 442 pacientes con cáncer de mama metastásico refractario a hormonoterapia, tratadas con quimioterapia convencional que incluía adriamicina-5 fluorouracilo-metotrexate (AFM) (136). Noventa y seis pacientes (22%) lograron remisión completa y fueron randomizadas para recibir bien quimioterapia intensiva CBP (ciclofosfamida-carmustina-cisplatino) inmediatamente después de lograr la remisión completa con AFM o bien observación seguido de quimioterapia intensiva tras la recaída. Las pacientes que recibieron quimioterapia intensiva precozmente tuvieron una supervivencia libre de progresión (1,85 versus 0,32 años) significativamente mayor, pero la supervivencia global (1,7 versus 3,2 años) fue superior en el grupo de pacientes sometidos a quimioterapia

intensiva en el momento de la progresión. Este estudio también ha sido criticado ya que sólo está publicado en abstract y además selecciona el grupo de pacientes que reciben el tratamiento de quimioterapia intensiva.

Existen otros estudios en marcha que pueden contestar a algunas de las preguntas relacionadas con el papel de la quimioterapia intensiva en el cáncer de mama metastásico.

Un ensayo en curso del Phidadelphia/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (222) randomizan a las pacientes con cáncer de mama metastásico que han alcanzado una respuesta parcial o completa con quimioterapia convencional (FAC/CMF) en una rama de quimioterapia intensiva con ciclofosfamida-carboplatino-tiohepa y otra rama de quimioterapia convencional de mantenimiento con CMF. Los resultados preliminares publicados en la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology de 1999, no mostraron diferencias significativas en la supervivencia global de los dos grupos, ni relación con la respuesta lograda tras la quimioterapia de inducción. Sin embargo, el tamaño de la muestra es pequeño (análisis de "intención para tratar" de 180 pacientes) , y para un nivel de significación de 0,05 , en el 48% de los casos concluiremos que no existen diferencias significativas cuando en realidad si existen (error β), aumentando el error β al realizar la estratificación según factores pronósticos ya que el tamaño de los subgrupos disminuye. Además el tiempo de seguimiento fue insuficiente (31 meses), ya que las curvas de supervivencia tienden , con el paso de los años , a diverger. Cuando se analizan estudios con tiempos de seguimiento más cortos, las diferencias en supervivencia son menores entre los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia intensiva y convencional, que cuando el seguimiento es más

largo. Otro aspecto notable, es el bajo porcentaje de conversión de la respuesta parcial a respuesta completa tras la quimioterapia intensiva (7%), inferior a la experiencia publicada en otros estudios.

También resultados similares mostró el ensayo francés PEGASE 04 (244), llevado a cabo sobre 61 pacientes afectas de cáncer de mama metastásico que fueron randomizadas a recibir un regimen de quimioterapia intensiva con ciclofosfamida, mitoxantrone y melfalán, y soporte autólogo de células progenitoras, o bien dos o cuatro ciclos adicionales de quimioterapia convencional. Tras un seguimiento medio de cinco años los resultados no mostraron una significativa ventaja en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global para las pacientes sometidas a altas dosis. Sin embargo, el tamaño muestral en cada grupo fue pequeño, con lo cual el test utilizado carece de la potencia estadística necesaria para detectar diferencias significativas.

En la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology de 2000 fue presentado por el grupo Duke (245) un estudio fase III en pacientes con cancer de mama metastásico de localización ósea, randomizadas después de cuatro ciclos de quimioterapia de inducción con AFM, a recibir un régimen de quimioterapia intensiva con ciclofosfamida, cisplatino y carmustina (STAMP-I), u observación. Después de un seguimiento de cinco años, todos los pacientes en el brazo observación progresaron, mientras que el 25% de las pacientes que recibieron quimioterapia intensiva están libres de progresión.

El grupo español GEICAM puso en marcha un estudio randomizado con enfermas afectas de cáncer de mama metastásico y afectación de un solo órgano sometidas a una quimioterapia de inducción con taxol y epirrubicina

(GEICAM 9601). Las pacientes que lograran respuesta completa o respuesta parcial irradiable fueron randomizadas a observación o a dos ciclos de quimioterapia intensiva CEP (cisplatino, etopósido y ciclofosfamida), seguido en ambas ramas , si fuera técnicamente posible, de radioterapia sobre las lesiones iniciales. Sin embargo, tras los resultados publicados en los últimos años tuvo que suspenderse por falta de reclutamiento.

En general, los estudios prospectivos randomizados en este campo son difíciles, con escaso número de pacientes y un número alto de pérdidas durante el seguimiento, pero es el único medio de demostrar la efectividad de la quimioterapia intensiva.

I.10 EL PROBLEMA DE LA SELECCIÓN DE PACIENTES

En espera de los resultados de los estudios randomizados que deberían ayudar a determinar la utilidad de la quimioterapia de altas dosis tanto en el marco del tratamiento adyuvante como en el tratamiento de las metástasis, recientes publicaciones han intentado hacer hincapié en si los resultados alentadores de los estudios en fase II de quimioterapia en altas dosis se pueden atribuir en parte a errores de selección.

Rahman ZU y cols. (138) intentaron evaluar si los criterios de selección de pacientes con cáncer de mama metastásico para programas de quimioterapia intensiva podía definir por si solo un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico cuando se aplicaban a pacientes tratadas con quimioterapia basada en antraciclinas. Se siguió el criterio de selección del MD Anderson, que

incluía : edad por debajo de los 60 años, estado general ECOG 2 o menor, respuesta parcial o completa a la quimioterapia, un nivel normal de bilirrubina y un nivel de glóbulos blancos $> 2 \times 10^9/l$ y plaquetas en número mayor a 100000, así como ausencia de disfunciones cardíacas sintomáticas. De 1500 pacientes que habían seguido 18 protocolos sucesivos a base de antraciclinas , el 41% de los pacientes cumplían los criterios de quimioterapia intensiva. La causa más común por la que no se cumplía el criterio fue el no haber alcanzado una respuesta parcial o completa a la quimioterapia convencional (35% de las pacientes). Otras 28% no fueron aceptadas por tener una edad superior a 60 años y el 15% no tenían un estado general aceptable.

El índice de respuesta completa y parcial en el grupo de candidatas a quimioterapia intensiva fue necesariamente del 100%, mientras que en el otro grupo fue del 41%. La supervivencia libre de progresión fue de 16 meses en el grupo de candidatas y de 8 meses en el grupo de no candidatas. La supervivencia global , en el grupo de las candidatas a la quimioterapia intensiva fue de 30 meses comparada con 17 meses en el otro grupo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Estos datos demuestran que en los estudios no aleatorizados pueden existir sesgos de selección que explicarían los resultados.

García-Carbonero R. y cols. (139) en otro estudio intentaron evaluar si los criterios de selección de quimioterapia intensiva para pacientes con cáncer de mama y alto riesgo de recaída (10 o más ganglios axilares afectados) podía definir por si solo un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico cuando se aplicaban a pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante, bien CMF o un regimen con antraciclinas. De 171 pacientes en el grupo de alto riesgo, 128

cumplieron los criterios de quimioterapia a dosis elevadas, y las otras 44 no. Después de un seguimiento medio de más de 53 meses, la media de supervivencia libre de enfermedad de las candidatas que cumplían los criterios fue de 35,9 meses, y de 26,4 meses en el otro grupo. Igualmente la supervivencia global de las candidatas fue de 86,2 meses y de 42,7 meses para el otro grupo.

Ambos estudios confirman que los únicos estudios que pueden contestar hipótesis son los estudios aleatorizados.

I.11 FACTORES PRONOSTICOS DEL CANCER DE MAMA METASTASICO

En la práctica diaria las pacientes con cáncer de mama metastásico reciben tratamiento de quimioterapia intensiva fuera de protocolos cooperativos randomizados, sin conocer lo que este tratamiento les puede aportar. Esto explica que aunque carecemos de datos que demuestren de forma definitiva el beneficio de la quimioterapia intensiva en el cáncer de mama metastásico, el número de pacientes que han recibido este tratamiento ha aumentado de forma exponencial de 1989 a 1995 en EEUU (140).

Por ello el estudio de los factores pronósticos ayudarán a predecir la evolución del cáncer de mama diseminado y nos permitirá definir un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de la quimioterapia intensiva.

I.11.1 VALOR DE LA RESPUESTA COMPLETA Y PARCIAL :

En algunas series de enfermos con cáncer de mama metastásico existe un porcentaje pequeño de pacientes con supervivencias prolongadas y que alcanzaron una respuesta completa con el tratamiento.

Greenberg y cols. analizaron la evolución de 1581 pacientes con cáncer de mama diseminado que recibieron tratamiento de quimioterapia tipo FAC o CMF entre 1973 y 1982 (141). 263 pacientes (16,6%) tuvieron remisión completa y 766 pacientes (48,5%), remisión parcial. Después de 5 años de seguimiento sólo viven 49 pacientes que tuvieron remisión completa y están libres de enfermedad (18,6% de los que presentan respuesta completa y 3,1% del total de la población).

Por ello, los autores concluyeron que un requisito imprescindible para una larga supervivencia es alcanzar una respuesta completa con el tratamiento, que viene definido como la desaparición completa clínica y analítica de la enfermedad durante un mínimo de 8 semanas (142).

La quimioterapia intensiva puede aumentar el porcentaje de remisiones completas, tanto consolidando el grado de remisión alcanzado con la quimioterapia convencional, como por el mayor porcentaje de remisiones completas que produce en relación a la quimioterapia a dosis estándar. El significado pronóstico de esta transformación es desconocido. Ayash y cols. (143) analizaron la supervivencia a los cuatro años de 62 mujeres con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento de quimioterapia convencional de inducción previo al de consolidación a altas dosis. Tras el tratamiento de quimioterapia de inducción se logró una respuesta completa en

12 pacientes (19%), y otros 6 (13%) después del tratamiento a altas dosis. A los cinco años, 13 pacientes se encuentran libres de enfermedad, 5 pacientes que alcanzaron la remisión completa con el tratamiento de inducción y 8 pacientes en remisión completa tras la quimioterapia intensiva.

Dunphy y cols. (144) actualizaron en 1992 los datos de su estudio después de 5 años de seguimiento. De 23 pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con quimioterapia convencional inicial seguida de quimioterapia intensiva, 14 pacientes tuvieron una remisión completa: 4 alcanzaron la remisión completa tras el tratamiento de inducción, 9 pacientes en remisión parcial y 1 paciente con estabilización después del tratamiento de quimioterapia de inducción lograron la desaparición completa del tumor tras el tratamiento de consolidación. De los 14 pacientes, 6 están vivos y libres de enfermedad: 2 en remisión completa tras el tratamiento de inducción y 4 en remisión completa tras el tratamiento de consolidación.

La mayoría de los estudios sobre factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama metastásico, han puesto de manifiesto que la supervivencia libre de progresión es mayor en las enfermas que tienen una remisión completa con la quimioterapia convencional de inducción previa a la quimioterapia intensiva. En el estudio de Rizzieri y cols. (145) la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los tres años fue de 13% para las pacientes que tuvieron una respuesta parcial y de 32% para las enfermas con remisión completa con la quimioterapia de inducción. Antman y cols. (146) en 5886 pacientes, y Rowlings y cols. (147) en 1188 pacientes concluyeron igualmente que la respuesta completa a la quimioterapia de inducción antes de la quimioterapia a altas dosis era una variable pronóstica independiente.

En cambio, existe controversia sobre el valor pronóstico de las remisiones completas conseguidas con quimioterapia intensiva sobre respuestas parciales con quimioterapia convencional. Esta transformación se logra en el 29-37% (145,148) de las pacientes con respuesta parcial, y aunque unos estudios muestran que la supervivencia global y libre de progresión es similar a la de las enfermas en remisión completa (149,150), otros análisis no llegan a esta conclusión (147).

Lo que si sabemos es que las pacientes con enfermedad estable tras la quimioterapia de inducción tienen una evolución muy mala, aún después del tratamiento de quimioterapia intensiva, y pese a que algunos de ellas obtuvieron una respuesta parcial con el tratamiento de consolidación. Esto sugiere que las enfermas con enfermedad estable no deberían ser incluidas en los protocolos de intensificación.

I.11.2 LOCALIZACION DE LAS METASTASIS :

Alrededor del 50% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama desarrollarán metástasis en diversos órganos (151), siendo las localizaciones más frecuentes de la primera recaída el lecho quirúrgico (28-46%) , el esqueleto (27-31%) , los pulmones (11-19%) , el hígado (6-15%) , y el cerebro (1%) (152,153).

La mayoría de las ocasiones cuando se detecta la diseminación de la enfermedad está limitada a un solo órgano (65%), y posteriormente pueden afectarse otros (154).

Algunos estudios como el de Vogel y cols. han mostrado que la localización de las metástasis tiene valor pronóstico de la supervivencia de las pacientes, siendo más prolongada cuando se localizan en tejidos blandos o hueso, y menor cuando existe invasión visceral (155).

1.11.2.1 Recidiva cutánea :

La recurrencia en la piel ocurre en el 20% de las pacientes con cáncer de mama operable e intervenido quirúrgicamente (156). Habitualmente recidivará en los tres primeros años desde la intervención, y suele presentarse inicialmente sin extensión a otros órganos . La agresividad de la intervención quirúrgica no parece disminuir la tasa de recurrencia ; similares tasas se han observado en pacientes tratados con mastectomía radical o mastectomía simple y radioterapia (157,158,159). Sin embargo, el tratamiento de radioterapia adyuvante sobre el lecho quirúrgico ha disminuido la tasa de recurrencia al 4-5%. (160,161,162).

El interés de esta localización se debe a que en algunos casos es posible el control de la enfermedad metastásica con tratamiento local, pero en otras muchas pacientes la presencia de metástasis cutánea, precede a la diseminación en otros órganos.

La localización de las metástasis sólo en tejidos blandos tiene valor predictivo de la respuesta a la quimioterapia, y valor pronóstico de la supervivencia. Weaver (149), publicó una serie de 21 pacientes en remisión completa mantenida después de 4 años de los cuales 5 tenían recaída en piel, 8

ganglionar y 10 ósea, concluyendo que la afectación visceral (pulmonar o hepática) era una factor predictivo significativo de mala respuesta a la quimioterapia de inducción . Otros estudios no han llegado a esta misma conclusión posiblemente por el pequeño tamaño muestral (163,164).

1.11.2.2 Recidíva ganglionar :

La cadena ganglilar axilar es el sitio que con mayor frecuencia recidiva el cáncer de mama, y generalmente se diagnostica antes de que otros órganos estén afectados (165,166).

Historicamente, la recaída ganglionar se manejaba con un tratamiento local por considerar que no influía en la supervivencia ; sin embargo, muchos pacientes con recaída ganglionar presentarán metástasis a distancia a pesar del control local. Además el 15,5% de las pacientes con metástasis axilares tienen afectación de la fosa supraclavicular lo que les confiere un pronóstico ominoso (167). En un estudio realizado por McKinna y cols. en 759 mujeres con cáncer de mama en estadios I y II, la tasa de recidiva ganglionar fue de 38%, y en la mayoría (61%), la recaída ganglionar precedió la diseminación a distancia (168).

La recidiva ganglionar al igual que ocurre con las metástasis cutáneas tiene valor predictivo de la respuesta a la quimioterapia, y valor pronóstico de la supervivencia de pacientes con cáncer de mama metastásico. El estudio de Pedrazzini y cols. que incluyó 422 pacientes con cáncer de mama diseminado tratadas con quimioterapia convencional y hormonoterapia, mostró diferencias

significativas en la incidencia de remisiones completas según el sitio de metástasis, predominando las respuestas completas cuando la diseminación era en partes blandas (169).

1.11.2.3 Recidiva pulmonar:

El pulmón y la pleura se encuentran afectados en el 11% de las pacientes con cáncer de mama diseminado, pero sólo en el 25% de ellas fue el único órgano de recurrencia. Ello da una idea del enorme volumen tumoral que van a tener estas pacientes (153), y explica la razón de que las mujeres con cáncer de mama y diseminación pulmonar tengan unas bajas tasas de respuesta al tratamiento de quimioterapia y una supervivencia menor a las de otra localización metastásica.

Sin embargo, en los estudios de Rizzieri y cols (145), y de Rowlings y cols (147), la presencia de sólo metástasis pulmonares no tiene valor pronóstico ni predictivo de la respuesta a la quimioterapia, pero cuando además presenta diseminación en otros dos órganos o están afectados el hígado o el cerebro el pronóstico es muy desfavorable.

Existen casos publicados de pacientes con cáncer de mama y diseminación pulmonar aislada en remisión completa mantenida tras un tratamiento de quimioterapia, como el estudio de Park y cols (170), que de 23 pacientes en remisión completa tras quimioterapia, 6 mujeres están vivas y sin enfermedad tras 5 años de seguimiento, 4 de las cuales tuvieron nódulos pulmonares.

En resumen, parece claro que aunque existen casos de pacientes con cáncer de mama y diseminación pulmonar aislada en remisión completa mantenida, la mayoría de los pacientes con afectación pulmonar tendrán otras localizaciones metastásicas y el pronóstico será desfavorable. Los casos con afectación pulmonar aislada no deberían ser excluidos de estudios randomizados de quimioterapia a altas dosis, ya que se desconoce el valor predictivo y pronóstico de dicha localización.

1.11.2.4 Recidiva hepática :

El cáncer de mama no suele inicialmente metastatizar en el hígado (6-15%), y en tal caso se presenta afectando múltiples órganos.

En casi todos los análisis multivariante publicados la localización hepática representa un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento de quimioterapia, y un factor pronóstico desfavorable, incluso aún siendo la única localización metastásica (143,145). La probabilidad de obtener una respuesta parcial con quimioterapia convencional cuando existe afectación visceral es de 0,77, y asciende a 0,92 cuando no hay afectación visceral. De igual modo, la supervivencia global de las pacientes con diseminación hepática es 1,7 veces menor que para aquellas mujeres con cáncer de mama metastásico sin afectación hepática (145).

Pese a estos datos, existen estudios que ponen de manifiesto que las pacientes con recaída hepática por cáncer de mama que tienen un performance status de 1 ó 2, sin ictericia ni ascitis y bioquímica hepática normal

(albúmina > 4,5 g/ dL, LDH, SGOT < 2 veces el valor normal y bilirrubina <1) pueden llegar a una supervivencia media de unos 14 meses (171).

Merced a esto, las pacientes con recaída hepática, y sobre todo con ictericia, ascitis, mal performance status y/o alteración de la bioquímica hepática deberían recibir tratamientos en investigación dentro de ensayos clínicos o tratamiento de soporte, dada la mala respuesta y corta supervivencia con los tratamientos convencionales.

1.11.2.5 Recaída ósea :

La afectación ósea ocurre en el 31% de las pacientes con cáncer de mama metastásico . Es el segundo lugar más frecuente de recaída, y habitualmente sin afectación de otros órganos.

Quizás una de las razones por las que existe controversia en relación al valor pronóstico y predictivo de la recaída ósea, es la dificultad del diagnóstico de las metástasis óseas (en un 7% de las pacientes con cáncer de mama y estudio radiológico normal se detecta infiltración ósea en la biopsia)(172), y la valoración de la respuesta al tratamiento.

Greenberg y cols. (141) registraron una tasa de remisiones completas de 16,6% sobre 1581 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento de quimioterapia convencional, siendo el 25% remisiones completas y 37% remisiones completas mantenidas de localización ósea. En algunos análisis multivariante las recaídas óseas no tienen valor predictivo ni pronóstico (145,147); sin embargo, en otros la supervivencia libre de

progresión de las pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama es significativamente mayor, e intermedia entre las pacientes con metástasis viscerales y en partes blandas (28 meses) (154).

Yamashita y col. revisó un total de 82 pacientes con cáncer de mama y metástasis inicialmente óseas, y encontró como factores pronósticos de mayor supervivencia la ausencia de metástasis extraósea, metástasis craneales, metástasis ósea solitaria, presencia radiográfica de osteoesclerosis y ausencia de hipercalcemia (173,174).

Por lo tanto, lo que si está claro es la incuestionable respuesta de las metástasis óseas al tratamiento de quimioterapia y hormonoterapia , lo que favorece para incluir pacientes con recaída ósea de cáncer de mama en ensayos randomizados de altas dosis, y demostrar así el beneficio de este tratamiento (169,175).

I.11.3 NÚMERO DE METÁSTASIS :

La mayoría de las pacientes recién diagnosticadas de cáncer de mama metastásico presentan un sólo órgano afecto. Sólo el 20% de las enfermas presentan diseminación tumoral en dos órganos, y el 12% en tres órganos.

El valor pronóstico y predictivo del número de localizaciones metastásicas no está claro (150,154). Aunque hay estudios que lo confirman, otros no llegan a esta conclusión. En muchos trabajos nos encontramos con limitaciones importantes, como son la falta de una concreta y estandarizada valoración del volumen tumoral que permita comparaciones con otros estudios, y la ausencia

de datos sobre la repercusión funcional. Esto explica que en algunos estudios puede haber pacientes con una única localización metastásica pero con mayor carga tumoral que otros con un número mayor de órganos afectados.

No obstante, hay varios trabajos que resaltan el valor pronóstico y predictivo del número de localizaciones metastásicas. Rowlings PA y cols, en 1188 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento de quimioterapia intensiva, encontró que la supervivencia de las enfermas con metástasis en 1 ó 2 sitios era similar y significativamente superior a la que presentaban las pacientes con afectación de tres órganos o metástasis hepáticas o cerebrales (147,148,176). También, Pedrazzini y cols, en 422 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron un tratamiento de hormonoterapia y quimioterapia convencional, encontró que la tasa de respuestas completas aumentaba conforme era menor el número de localizaciones metastásicas : 26% de remisiones completas cuando sólo estaba afectado un órgano, 17% cuando eran dos, y 9% en el caso de tres (169).

Una solución a esta cuestión sería clasificar a las pacientes con el mismo número de localizaciones metastásicas atendiendo al número de lesiones en cada órgano, con el fin de conocer mejor el volumen tumoral.

I.11.4 TRATAMIENTO ADYUVANTE PREVIO :

I.11.4.1 Quimioterapia adyuvante :

Varios estudios señalan que el tratamiento de quimioterapia adyuvante ejerce un impacto negativo sobre la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico, en relación con el desarrollo de clones resistentes tras la exposición al tratamiento (147,149,177,178).

Es un hecho general que las mujeres que reciben tratamiento de quimioterapia adyuvante tienen peor supervivencia en el análisis univariante, pero en algunos estudios no alcanza significación estadística en el análisis multivariante por razones metodológicas , ya que el tratamiento de quimioterapia adyuvante se comporta como una variable dependiente de otros factores de riesgo de recaída (154).

Según el estudio de Rowlings y cols (147), la quimioterapia adyuvante tiene valor pronóstico y predictivo de la respuesta al tratamiento. Las mujeres con cáncer de mama metastásico que habían recibido quimioterapia adyuvante tienen una probabilidad de respuesta dos veces menor que las pacientes que no recibieron adyuvancia si la recaída se produjo en los primeros 18 meses tras el diagnóstico ; y 1,3 veces menor si la recaída ocurrió después de 18 meses.

Weaver y cols. resalta la importancia no sólo de recibir quimioterapia adyuvante, sino también si esta incluyó antraciclinas. En un análisis de la supervivencia libre de progresión en 114 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento de quimioterapia intensiva, encontró

una significativa relación entre la misma y la exposición a antraciclinas en la adyuvancia, con un riesgo relativo dos veces superior.

En general se acepta casi universalmente que la exposición a quimioterapia adyuvante, principalmente con antraciclinas tiene un impacto en la supervivencia global y en la eficacia del tratamiento de las mujeres con cáncer de mama metastásico.

En la actualidad, están en curso algunos trabajos en pacientes que recibieron antraciclinas en la adyuvancia empleando drogas durante la quimioterapia de inducción sin resistencia cruzada, como paclitaxel o docetaxel, y ciclofosfamida y paclitaxel en la movilización de células progenitoras periféricas (179,180).

1.11.4.2 Hormonoterapia adyuvante :

La influencia de la hormonoterapia adyuvante en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico es controvertido.

Rizzieri (145) mostró que las enfermas con cáncer de mama diseminado que recibieron hormonoterapia adyuvante con tamoxifeno tenían una supervivencia significativamente mayor que el observado en el grupo que no siguió este tratamiento, y además se comportó como una variable con valor pronóstico independiente en el análisis multivariable. En sentido contrario, Clark (182) no encontró diferencias de supervivencia entre quienes recibieron hormonoterapia adyuvante y el otro grupo.

Aunque esta es una cuestión no resuelta, todo parece indicar que la hormonoterapia adyuvante no desempeña un importante papel en la

supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico, ya que, el beneficio del tratamiento adyuvante con tamoxifeno comienza a los dos años y es máximo después de cinco años de administración (183,184,185), momento en que el 75% de las recaídas de cáncer de mama ya se habrán diagnosticado (153), y sólo un porcentaje pequeño de pacientes se va a beneficiar.

1.11.5 **RECEPTORES HORMONALES :**

La mayoría de los estudios en pacientes con cáncer de mama diseminado carecen de la determinación de los receptores hormonales en las metástasis y, en general, sólo se disponen de los resultados en el tumor primario ; así mismo, pueden diferir y tener distinto significado pronóstico (186). Gross y col. (187) ha mostrado que la pérdida del receptor progesterona en las metástasis con respecto al tumor primario se asocia con un descenso de la supervivencia. La principal aplicación clínica de la determinación de los receptores, es como ya se dijo, la selección de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento endocrino. Entre un 50-60% de los tumores con receptor estrogénico positivo, responde a diversos tratamientos hormonales, lo que permite duplicar las posibilidades de respuesta en pacientes seleccionados. En cambio, si la determinación es negativa, la probabilidad de respuesta es menor al 10% (51). Se ha evidenciado que los tumores con niveles indetectable o bajos (0-3 fmoles/mg) tienen una proporción de respuesta del 8-7%, siendo del 40-45% entre los 3 a 100 fmoles/mg y del 61-83% con valores mayores a 100 fmoles/mg (52).

También los receptores estrogénicos parecen tener valor pronóstico de la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico. En el trabajo de Rowlings y col. (147), la ausencia de receptor hormonal disminuía 1,3 veces la supervivencia de las enfermas, y se comportaba como una variable independiente en el análisis multivariable, y del mismo modo ha sido corroborado por otros estudios (145,187,188).

Además, parece claro, que el valor pronóstico del receptor hormonal no se relaciona con la localización de las metástasis ni con la respuesta al tratamiento. A pesar de que se ha observado una relación entre el estado del receptor estrogénico y el sitio de recurrencia, a favor de las metástasis óseas (189,191) y , en algunos estudios (190), incluso también en partes blandas , en presencia del receptor, y viscerales, en su ausencia, la supervivencia de las pacientes con recidivas de tumores receptor estrogénico positivo es superior al otro grupo cuando se desglosa el análisis por órgano de recidiva (154).

También, se observa una diferencia significativa de la supervivencia en el grupo de pacientes que presentan receptor estrogénico independientemente del tipo de respuesta lograda con el tratamiento de quimioterapia (182).

I.11.6 INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD :

El intervalo libre de enfermedad abarca el periodo desde el diagnóstico del tumor primario a la detección de la recaída.

Varios estudios consideran el intervalo libre de enfermedad como un factor pronóstico de las pacientes con cáncer de mama metastásico, independiente

en los estudios multivariante (154,155,182,192,193). Aunque en estos trabajos el intervalo libre de enfermedad considerado es variable, parece haber diferencias significativas cuando la recaída ocurría antes o después de doce meses, y más evidentes a partir del segundo año. El estudio de Insa y cols.(154) mostró que la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama que recaían en los primeros doce meses era tres veces inferior a la de las mujeres cuya recaída se detectó tras cinco años de seguimiento ; y dos veces si recaían dos años después del diagnóstico.

Podríamos pensar que los tumores que recaen más tardíamente tienen unas características histopatológicas más favorables que confieren una mayor supervivencia a los pacientes ; sin embargo al analizar la incidencia acumulativa de recaída locorregional y sistémica en relación a distintas características histopatológicas, vemos para cada una de ellas un incremento uniforme del 20% durante los primeros ocho años de seguimiento, momento en que el riesgo de recaída se estabiliza. Por ejemplo, es conocido que el número de ganglios linfáticos afectados al diagnóstico es un importante factor pronóstico de recaída, sin embargo el incremento en la incidencia acumulativa de recaída para las pacientes con menos de tres ganglios es similar a las que tienen de 4 a 7 ganglios o más de 7 ganglios, y lo mismo ocurre al tamaño del tumor o a la fracción de células en fase S.

En conclusión, parece claro el valor pronóstico del intervalo libre de enfermedad se comporta como una variable independiente de otros factores de riesgo de recaída.

I.11.7 EDAD:

Con respecto a la edad se suele citar que los tumores que aparecen en pacientes de edad avanzada son menos agresivos, y a diferencia de las pacientes jóvenes con más frecuencia tienen recidivas locales y óseas, y menos viscerales (194,195). También, la prevalencia de afectación de los ganglios linfáticos axilares para el mismo tamaño tumoral disminuye con la edad, y aumenta la relación de tumores bien diferenciados, con receptores hormonales positivos y bajo grado de proliferación celular (196,197,198).

La importancia clínica de las diferencias biológicas del tumor relacionadas con la edad son controvertidas. Solin y cols. (199), Clarke y cols (200) y Halverson y cols (201) no encontraron una correlación entre la edad y la tasa de recaída local en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces; sin embargo; Fourquet y cols (202) y Recht y cols (203) encontraron un incremento en la tasa de recurrencia en relación con la edad.

Posiblemente esta discrepancia se deba a la falta de consenso en la definición de la edad considerada como factor de riesgo, que varía ampliamente de unos estudios a otros. Rochefordiere y cols. mostró que la edad inferior a 33 años era un factor pronóstico independiente y desfavorable del riesgo de recaída en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales (204), y del mismo modo concluyen otros estudios (197, 205). Sin embargo, el número de pacientes menores de 35 años que incluyen la mayoría de los estudios es pequeño, y se considera como punto de corte en el análisis estadístico para la estratificación por edades a partir de los 45-50 años o 65 años en otros casos.

Además a medida que avanza el conocimiento biológico de los tumores, si la edad se estratifica en relación a estos nuevos factores pronósticos pierde significación estadística. Por ejemplo, Albain y cols. vieron que la edad inferior

a 35 años dejaba de tener valor pronóstico de recaída cuando se consideraba la fracción de células en fase S (206).

El problema de la edad todavía se complica más puesto que es una variable que por si sola puede definir la actitud terapéutica y el esfuerzo diagnóstico, influyendo en la selección de las pacientes. Así en el trabajo de Rahman y cols. (138) se comprueba una mayor supervivencia global y libre de progresión para las pacientes menores de 50 años con cáncer de mama metastásico candidatas a quimioterapia intensiva, mientras que en el grupo de no candidatas, la ventaja se observa entre las pacientes mayores de 50 años, diferencia explicada por la selección de las pacientes.

En resumen, los estudios publicados hasta la actualidad tienen importantes problemas metodológicos, por lo que no está claro el valor pronóstico de la edad, aunque posiblemente la importancia de esta variable sea representar a factores biológicos desconocidos y específicos de cada grupo de edad.

I.11.8 PERFORMANCE STATUS:

El estado general del enfermo o "*performance status*" se refiere a la capacidad de autonomía que tiene el paciente, y es el reflejo clínico de la carga tumoral.

El estado general tiene una clara influencia sobre el pronóstico de las pacientes con neoplasias avanzadas, y predice también la respuesta al tratamiento .

Rowlings y cols (147), evidenció una supervivencia global y libre de progresión significativamente mayor para las pacientes con cáncer de mama metastásico y un *índice Karnofsky* superior a 90. Greenberg y cols (141), encontró que la tasa

de respuestas completas de pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de quimioterapia era significativamente mayor en las pacientes con "performance status" de 0-1, con independencia a otras variables. De igual modo, Rahman (138), mostró que el estado general de la paciente es un factor de confusión en el análisis de la supervivencia y la respuesta al tratamiento cuando no se considera.

En conclusión, no hay duda de que el "performance status" es un índice con valor pronóstico y predictivo.

I.11.9 TIPO DE ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA :

I.11.9.1 Quimioterapia convencional :

Los estudios fase II de quimioterapia convencional con los fármacos más activos (antraciclinas, paclitaxel y docetaxel) en monoterapia muestran un porcentaje de respuestas objetivas que oscila entre un 35-50%, con menos del 5% de remisiones completas, una duración media de las respuestas entre 3 y 6 meses y una supervivencia entre 10 y 15 meses. Con poliquimioterapia el índice de respuestas oscila entre el 50-80% de los casos, con un número de remisiones completas de alrededor del 20%, una duración de la respuesta entre 10 y 15 meses y una supervivencia media entre 13 y 18 meses.

Sin embargo, los estudios fase III son los únicos que permiten concluir que un determinado tratamiento prolonga la supervivencia, al garantizar la asignación aleatoria de las pacientes en grupos comparables, y no han demostrado un

aumento evidente de la supervivencia con quimioterapia convencional, aún variando el número de fármacos (2-3 vs >3), tipo de esquema (antraciclinas vs no antraciclinas), duración del tratamiento, esquemas alternantes ni combinando quimioterapia con hormonoterapia. Aún así, el logro de esta última década ha sido definir regímenes terapéuticos más activos :

- Ensayo randomizado EORCT (207) : CMF (100mg vo 1-14, 40 mg/m² 1y8, 600 mg/m² 1y 8 c/28 días) vs CMF (600mg/m² 1, 40mg/m² 1, 600mg/m² 1 c/21 días) : diferencias significativas a favor de la pauta oral en cuanto a la tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.
- Ensayo randomizado ECOG (208) : CMF vs FAC : diferencias significativas del regimen FAC en relación a la tasa de respuestas (60 vs 79%) y supervivencia global (16,8 vs 20,9 meses).
- Ensayo randomizado TAC vs FAC (216): diferencias significativas del regimen TAC en relación a la tasa de respuestas (54% vs 43%)
- Ensayo randomizado Muss (209) : FAC X6 → observación vs CMF mantenimiento : no diferencias significativas en la supervivencia global pero si en el tiempo hasta la progresión (3,2 vs 9,4 meses).

- Ensayo randomizado con anticuerpos monoclonales (210) : rhuMAb HER2 + quimioterapia (AC o paclitaxel) vs quimioterapia (AC- adriamicina- ciclofosfamida- o paclitaxel) : diferencias significativas en la tasa de respuestas (62 vs 36%)y en la supervivencia libre de progresión (5,5 vs 8,6 meses) en las pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresan HER2.

I.11.9.2 .Quimioterapia intensiva :

La mayoría de los ensayos clínicos de quimioterapia intensiva son estudios fase II diseñados para determinar la actividad antitumoral de un esquema terapéutico, y por tanto no pretenden evaluar la eficacia de un tratamiento, ni conocer las ventajas de un esquema sobre otro.

Los fármacos más utilizados son los agentes alquilantes (ciclofosfamida, tiothepa, melfalán), nitrosoureas (carmustina) y derivados de platino (cisplatino, carboplatino), por tener, en especial el primer grupo de citostáticos, una relación dosis-respuesta lineal, sin resistencia cruzada y toxicidad limitante de dosis hematológica. La intensificación de otros fármacos con mayor actividad para el cáncer de mama (adriamicina y paclitaxel) es complicada por presentar una toxicidad limitante de dosis no hematológica ; por esta razón en algunos estudios se ha sustituido la adriamicina por mitoxantrone (211), con similar actividad y menor mucositis y cardiotoxicidad.

Según datos del registro Autologous Blood and Marrow Transplant, publicados por Antman y cols. (146), los regímenes de quimioterapia intensiva más

empleados en 1995 para pacientes con cáncer de mama fueron STAMP V del Dana Farber Cancer Institute (carboplatino, ciclofosfamida y tiothepa) (212) y CBP (ciclofosfamida, BCNU y cisplatino) (213). Actualmente se están ensayando ciclos secuenciales de quimioterapia intensiva mieloablativa (melfalán seguido de STAMP-V) (214) o mielosupresora (DICEP- ciclofosfamida, etopósido y cisplatino-) (215), basado en la administración de múltiples ciclos.

En los estudios de quimioterapia intensiva fase II en pacientes con cáncer de mama metastásico la tasa de respuestas globales varía de 41% a 90%, el 49% de las enfermas obtuvo la remisión completa, y el 20% persistía en remisión completa prolongada, independiente del esquema de tratamiento. Sin embargo, debido a la falta de estudios fase III no conocemos la eficacia del tratamiento, ni de los distintos esquemas terapéuticos.

I.11.10 MOMENTO DE INICIAR EL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA :

Hasta el año 2000, el trabajo de Bezwoda (135) era el único ensayo prospectivo randomizado que apoyaba el uso de quimioterapia intensiva precoz en pacientes con cáncer de mama metastásico, debido a una menor población de células resistentes al tratamiento. Este estudio incluyó 90 pacientes recién diagnosticadas de cáncer de mama metastásico, y fueron distribuidas en un grupo que recibió seis u ocho ciclos de ciclofosfamida, mitoxantrone y vincristina (CNV), o en otro tratado con altas dosis de ciclofosfamida,

mitoxantrone y etopósido (CNE) y soporte medular autólogo. Los resultados, publicados en 1995, mostraron una diferencia significativa de la tasa de respuestas globales y completas, supervivencia libre de progresión y global, a favor de las pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia a altas dosis. No obstante, hemos de resaltar, que una auditoría externa llevada a cabo ese año rechazó la fiabilidad de los datos, lo que supuso un duro golpe en la Oncología.

El otro estudio randomizado, publicado por Peters y cols. (136), valora la utilización de la quimioterapia intensiva como consolidación en pacientes con cáncer de mama metastásico en respuesta completa, o tras la progresión al tratamiento de inducción: 400 mujeres con cáncer de mama metastásico fueron tratadas con AFM (adriamicina-5-fluorouracilo-metotrexate), logrando 100 de ellas remisión completa, y fueron distribuidas bien en un grupo que recibió tratamiento de consolidación con quimioterapia intensiva (CBP, ciclofosfamida, BCNU y cisplatino) , o en otro que recibió quimioterapia a altas dosis en la recaída. El análisis mostró una mayor supervivencia para las pacientes que recibieron el tratamiento de quimioterapia intensiva en la recaída, concluyendo que, merced a los resultados, no está justificado la consolidación de las remisiones completas logradas con quimioterapia convencional, y el mayor beneficio de la quimioterapia intensiva se obtiene en la recaída.

En vista de estos resultados tan desalentadores deberemos aunar esfuerzos a fin de consensuar el tratamiento más idóneo a cada situación concreta. En la actualidad, están en curso algunos ensayos clínicos en respuesta a la gran

controversia existente acerca del posible beneficio de la quimioterapia intensiva, y el momento más apropiado de administración (216,217):

- Ensayo Pegase 03 : FEC 100 X4 → si RC o RP → observación
 - └ altas dosis ciclofosfamida y thiotepa.
- Ensayo Belgian : Docetaxel x3 →si RC o RP → Docetaxel x1→ altas dosis de mitoxantrone y melfalán x2
 - └ Docetaxel x1→ EC X4 (Epirubicina y ciclofosfamida)
- Ensayo Ebdis 01 : → AT X3 → altas dosis de Ifosfamida, carboplatino y VP16 → ciclofosfamida y thiotepa.
 - └ ATX4 →CMF X4
- Ensayo CALBG : AFM X4 →si RC → altas dosis ciclofosfamida, BCNU y cisplatino (HD CBP)
 - └ observación → HD CBP en la recaída.
- Ensayo ECOG : CAF/CMF X6 →si RC o RP → altas dosis ciclofosfamida, thiotepa y carboplatino
 - └ CMF X 6
- Ensayo GEICAM : ET X4 (epirubicina y paclitaxel) →si RC/ RP→ altas dosis ciclofosfamida, etopósido y cisplatino X2
 - └ Observación

I.11.11 LA TERAPIA DE CONSOLIDACION :

Resulta muy interesante el análisis del lugar de progresión de las enfermas que recaen tras obtener una respuesta completa al tratamiento de quimioterapia intensiva, ya que con frecuencia recidivan en el sitio previo de metástasis, en especial si este era voluminoso (219). La razón es desconocida y se ha atribuido a una insuficiente capacidad citorreductora de los esquemas de quimioterapia o a la presencia de micrometástasis en médula ósea que se infundieron durante el transplante. En estudios con enfermas de cáncer de mama en estadios iniciales se detectaron en 55% de las pacientes

micrometástasis en médula ósea ; sin embargo, el significado pronóstico no se conoce, y aunque unos autores consideran que tiene un valor pronóstico independiente, incluso superior al estado ganglionar (220), otros no encontraron ninguna correlación con la supervivencia (221). Para más controversia, se ha publicado un estudio que comparó altas dosis de CEP con y sin TAMO (222), y mostró una mayor tasa de recurrencia entre las pacientes en remisión completa que recibieron TAMO en relación con las que no lo recibieron.

Motivados por estas observaciones han surgido una amplia variedad de estrategias que intentan en unos casos el mantenimiento de la remisión completa mediante tratamiento localizado en el sitio de las metástasis (cirugía o radioterapia), y en otros casos evitar la contaminación a través de la depuración de las células que se van a infundir (radiación, drogas citotóxicas- ciclofosfamida- y anticuerpos monoclonales). La efectividad de estas técnicas no la conocemos por no disponer de ensayos clínicos fase III, y su uso se basa en suposiciones de estudios observacionales transversales. Por ello, no podemos responsabilizar de los éxitos conseguidos a un determinado tratamiento, simplemente concluiremos que el grupo de pacientes que siguió el tratamiento mostró unos resultados significativos o no con respecto al otro grupo, pero desconociendo cuales han sido los motivos. Además, los estudios observacionales transversales tienen el inconveniente de que al no conocer la secuencia temporal de los acontecimientos, no se dispone de la tasa de entrecruzamiento, con lo cual las pacientes que no reciben el tratamiento no sabemos si estaba planeado que no lo recibieran o han surgido inconvenientes que lo han impedido, aumentando la proporción de acontecimientos adversos

en este grupo (sesgo de selección). Pese a estas limitaciones, los resultados de estos estudios observacionales sirven de base para el diseño de estudios experimentales, de ahí su importancia.

En relación al tratamiento de radioterapia como consolidación de la remisión parcial o completa lograda con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico, Shan y cols publicaron un estudio que mostró una mayor tasa de remisiones completas mantenidas para las pacientes que recibieron radioterapia sobre el lecho de la metástasis óseas y ganglionares, y escaso impacto para el grupo de pacientes con metástasis pulmonares y hepáticas (219).

También, se han publicado estudios que muestran el beneficio del tamoxifeno posttransplante en pacientes con cáncer de mama metastásico que presentan receptores hormonales, pero deberá ser confirmado en ensayos fase III (147,169).

I.12 DIFERENTES FACTORES PRONOSTICOS EN LOS ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL E INTENSIVA.

Los factores pronósticos detectados en los estudios de quimioterapia convencional e intensiva en pacientes con cáncer de mama metastásico son muy similares, por otra parte lógico, si tenemos en cuenta que se comportan como factores independientes en los estudios multivariados.

En resumen, las pacientes con cáncer de mama metastásico tendrán un aumento del riesgo de progresión y muerte si presentan más de dos localizaciones metastásicas, están afectados el hígado o los pulmones, una escasa respuesta al tratamiento de quimioterapia, el intervalo libre de enfermedad es menor de 2 años, el tumor primario es receptor estrogénico negativo y el paciente ha recibido quimioterapia adyuvante.

También es cierto, que un "*performance status*" inferior a 2 conlleva una menor supervivencia pero salvo los estudios con quimioterapia convencional, no ha sido analizado en profundidad.

Queda por dilucidar de que modo la edad influye en el pronóstico, el momento más idóneo para realizar el tratamiento de quimioterapia intensiva, así como aclarar si el tratamiento postransplante tiene un impacto en la supervivencia.

II. OBJETIVOS

Tras la detenida lectura de la bibliografía más relevante concerniente a la influencia de la quimioterapia intensiva en las pacientes afectas de cáncer de mama metastásico , sobre la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, hemos revisado la experiencia de este centro en un particular grupo de mujeres afectas de:

- a.- Cáncer de mama metastásico, independientemente del sitio de diseminación.
- b.- Incluidas en un programa de quimioterapia de inducción seguido de quimioterapia intensiva.
- c.- Seguidas en este centro.

Con los siguientes propósitos:

- 1.- Descubrir los factores pronósticos más importantes relacionados con la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Progresión de estas pacientes.
- 2.- Determinar los factores predictivos que influyen en la respuesta lograda con la quimioterapia de inducción y la quimioterapia intensiva.
- 3.- Estudiar si los distintos regímenes de quimioterapia de inducción e intensiva ensayados modifican de alguna manera los índices de Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Progresión.

4.- Llegar a establecer, si fuese posible, el grupo de pacientes metastásicas que mejor evolución tienen con quimioterapia intensiva.

III. PACIENTES Y METODOS

III.1 NUMERO DE PACIENTES Y TIPOS DE TRATAMIENTO:

La serie de pacientes objeto de estudio (retrospectivo) en el presente trabajo, consta de **82 pacientes afectas de cáncer de mama metastásico** (bien metástasis en órganos distantes, o bien recurrencias cutáneas y ganglionares locorreregionales si en la mastectomía previa se había puesto en evidencia una afectación ganglionar axilar), tratados todas ellas en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, entre octubre de 1992 y julio de 1997, en el seno de un protocolo prospectivo de quimioterapia intensiva. En todos y cada uno de los casos hubo constatación anatómo-patológica firme de carcinoma de mama.

Todas las pacientes habían sido sometidas, **como primera medida terapéutica, a quimioterapia a dosis convencionales**, con diversos esquemas, conteniendo adriamicina, o sin esta droga (**C.M.F** – ciclofosfamida 600 mg/m²/día, metotrexate 60mg/m²/día y 5-Fluorouracilo 600mg/m²/día, cada 21 días -, **F.A.C** – 5-Fluorouracilo 500 mg/m²/día, adriamicina 50mg/m²/día y ciclofosfamida 500mg/m²/día, cada 21 días-, **F.E.C** - 5-Fluorouracilo 500 mg/m²/día, 5-epirrubicina 75mg/m²/día y ciclofosfamida 500mg/m²/día, cada 21 días-, **FLEXI F.A.C** - 5-Fluorouracilo 500 mg/m²/día, adriamicina 50mg/m²/día escalando dosis según nadir hasta 75 mg/m²/día y ciclofosfamida 500mg/m²/día, cada 21 días-).

La **valoración de la respuesta** se realizó con las mismas técnicas que se emplearon durante el diagnóstico y estudio de extensión, y se siguieron los criterios propuestos por la O.M.S (223):

1. Respuesta completa:

Desaparición de toda evidencia tumoral registrada en dos mediciones consecutivas en el plazo mínimo de un mes.

2. Respuesta parcial:

Reducción del 50% o más del área tumoral en dos mediciones realizadas en el plazo de un mes, sin aparición de lesiones nuevas. No deben progresar otras lesiones ni disminuir la capacidad funcional del enfermo.

3. Respuesta mínima o estabilización:

Reducción de menos del 50% del área tumoral o aumento inferior al 25% de una o más de las lesiones.

4. Progresión:

Incremento superior al 25% en el tamaño de cualquier lesión medible o aparición de nuevas lesiones.

5. No evidencia de enfermedad metastásica (NED):

Metástasis susceptibles de ser controladas localmente mediante cirugía o radioterapia antes o después de la intensificación.

Independientemente de la respuesta lograda con el tratamiento previo, **todas las pacientes recibieron un tratamiento quimioterapia intensiva bien con ciclofosfamida, tiohepa, carboplatino y mitoxantrone o excluyendo esta última droga.** Setenta y dos horas, después del fin de la infusión de la quimioterapia intensiva se procedió a la reinfusión de las células progenitoras hematopoyéticas de la sangre periférica seguida de la administración de filgrastim (r-hu-G-CSF, 300 μ g/día) desde el día siguiente al trasplante hasta el prendimiento medular.

Si era técnicamente factible (en particular, en las lesiones metastásicas monotópicas) se administró **radioterapia sobre los lugares de las metástasis.**

No se administró ningún otro tratamiento antitumoral (hormonoterapia o quimioterapia) tras la quimioterapia intensiva hasta el momento de la progresión de la enfermedad.

III.1.1 PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN, CONSERVACIÓN Y REINFUSION DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA

La movilización de células progenitoras de sangre periférica se realizó en todas las pacientes con filgrastim (r-hu-G-CSF) en régimen ambulatorio a dosis de 12 μ g/kg/día en inyección subcutánea en la piel del abdomen. La recogida de células progenitoras (citaféresis) se inició en la mañana del quinto día de administración de filgrastim y se continuó diariamente hasta conseguir un producto adecuado para al prendimiento del trasplante de acuerdo con los

estándares de nuestro centro (cifra de células CD34+/CD33- igual o superior a 1,2 millones por kg de peso). Las citaféresis se realizaron a través de un catéter central tipo Hickman de doble luz mediante separadores celulares de tipo continuo Fenwall CS-300 Plus (Baxter Healthcare Co., Deerfield, IL, EEUU) o AS-104 (Fresenius AG, Oberursel, Alemania). El producto de la aféresis fue criopreservado diariamente a una concentración de células nucleadas entre 50 y 60x 10⁹/ L, utilizando plasma autólogo para el ajuste de la concentración celular. Como agente crioprotector se utilizó dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración final del 10%. Se procedió a un descenso programado de la temperatura mediante un congelador biológico Cryoson BV-10 (Carbueros Metálicos, Madrid) a razón de 1°C por minuto hasta alcanzar -40°C, de 2°C por minuto hasta alcanzar -60°C y de 5°C por minuto hasta alcanzar -100°C. El producto de la citaféresis fue almacenado en nitrógeno líquido (-196°C) o en un congelador mecánico a -140°C hasta el día de su reinfusión. Ese día, la descongelación se llevó a cabo en un baño térmico a 37-40°C en un tiempo no superior a 3 minutos. El producto descongelado se infundió con jeringa por el catéter central en un tiempo máximo de 15 minutos desde su descongelación. La viabilidad posdescongelación de las células nucleadas fue siempre superior al 90%.

III.1.2 QUIMIOTERAPIA INTENSIVA:

Consistió en ciclofosfamida (dosis total de 6 g/m² fraccionadas en 5 días consecutivos en infusión de 2 horas), tiothepa (dosis total de 500 mg/m² fraccionadas en 5 días consecutivos en infusión de 2 horas), carboplatino (800 a 1600 mg/m² fraccionadas en 5 días consecutivos en infusión de 2 horas) y mitoxantrone (20-50 mg/m² fraccionadas en 5 días consecutivos en infusión de 1 hora).

La dosis administrada de carboplatino se fijó en 1200 mg/m² para las pacientes que sólo recibieron tres fármacos.

III.1.3 TRATAMIENTO DE SOPORTE :

Las pacientes fueron hospitalizadas para recibir el tratamiento quimioterápico intensivo y durante los días de aplasia posteriores, en los que se empleó aislamiento invertido en habitaciones convencionales. Se utilizaron ondansetrón y dexametasona como antieméticos. Durante los 15 minutos previos y posteriores a la administración de mitoxantrone, así como durante su infusión , se utilizó crioterapia bucal con hielo. La prevención de la cistitis hemorrágica por ciclofosfamida se realizó mediante hidratación profusa y la administración intravenosa de mesna. La mayoría de las pacientes recibieron terapia anti-TNF (ciprofloxacino 500 mg oral cada 12 horas, dexametaxona 4 mg i.v cada 12 horas y pentoxifilina 2000 mg i.v al día en infusión continua). Las pacientes recibieron aciclovir profiláctico (750mg i.v cada 8 horas) desde el ingreso

hasta el prendimiento medular. Durante el periodo de aplasia, se administraron transfusiones de hematíes cuando la hemoglobina descendía por debajo de 9 g/dL y de plaquetas cuando estas descendían por debajo de 20000/ μ L. El origen de las plaquetas fue en la gran mayoría de los casos de donante único. Los productos transfusinales no fueron irradiados, utilizándose para su administración filtros desleucocitadores.

En caso de fiebre neutropénica, se administró antibioterapia empírica inicial con amikacina y ceftazidima, a las que se asociaron sucesivamente vancomicina y anfotericina B en caso de persistencia de la fiebre a los 3 y 7 días, respectivamente. Durante el periodo de aplasia se prestó especial atención al cuidado de la piel (uso diario de cremas hidratantes), orofaringe (limpieza con materiales no erosivos y colutorios antisépticos tras cada comida) y región perineal (limpieza con toallas jabonosas, evitando el papel higiénico, tras cada deposición). Las pacientes recibieron nutrición parenteral total cuando la mucositis y/o anorexia impedían una ingesta normal de alimentos.

III.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias Las variables cuantitativas se resumen en su media, error estándar (EE), rango e intervalo de confianza al 95 %. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

El tratamiento estadístico de los datos utilizados para el análisis de la supervivencia o la determinación del valor pronóstico de ciertos parámetros, se llevó a cabo de la siguiente forma :

- **Método de Kaplan-Meier (224) :**

Este método intenta estimar la función de supervivencia de una población sin asumir nada referente a su naturaleza y usa sólo un número finito de observaciones con el propósito de hacer estimaciones, permitiendo que algunos pacientes puedan ser perdidos o que estén vivos en el momento en que se realiza el análisis (tiempos de supervivencia censurados).

El cálculo se basa en la determinación de la probabilidad acumulada, es decir la probabilidad de supervivencia hasta un tiempo t multiplicada por la probabilidad de supervivencia superior a t para pacientes que ya han alcanzado este momento.

El gráfico de la función tiene secciones horizontales con peldaños verticales en los días que se registra la supervivencia; las pequeñas marcas verticales indican los tiempos de las observaciones censurados.

La apariencia escalonada, la caída a cero si la última observación corresponde a una muerte, y la naturaleza indefinida de la probabilidad estimada, si la última observación es censurada, pueden parecer características indeseables de la estimación de la función de probabilidad de la supervivencia, sin embargo, estas características no presentan problemas serios, puesto que son importantes sólo en los casos en los que hay pocos individuos observados en un intervalo.

- **Test de log-rank o test de Mantel – Haenszel (225) :**

Este test está ideado para detectar una diferencia que se produce entre dos curvas de supervivencia cuando la tasa de mortalidad en un grupo es considerablemente mayor que la correspondiente tasa en un segundo grupo, y la ratio entre las dos tasas es constante a lo largo del tiempo.

La idea básica subyacente en el test log-rank incluye el examen cada vez que una o más muertes ocurran. A partir del número de vivos en cada grupo justo antes del momento de la muerte observada y el número de muertes observadas en este tiempo, podemos calcular la cifra de muertes que podrían esperarse en cada uno de los grupos si la hipótesis nula es verdadera, es decir, si las tasas de mortalidad son idénticas. Para completar el test log-rank sumaremos, en ambos grupos por separado, el número de muertes observadas y esperadas en todos los tiempos (T). Estos números son comparados a continuación. Si la hipótesis nula es verdadera, T debería distribuirse aproximadamente como una variable aleatoria χ^2 (chi-cuadrado con un grado de libertad). Siendo que T' representa el valor observado de T para una serie de datos, entonces el nivel de significación del test de log-rank viene dado por $\Pr (T > T')$, que es aproximadamente igual a $\Pr (\chi^2 > T')$.

- **Análisis multivariante (Modelo de Cox) (226) :**

Mediante el análisis multivariante se pretende analizar las relaciones entre un número razonablemente amplio de variables, tomadas sobre cada individuo, en una o más muestras simultáneamente, con el fin de definir un modelo matemático que estime el comportamiento de la variable dependiente.

La suposición del modelo de regresión de Cox, que se expone más a menudo, es la de los riesgos proporcionales, es decir, que el índice de mortalidad de un individuo con valores de la variable independiente x es una constante múltiple del índice de mortalidad base en todo el tiempo. Así, aunque el índice de mortalidad puede cambiar con el tiempo, la proporción de los índices de mortalidad es siempre constante.

El desarrollo de los modelos de riesgos proporcionales permite trabajar con observaciones incompletas y distribuciones desconocidas de los tiempos de supervivencia, lo cual explica su amplia difusión.

- **Regresión logística :**

Su uso está indicado en situaciones en las que la variable dependiente toma únicamente dos valores, que indican la pertenencia a uno de dos grupos, normalmente etiquetados como 0 y 1.

El modelo de regresión logística modeliza la probabilidad de un proceso binomial como la función logística de una combinación lineal de la variable dependiente.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS:

En la exposición de los resultados más significativos observados en el seguimiento de las enfermas objeto de estudio, hemos adoptado una sistematización paralela a la que apareció en la sección de pacientes y métodos, en orden a facilitar la interpretación de los datos y poder establecer la discusión.

En primer lugar (apartado IV.1), después de exponer los resultados de la totalidad de los pacientes, en forma de Supervivencia Global (SG) y Libre de Progresión (SLP), se ha procedido a la comparación de ambos parámetros discriminados en forma binaria , con las principales características pronósticas de las pacientes . En todos los casos, se hizo el cálculo estadístico apropiado, con objeto de determinar el grado de significación de las diferencias observadas,

La SG y SLP observada y referidas a los diversos factores discriminantes aparecen en gráficos de probabilidad de supervivencias, a intervalos discretos de tiempo de seguimiento en sus correspondientes figuras.

Finalmente, en unas tablas adicionales y, con ánimo de exponer en forma resumida , los datos numéricos y su significado estadístico, aparecen las probabilidades de SG y SLP a los 12, 24, 36 y 48 meses.

IV.1 DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS :

IV.1.1 Supervivencia Global General :

La probabilidad de la supervivencia global (SG) de las pacientes a los doce, veinticuatro y treinta y seis meses es del 91%, 61% y 49% respectivamente, con una media de 39 meses y desviación estándar de 21,75.

IV.1.2 Supervivencia Libre de Progresión :

La supervivencia libre de progresión (SLP) de las pacientes a los doce, veinticuatro y treinta y seis meses es del 73%, 39% y 28% respectivamente, con una media de 25 meses y desviación estándar de 23,85.

IV.1.3 Influencia del estado menstrual en los resultados :

En cuanto a la influencia del estado menstrual, las pacientes premenopáusicas tienen una SG a los doce, veinticuatro, treinta y seis y cuarenta y ocho meses del 93%, 58%, 51% y 41%, frente al 94%, 71%, 51% y 38%, en ese mismo periodo de tiempo, de las pacientes postmenopáusicas, supervivencias que no han sido significativamente diferentes entre si ($p= 0,56$).

Igual ocurre en la SLP de estas pacientes premenopáusicas : la SLP a los doce, veinticuatro, treinta y seis y cuarenta y ocho meses fueron 69%, 40%, 28% y 22% respectivamente y en el grupo de las pacientes postmenopáusicas,

del 72%, 29%, 17% y 14%, diferencias que tampoco muestran significación estadística ($p= 0,39$).

IV.1.4 Influencia del tamaño tumoral :

Considerando el tamaño tumoral, la SG de los tumores T1 es del 95%, 68%, 54% y 45%, a los doce, veinticuatro, treinta y seis y cuarenta y ocho meses, frente a un 97%, 62%, 44% y 37% de las pacientes con tumores T2, diferencias que no presentan significación estadística ($p= 0,49$). Igual sucede en la SLP de estos tumores T1 y T2: la SLP, a los doce, veinticuatro, treinta y seis y cuarenta y ocho meses, es respectivamente del 82%, 46%, 36%, y 30%, frente al 69%, 33%, 25% , 21% y 18% del grupo de pacientes con tumores T2 ($p=0,32$).

En los tumores de mayor tamaño (T3-4), tampoco hemos observado diferencias significativas ($p=0,21$ y $p=0,54$). La SG es del 90%, 70% y 60% y la SLP del 71% y 36% , en el mismo intervalo de tiempo respectivamente.

IV.1.5 Influencia de la afectación tumoral de las adenopatías axilares :

Cuando el criterio discriminante es la afectación tumoral de las adenopatías axilares, las pacientes sin afectación ganglionar, no tuvieron una SG y SLP significativamente diferente a las pacientes con afectación ganglionar ($p= 0,47$ $p=0,20$). La SG a los doce, veinticuatro, treinta y seis y cuarenta y ocho meses fue del 93%, 66%, 46% y 40%, frente a un 92%, 64%, 50% y 42%, respectivamente; y la SLP en los mismos intervalos de tiempo del 73%,37% y 22%, frente a un 79%, 37%, 27% y 25%.

IV.1.6 Influencia del fenotipo receptorial :

En la globalidad de las pacientes a los doce, veinticuatro, treinta y seis y cuarenta y ocho meses, la SLP fue del 71%, 44% y 29% en el grupo de receptores hormonales positivos, y del 69% y 30% en el grupo de receptores hormonales negativos, diferencias sin significación estadística ($p=0,72$). Tampoco hubo diferencias significativas al analizar la SG: las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos tienen una SG del 93%, 66%, 57% y 46%, frente al 93%, 66%, 57% y 46%, en ese mismo periodo de tiempo, de las pacientes con tumores con receptores negativos ($p=0,65$).

Respecto al grupo receptores hormonales positivos versus desconocido la SLP fue del 70%, 27%, 16% y 10% y la SG del 91%, 63%, 46% y 37%, respectivamente, también sin significación estadística ($p=0,41$).

IV.1.7 Momento de aparición de las metástasis :

Analizando el momento de aparición de las metástasis, al diagnóstico versus durante la evolución de la enfermedad, nuevamente las diferencias observadas carecen de significación estadística. Así la SG del primer grupo es del 81%, 56%, 50% y 44%, a las doce, veinticuatro, treinta y seis y cuarenta y ocho meses, frente al 97%, 66%, 52% y 43% del segundo grupo ($p=0,83$). La SLP de las pacientes con metástasis al diagnóstico, es del 75% y 25% frente a 72%, 37%, 23% y 19% del grupo segundo ($p=0,97$).

IV.1.8 Influencia de la administración adyuvante de antraciclinas:

La adición o no de quimioterapia adyuvante con antraciclinas, en nuestras pacientes, no ha permitido encontrar diferencias de supervivencia global ni libre de progresión. Así, en las pacientes que han recibido antraciclinas adyuvantes, la SG no es significativamente distinta al otro grupo, a los doce, veinticuatro, treinta y seis ni cuarenta y ocho meses : 95%,75%, 60% y 49%, frente a 92%, 61%, 50% y 46% ($p=0,33$).

Igual sucede con la SLP del primer grupo, 66%, 42%, 21% y 21%, frente al 75%, 32%, 24%, y 20% del segundo grupo, diferencias claramente no significativas ($p=0,78$).

IV.1.9 Influencia de la edad de las pacientes :

Cuando comparamos la edad de las pacientes (en el momento del diagnóstico de enfermedad metastásica), aquellas con edad igual o inferior a 39 años, han tenido una SG, del 90%,57%, 48% y 38% , del 94%, 64%, 52% y 45% en aquellas con edad entre 40 y 47 años, y del 96%, 75%, 54% y 45% en las pacientes mayores de 48 años, diferencias, una vez más, carentes de significación estadística ($p=0,76$). Para estas mismas pacientes, la SLP es del 57%,33%,28% y 28%, en el primer grupo, frente al 76%, 44% , 27% y 18%, en el segundo grupo, y 75% y 37%, en el tercer grupo, diferencias tampoco significativas ($p=0,85$).

IV.1.10 Influencia de la administración de radioterapia adyuvante :

La administración de radioterapia adyuvante, en nuestras pacientes, no ha permitido encontrar diferencias de supervivencia global ni libre de progresión con respecto a aquellas que no lo han recibido. Así, en las pacientes que habían recibido dicho tratamiento, la SG a los 24 y 36 meses fue del 78 y 57% respectivamente, y del 61 y 50% en el otro grupo. Del mismo modo tampoco se observaron diferencias significativas en la SLP de ambos grupos ($p= 0,2503$ y $p=0,6849$ respectivamente).

IV.1.11 Influencia de la administración de hormonoterapia adyuvante:

Analizando la globalidad de la serie a los 12, 24, 36 y 48 meses , la SLP fue del 89%, 36%, 30% y 23% en el grupo de pacientes que habían recibido hormonoterapia adyuvante, y del 64%, 34% y 21% en el otro grupo, y la SG fue del 53%, 42% y 37% frente al 92%, 68%, 54% y 46%, respectivamente, diferencias que una vez más carecen de significación estadística ($p= 0,6508$ y $p= 0,4625$).

IV.1.12 Influencia de la localización metastásica :

Si tomamos en consideración ahora la localización tumoral metastásica encontramos :

IV.1.12.1 Localización hepática :

La SLP y la SG de las pacientes con localización metastásica hepática no mostraron diferencias significativas con respecto al otro grupo, a los 12, 24, 36 y 48 meses ($p=0,2840$, $p=0,1066$).

IV.1.12.2 Localización pulmonar :

La SLP en el grupo con localización pulmonar fue del 63%, 21%, 10% y 5% (a los 12, 24, 36 y 48 meses), y para el grupo sin afectación pulmonar 75%, 39%, 27% y 25%, diferencias no significativas ($p=0,0974$). Para estas mismas pacientes, la SG es del 94%, 72%, 44% y 33% para el primer grupo , y del 95%, 61%, 53% y 47% para el segundo grupo, diferencias que tampoco han resultado significativas ($p=0,5370$).

IV.1.12.3 Localización ósea :

Para la globalidad del grupo, la SLP y SG de las pacientes con metástasis óseas fue significativamente menor al otro grupo.

La SLP en el primer grupo fue del 60%, 17% y 10% frente al 76%, 45%, 30% y 26% en el otro grupo durante el mismo periodo de tiempo (12, 24, 36 y 48 meses), diferencias significativas ($p=0,0191$).

La SG fue del 93%, 46%, 28% y 21% para las pacientes con metástasis óseas, y del 94%, 74%, 64% y 56% para el otro grupo, diferencias también significativas ($p=0,0017$).

IV.1.12.4 Localización supraclavicular:

La SLP de los pacientes con metástasis supraclaviculares fue del 68%, 38%, 25% y 21%, a los 12, 24, 36 y 48 meses, frente a un 69%, 33%, 22% y 18% de las pacientes sin metástasis supraclaviculares, diferencias que no presentan significación estadística ($p=0,903$). Igual sucede en la SG: en el grupo con metástasis supraclaviculares, la SG, en el mismo periodo de tiempo fue del 92%, 54%, 50% y 46%, frente al 94%, 68%, 52% y 42%, del otro grupo ($p=0,9172$).

IV.1.12.5 Localización cutánea :

La SLP y la SG a los 12, 24, 36 y 48 meses no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con metástasis cutáneas y el grupo de pacientes sin metástasis cutáneas ($p= 0,9609$ y $0,9727$, respectivamente).

IV.1.13 Influencia del número de órganos metastásicos :

Considerando el número de órganos metastásicos , la SLP de los pacientes con afectación de solo un órgano fue del 80%, 42%, 33% y 28%, a los 12, 24, 36 y 48 meses, frente a un 60%, 30% , 15% y 0% de las pacientes con afectación de dos órganos, y 50%, 26% y 0% con tres o más órganos afectados, diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0037$). Igual

sucede en la SG de estos pacientes: en el primer grupo, la SG, a los 12, 24, 36 y 48 meses, fue respectivamente, del 93%, 70%, 56% y 50%, frente al 90%, 55%, 40% y 35%, del grupo con dos órganos metastásicos, y al 90%, 50% y 30% del grupo con tres órganos afectados ($p=0,0136$).

IV.1.14 Influencia del esquema de quimioterapia de inducción :

IV.1.14.1 Tratamiento con CMF (ciclofosfamida 600 mg/m²/día, día 1 y 8, metotrexate 40 mg/m²/día, día 1 y 8, y 5-fluorouracilo 600 mg/m²/día, día 1 y 8, cada 28 días)

La SLP en el grupo CMF fue del 85%, 71%, 71% y 53%, a los 12, 24, 36 y 48 meses, y para el grupo que no recibió tratamiento con CMF del 68%, 31%, 19%, y 17% diferencias no significativas ($p=0,0674$). Para estas mismas pacientes, la SG fue del 94%, 63%, 51% y 42% para el grupo CMF, y del 85% a los 12 meses y 68% a los 36 meses para el otro grupo, diferencias que tampoco han resultado significativas ($p=0,388$).

IV.1.14.2 Tratamiento con FAC (ciclofosfamida 500 mg/m²/día, adriamicina 50 mg/m²/día y 5-fluorouracilo 500 mg/m²/día, cada 21 días)

La SLP y la SG en el grupo FAC versus el grupo que no recibió este tratamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,3654$ y $0,8216$, respectivamente).

IV.1.14.3 Tratamiento con FlexiFAC (ciclofosfamida 600 mg/m2/día, adriamicina 60-75mg/m2/día y ciclofosfamida 600 mg/m2/día, cada 21 días)

Igualmente entre las pacientes que recibieron FlexiFAC, la SLP a los 12, 24, 36 y 48 meses fue del 63%, 29%, 19% y 17%, frente al 81%, 50%, 30% y 26%, diferencias no significativas ($p=0,0671$); y la SG del grupo FlexiFAC fue del 93%, 63%, 50% y 39% frente al 94%, 66%, 53% y 50%, diferencias que carecen de significación estadística ($p=0,3508$).

IV.1.14.4 Tratamiento con taxanos

La SLP y la SG del grupo con taxanos no mostró diferencias significativas con respecto al grupo que no recibió este tratamiento ($p=0,7032$, $p=0,4089$ respectivamente).

IV.1.15 Influencia del esquema de quimioterapia intensiva :

La SLP en el grupo con tres drogas fue del 82%, 45%, 25% y 24% a los 12, 24, 36 y 48 meses, y para el grupo que recibió cuatro drogas del 67%, 32%, 22% y 19%, diferencias no significativas ($p=0,4767$). Para estas mismas pacientes, la SG fue del 94%, 70%, 52% y 32% para el grupo con tres drogas, y del 86%, 58%, 47% y 43%, en el mismo intervalo de tiempo, diferencias que tampoco han resultado significativas ($p=0,7930$).

IV.1.16 Influencia de la respuesta tras la quimioterapia de inducción :

IV.1.16.1 Respuesta completa :

Si consideramos las pacientes con respuesta completa tras el tratamiento de quimioterapia, la SLP fue del 78%, 60%, 39% y 34% a los 12, 24, 36 y 48 meses, y del 64%, 17%, 11% y 9% para el resto de las pacientes, diferencias significativas ($p=0,2411$).

En lo referente a la SG, para el grupo con respuesta completa fue del 96%, 87%, 78% y 69%, y para el grupo sin respuesta completa 92%, 52%, 36% y 28%, en el mismo periodo de tiempo, diferencias nuevamente con significación estadística ($p=0,1028$).

IV.1.16.2 Respuesta parcial :

La SLP en el grupo con respuesta parcial fue del 76%, 16%, 8% y 5%, a los 12, 24, 36 y 48 meses, y para el resto de pacientes del 60%, 44%, 31% y 28%, diferencias significativas ($p=0,0042$). En cambio, la SG en el grupo con respuesta parcial fue del 94%, 50%, 30% y 22%, frente al 92%, 76%, 67% y 59% en el grupo sin respuesta parcial, en el mismo periodo de tiempo, diferencias no significativas ($p=0,0005$).

IV.1.16.3 No evidencia de enfermedad (NED):

En el grupo de pacientes con NED, la SLP fue del 78%, 73%, 56% y 50%, frente al 67%, 21%, 13% y 9% del resto de pacientes, a los 12, 24, 36 y 48 meses, diferencias significativas ($p=0,0006$), al igual que las diferencias de SG en estas mismas pacientes : 89%, 84% y 73% del grupo NED versus el 91%, 56%, 41% y 34%, a los 24, 36 y 48 meses, del otro grupo ($p=0,0039$).

IV.1.17 Influencia del retraso en la administracion del tratamiento de quimioterapia intensiva:

Estudiando el retraso en la administración del tratamiento de quimioterapia intensiva tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre las pacientes que lo recibieron en los 4 primeros meses tras el diagnostico, de 4 a 8 meses, de 8 a 12 meses o mas de 12 meses.

La SLP y la SG fue practicamente la misma en los diferentes grupos, diferencias sin significacion estadistica ($p=0,4085$ y $p=0,5646$, respectivamente).

IV.1.18 Influencia de la respuesta tras la quimioterapia intensiva :

IV.1.18.1 Respuesta completa :

Respecto a las pacientes con respuesta completa tras el tratamiento de quimioterapia intensiva, al igual que en el grupo anterior la SLP y la SG mostraron diferencias significativas: la SLP , a los 12, 24, 36 y 48 meses, en el grupo con respuesta completa fue del 84 %, 53%, 34% y 31%, frente al 61%, 16% y 9% en el resto de los pacientes ($p=0,6535$). En lo referente a la SG de los pacientes con respuesta completa, los resultados obtenidos fueron del 93%, 77%, 71% y 61%, frente al 93%, 52%, 36% y 28% del grupo sin respuesta completa ($p=0,2372$).

En las pacientes con respuesta parcial tras el tratamiento de quimioterapia de induccion que alcanzaron una respuesta completa con quimioterapia intensiva no observamos diferencias significativas, en la SLP ($p=0,6836$) y SG ($p=0,9350$).

IV.1.18.2 Respuesta parcial:

En las pacientes con respuesta parcial tras el tratamiento de quimioterapia intensiva , tambien hemos encontrado diferencias de SLP y SG con respecto al resto de las pacientes. Asi, la SLP en el grupo con respuesta parcial , a los 12, 24, 36 y 48 meses, es del

76% ,16%,8% y 5% respectivamente, y en el grupo que no obtuvieron una respuesta parcial del 80%, 44%, 29% y 25%, diferencias significativas ($p=0,00001$), al igual que también son significativas las diferencias de SG: 90%, 35% y 10% en el grupo con respuesta parcial, frente a 94%, 73%, 66% y 54% en el otro grupo ($p=0,00001$).

IV.1.19 Influencia de la adición de radioterapia de consolidación :

Analizando la globalidad de la serie a los 12, 24, 36, 48 meses, la SLP fue del 81%, 60%, 38% y 0% en el grupo que recibió radioterapia de consolidación, y del 62%, 23%, 13% y 8% en el resto del grupo, respectivamente, diferencias con significación estadística ($p=0,0008$). Estos resultados se mantienen significativos cuando se analiza la SLP en relación a la respuesta lograda tras el tratamiento de quimioterapia intensiva.

Del mismo modo, la SG en el grupo que recibió radioterapia de consolidación fue del 94%, 69%, 66% y 59%, en el mismo periodo de tiempo, frente al 93%, 61%, 41% y 32% en el otro grupo, diferencias significativas ($p=0,0468$).

IV.2 ANALISIS MULTIVARIANTE DEL ESTUDIO

(MODELO DE COX)

IV.2.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL :

El análisis de supervivencia tiene la peculiaridad de que la variable dependiente 'tiempo' no tiene una distribución normal, más bien suele tener una distribución asimétrica, y aunque podrían intentarse transformaciones que la normalizaran, existe una segunda dificultad, y es que los datos son observaciones censuradas y existen pérdidas durante el seguimiento, lo que justifica un planteamiento específico.

La estimación de la función de supervivencia se basó en el análisis de la probabilidad de que ocurriera un evento en el tiempo t_i , y la probabilidad de que el evento ocurriera en un tiempo mayor que t_i , siendo la función de verosimilitud para toda la muestra el producto de probabilidades en cada tiempo en los que se observaba el evento, de este modo se asume que el evento para las pérdidas ocurren en un tiempo mayor que t_i .

La relación de la variable dependiente (tiempo de supervivencia global) y las variables independientes cuantitativas o cualitativas , se analizaron mediante el modelo de riesgo proporcional o de Cox , que plantea el logaritmo del riesgo relativo como una función lineal de las variables independientes, es decir , el riesgo relativo a diferencia del riesgo propiamente dicho, no depende del tiempo , si no que es constante a lo largo del mismo.

La estimación de los coeficientes de regresión se realizó maximizando la probabilidad de que en el tiempo t_i ocurra un evento justamente para el individuo i , condicionada a que existen n_i individuos en riesgo, extendido a todas las observaciones.

La selección de las variables se realizó por el método *adelante Wald* (*forward Wald*), añadiendo o quitando variables del modelo, si el valor p asociado al estadístico *Wald* era mayor de 0,1. Y el contraste de hipótesis sobre el modelo completo o sobre un conjunto de coeficientes con el *logaritmo del cociente de verosimilitudes* ($-2Llo$).

Las variables independientes consideradas inicialmente fueron ' número de órganos metastásicos', ' afectación ósea ', ' respuesta completa tras quimioterapia intensiva ', ' no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva ' y ' radioterapia de consolidación ', todas ellas categóricas y convertidas en variables ficticias o dummy. También se consideraron otras variables como ' receptores hormonales ', ' quimioterapia adyuvante', ' quimioterapia adyuvante con antraciclinas', ' supervivencia libre de enfermedad ', ' afectación partes blandas ' y ' afectación visceral'., para estudiar la presencia de interacción o confusión entre las variables, ayudando de este modo a estimar más adecuadamente los coeficientes de regresión.

Las variables fueron seleccionadas secuencialmente, añadiendo o eliminando hasta que se alcanzó un criterio global de significación estadística, basado en el estadístico *Wald*, que se distribuye como una ji-cuadrado con $n-1$ grados de libertad, y considerando la región crítica para el contraste $Wald > \chi^2$.

El modelo máximo incluyó las siguientes variables:

$$\frac{h(t, x)}{h_0(t)} = \exp(1,1024 \text{ RC TAMO} + 1,3287 \text{ NED TAMO} + 0,6843 \text{ HUESO})$$

lo cual nos da el riesgo relativo de un individuo, que es constante a lo largo del tiempo.

Se comparó los coeficientes de regresión obtenidos con modelos diferentes, no observando cambios, por lo que se consideró descartada la presencia de variables de confusión.

Para contrastar la existencia de interacción se crearon nuevas variables (número de órganos-hueso, visceral-RC TAMO, blandas-RC TAMO, blandas-NED TAMO, RT CONSOLIDACION-NED TAMO) que fueron el producto de las respectivas variables, y se hizo un nuevo modelo de regresión. En base a la prueba de *Wald* para el término de interacción, se aceptó la hipótesis nula de no existencia de interacción, y hubo que volver a ajustar el modelo con las variables iniciales ($p=0,4631$, $p=0,6536$, $p=0,3889$, $p=0,7678$, $p=0,3928$, respectivamente).

En el modelo finalmente considerado se analizó los índices de condición y la matriz de descomposición de varianzas para las variables independientes, no observando problemas de colinealidad, es decir, entre las variables incluidas no hubo dependencia lineal, lo que hubiera debilitado el análisis al proporcionar información redundante.

La contribución de cada variable independiente al modelo se analizó mediante el coeficiente de correlación parcial (R) que estudia la relación entre dos variables eliminando la influencia de las otras. La variable que más contribuyó fue ' respuesta completa tras quimioterapia intensiva ' con $R=0,1586$. También con $R=0,0994$ contribuyó la variable ' no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva ', y con un coeficiente de correlación parcial de $0,0950$ ' afectación ósea'.

La medición de la bondad de ajuste del modelo se realizó con el *logaritmo del cociente de verosimilitudes* ($-2Ll_0$), estadístico que se distribuye asintóticamente como una ji-cuadrado con $n-2$ grados de libertad. El valor asociado a $-2Ll_0$ fue $379,859$, y el valor p asociado al ji-cuadrado del modelo ($\chi^2 = 27,175$) fue $0,0001$, concluyendo que los parámetros estimados de las variables no son todos iguales a 0 ($H_0: \beta_1=\beta_2=\dots=\beta_i=0$).

En el modelo puede observarse que dos de las variables seleccionadas son componentes de la respuesta lograda tras la quimioterapia intensiva : ' respuesta completa' y ' no evidencia de enfermedad '; y la otra variable es intrínseca a la naturaleza de la enfermedad : ' afectación ósea '.

Los coeficientes estimados son realmente medidas del riesgo relativo, y están expresados como logaritmos, por lo que necesitan ser transformados, tomando el antilogaritmo, para que su efecto sobre el riesgo relativo pueda estimarse más fácilmente. Estos valores indican el cambio en el riesgo relativo por cambios unitarios en el predictor, manteniendo constantes los restantes predictores. También se presenta el intervalo de confianza del 95%. Puede observarse como la variable que

produce mayor cambio en el riesgo relativo es la ‘ no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva ‘ (RR: 3,77 IC95% 1,30-10,93), seguida de la ‘ respuesta completa tras quimioterapia intensiva ‘ (RR: 3,01 IC 95% 1,62-5,59) y ‘ afectación ósea ‘ (RR: 1,98 IC95% 1,12-3,48). Los efectos de la variable independiente sobre el riesgo relativo de la variable dependiente son multiplicativos, ya que el modelo de regresión modeliza el riesgo en cada momento como la función logarítmica de una combinación lineal de la variable dependiente.

La contribución del modelo a la explicación de la variable dependiente fue del 35%, ya que por el tamaño de la muestra y la consiguiente potencia del contraste con el que se rechazó la hipótesis nula (Ho: $\beta_1=\beta_2=\dots=\beta_i=0$), sólo resultaron significativos los coeficientes de las variables independientes que permitieron detectar una diferencia de riesgo relativo mayor del 30%.

Mediante el análisis de los residuales (diferencia entre las probabilidades observadas y las estimadas) se comprobó la fiabilidad del modelo en la predicción de la variable dependiente, pudiendo observar que la mayoría de los valores se encontraban próximos al intervalo 0,5-1,5, lo que sugería un modelo fiable.

VARIABLES	β	Wald	p	R	Exp (β)	IC 95%
RC TAMO	1,1024	12,1827	0,0005	0,1586	3,01	1,62-5,59
NED TAMO	1,3287	6,0034	0,0143	0,0994	3,77	1,30-10,93

HUESO	0,6843	5,6576	0,0174	0,0950	1,98	1,12-3,48
-------	--------	--------	--------	--------	------	-----------

IV.2.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN :

El objetivo en este análisis fue el mismo, plantear un modelo de regresión para la supervivencia libre de progresión, en función de variables independientes, que permitiera comparar dichas estimaciones, teniendo en cuenta el efecto de otras variables distintas de la que se utiliza para definir los grupos.

El modelo de regresión propuesto fue el modelo de riesgo proporcional o de Cox que plantea el logaritmo del riesgo relativo como una función lineal de variables independientes.

Las variables independientes fueron seleccionadas secuencialmente (método *adelante Wald* o *forward Wald*), y el coeficiente de regresión estimado por el método de máxima verosimilitud de la función de probabilidad condicionada en cada tiempo t_i . El estadístico *Wald* permitió contrastar la hipótesis nula $H_0: \beta_1=\beta_2=...=\beta_i=0$, es decir, el parámetro asociado a la variable en el modelo es nulo, eliminándola si el valor p asociado al estadístico *Wald* era mayor que 0,1.

Además se comprobó la bondad de ajuste del modelo con el *logaritmo del cociente de verosimilitudes*, considerando el modelo adecuado si el valor asociado tendía a 0. El contraste de hipótesis se basó en que dicho

estadístico se distribuye asintóticamente como una ji-cuadrado, con k grados de libertad.

Se seleccionó un subconjunto de todas las variables, que proporcionaran suficiente información, sin tener que utilizar el conjunto completo para evitar problemas de multicolinealidad entre las variables independientes.

Todas las variables incluidas fueron categóricas transformadas en el número adecuado de variables ficticias o *dummies*: ‘ respuesta completa tras quimioterapia intensiva’, ‘ no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva’, ‘ radioterapia de consolidación’, ‘ número de órganos metastásicos’, ‘afectación ósea’, ‘ afectación de partes blandas’ y ‘ afectación visceral’. La inclusión de otras variables como ‘ receptor hormonal’, ‘ quimioterapia adyuvante’, ‘ quimioterapia adyuvante con adriamicina’ y ‘ supervivencia libre de enfermedad’, no cambió el coeficiente de regresión de las variables inicialmente consideradas en el modelo, por lo que se descartó la presencia de variables de confusión.

Para contrastar la existencia de interacción se crearon nuevas variables (‘número de órganos-hueso’, ‘ visceral-respuesta completa tras quimioterapia intensiva’, ‘ afectación de partes blandas-respuesta completa tras quimioterapia intensiva’, ‘afectación de partes blandas-no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva’ y ‘ radioterapia de consolidación-no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva’), que fueron el producto de las respectivas variables, valorando posteriormente un modelo de regresión con las nuevas variables. Los coeficientes del término de interacción no fueron significativos por lo que se eliminaron del modelo.

La especificación del modelo supuso una relación estadística, resumida en la siguiente ecuación:

$$\frac{h(t, x)}{h_0(t)} = \exp(1,0246 \text{ RC}_{\text{TAMO}} + 2,1432 \text{ NED}_{\text{TAMO}})$$

donde $h(t, x) / h_0(t)$ representa la probabilidad de que en el tiempo t_i ocurra un evento justamente para el individuo i , condicionada a que existen n_i individuos en riesgo, función del efecto multiplicativo de las variables independientes.

Mediante el estudio de los índices de condición y la proporción de descomposición de la varianza, se descartó la presencia de colinealidad entre las variables independientes.

La contribución de cada variable independiente al modelo se realizó a través del coeficiente de correlación parcial (R). La variable que más contribuyó fue 'no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva' con $R=0,2041$, seguida de 'respuesta completa tras la terapia intensiva' con $R= 0,1426$.

La medida del ajuste global fue la *proporción del cociente de verosimilitudes (-2Llo)*, basado en la distribución ji-cuadrado, siendo en nuestro modelo significativo ($p=0,001$).

Aunque el modelo sólo explicó el 34% de la variación del riesgo de la variable dependiente, discriminó adecuadamente a la mayoría de los individuos, por lo que la inclusión de un número mayor de variables no

fue necesaria, amén de que se reduciría la parsimonia del modelo y debilitaría el análisis.

VARIABLES	β	Wald	p	R	Exp (β)	IC 95%
RC TAMO	1,0246	11,8496	0,0006	0,1426	2,78	1,55-4,99
NED TAMO	2,1432	11,8496	0,00001	0,2041	8,52	3,5- 20,73

IV.2.3 NO EVIDENCIA DE ENFERMEDAD :

El objetivo de este análisis fue encontrar el modelo de regresión más fiable en la predicción de la variable dependiente ‘ no evidencia de enfermedad ‘ tras la quimioterapia de inducción a partir del conjunto de variables independientes.

Para ello se utilizó el método estadístico de la regresión logística que permite analizar la relación entre una variable dependiente dicotómica y varias variables independientes cuantitativas y/o cualitativas.

En aras de la parsimonia científica se seleccionó un subconjunto de todas las variables, que proporcionaban suficiente información para la predicción de la variable dependiente y evitaba la colinealidad entre las variables independientes. Las variables incluidas fueron ‘ antraciclinas

adyuvante' , ' número órganos metastásicos ' , ' afectación ganglionar' , ' afectación partes blandas ' y ' afectación visceral ' , previa transformación en variables ficticias o *dummy*.

El modelo seleccionó el conjunto de variables que predecía de forma óptima los cambios en la odds ratio, para lo cual , utiliza como procedimiento de estimación el de Máxima Verosimilitud y la selección de las variables se realizó por el método *adelante Wald* , eliminando la variable cuya p-valor asociado al estadístico de *Wald* fuera mayor de 0,1.

La medida del ajuste global fue el *logaritmo del cociente de verosimilitudes (-2Llo)*, que sigue una distribución ji-cuadrado con $n-2$ grados de libertad.

El modelo de regresión logística modeliza la probabilidad de un proceso binomial como la función logística de una combinación lineal de la variable dependiente:

$$p/q = \exp (- 4,934 + 2,8089 \text{ AFECTACION GANGLIONAR} + 0,9645 \text{ NUMERO DE ORGANOS METASTASICOS})$$

Este modelo se considera adecuado al ser el valor χ^2 (16,971) correspondiente al estadístico $-2Llo$ (60,241) significativo ($p=0,0007$). Además el modelo clasifica correctamente el 91,25% de los individuos, con una especificidad y sensibilidad alta (66,67 % y 91,94 % , respectivamente)

	NED	NO NED
NED	10	5
NO NED	2	63

Se descartó la presencia de colinealidad entre las variables independiente mediante el cálculo de los índices de condición y la matriz de descomposición de la varianza de los estimadores.

Tampoco se observaron la presencia de variables de confusión ni interacción en los distintos modelos de regresión analizados.

La influencia de las variables consideradas en la explicación de la variable dependiente fue alta (35,82% y 13,76%, respectivamente), ya que por el tamaño de la muestra no resultaron significativos los coeficientes de regresión de las variables independientes que determinaban una razón de probabilidad menor del 30%. No obstante, aunque el modelo es adecuado el aumento del número de individuos ayudaría en su ajuste.

VARIABLE	β	Wald	p	Exp (β)	R	IC 95%
GANGLIONAR	2,8089	11,9027	0,0006	16,5919	0,3582	3,36-81,81
NUMERO ORGANOS	0,9645	3,4624	0,0628	2,6235	0,1376	0,95-7,25
CONSTANTE	-4,9345	7,1290	0,0076			

IV.2.4 RESPUESTA COMPLETA :

Los resultados del análisis de la variable dicotómica ' respuesta completa' , de acuerdo al modelo de regresión logística, sólo nos permitió identificar como covariables significativas de los datos estudiados, en los pacientes de nuestra serie , la ' afectación ósea'. La otra variable , ' número de órganos metastásicos' , que resultó significativa en el análisis univariante, no fue incluida en el modelo, posiblemente porque la variación de riesgo relativo de la variable dependiente fue baja, no teniendo el test la potencia suficiente para mostrar diferencias significativas.

Tampoco se observó la presencia de variables de confusión ni interacción, manteniendose el modelo inicial:

$$. p/q = \exp (0,3365 + 1,8230 \text{ AFECTACION OSEA })$$

Aunque dicho modelo es adecuado ($-2Ll_0 = 84,493$ $\chi^2 = 9,410$ $p = 0,002$) tiene una especificidad baja, por lo que no identifica adecuadamente los individuos que lograrán una respuesta completa.

	RC	NO RC
RC	0	23
NO RC	0	54

La inclusión de otras variables minimizaría la probabilidad de error tipo II o infraajuste pero ello exige aumentar el tamaño de la muestra , difícil por el tipo de tratamiento administrado .

V. TABLAS Y FIGURAS

V. TABLAS Y FIGURAS :

V.1 ANALISIS EXPLORATORIO DE DATOS

V.1.1 TABLAS

	Nº PACIENTES	MINIMO	MAXIMO	MEDIANA	DESV TIPICA	PORCENTAJE
EDAD	82	30	60	46	8	
ESTADO MENOPAUSICO 1= PREMENOPAUSICA 2= POSMENOPAUSICA	82	1	2	1		PRE= 55% POST= 45%
C. MAMA BILATERAL 1= SI 2= NO	82	1	2	2		SI= 6% NO= 94%
TAMAÑO TUMOR 1= <2 2= 2-5 3= >5 4= PIEL	82	1	4	2		<2 = 28% 2-5 = 40% >5 = 14% PIEL = 18%
GANGLIOS AFECTADOS 1= NO GANGLIOS 2= GANGLIOS NO FIJOS 3= GANGLIOS FIJOS 4= DESCONOCIDO	82	1	4	2		NO = 18% SI = 78% DESC = 4%
GANGLIOS AISLADOS	66	3	38	11	6.7	
PROPORCION AFECT / AISLADOS	71	0	1	0.4		0= 20% 0.25 = 2.8% 0.5 = 7% 1 = 14%

METASTASIS INICIO 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		SI= 20% NO= 80%
RECEPTOR ESTRO 1 = POSITIVOS 2= NEGATIVOS 3 = DESCONOCIDOS	82	1	3	2		1 =39% 2 =16% 3 =45%
QT ADYUVANTE 1 = SI 2 = NO	82	1	2	1		1 = 66% 2 = 34%
CMF ADY 1 = SI 2 = NO	80	1	2	2		1 = 43% 2 = 55%
FAC ADY 1 = SI 2 = NO	80	1	2	2		1 = 18% 2 = 79%
FEC ADY 1 = SI 2 = NO	80	1	2	2		1 = 5% 2 = 93%
AC ADY 1 = SI 2 = NO	80	1	2	2		1 = 1% 2 = 96%
EC ADY 1 = SI 2 = NO	80	1	2	2		1 = 2% 2 = 95%
HORMONO ADY 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 23% 2 = 77%
RT ADY 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 18% 2 = 82%
SLE CIR (meses)	82	0	137	28.63	28.61	
Nº ORG METAS	82	1	4	1		1 = 59% 2 = 24% 3 = 12% 4 = 5%
PIEL 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 21% 2 = 79%
MAMA CONTRALATERAL 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 1% 2 = 99%
GANGLIOS REG 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 16% 2 = 84%
SUPRACLAVICULAR 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 30% 2 = 70%
GANG MEDIASTINICOS	82	1	2	2		1 = 1% 2 = 99%
HUESO 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 36% 2 = 64%
PULMON 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 23% 2 = 77%

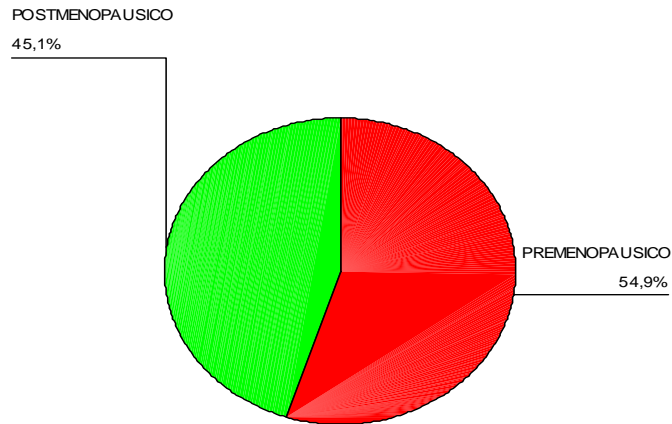
HIGADO 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 13 % 2 = 87 %
CEREBRO 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 1% 2 = 99 %
PLEURA 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 9% 2 = 91%
MEDULA OSEA 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 5% 2 = 95%
OVARIO 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 5% 2 = 95%
HORMONO METAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 16% 2 = 84%
RT METAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 15 % 2 = 85%
HORMONO RREFRACTARIAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 40% 2 = 60%
CMF METAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 8.5% 2 = 91.5%
FAC METAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 16% 2 = 84%
FEC METAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 8.5% 2 = 91,5%
FLEXIFAC METAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	1		1 = 61 % 2 = 39%
TAXANOS METAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 10% 2 = 90%
OTRAS QT METAS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 12% 2 = 88%
RC 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 24% 2 = 76%
RP 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 45% 2 = 55%
ESTABILIZACION 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 4% 2 = 96%

PROGRESION 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 7% 2 = 93%
NED 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 20% 2 = 80%
RT POSTERIOR 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 40% 2 = 60%
RETRASO DX-TAMO	82	0	103	11.78		
RC TAMO 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 38% 2 = 62%
RP TAMO 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 18% 2 = 82%
ESTAB TAMO 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 8% 2 = 92%
PROGRESION TAMO 1 = SI 2 = NO 3 = PERDIDOS	82	1	2	2		1 = 5% 2 = 95%
NED TAMO 1 = SI 2 = NO 3 = PERDIDOS	82	1	2	2		1 = 23% 2 = 77%
SLP (meses)	82	2	92	25.5	21.75	
SG (meses)	82	4	92	39	23.85	
EXITUS 1 = SI 2 = NO	82	1	2	1		1 = 70% 2 = 30%
MUERTE TOXICA 1 = SI 2 = NO	82	1	2	2		1 = 5 % 2 =95%
SEGUIMIENTO (meses)	82	4	98	41	26.2	

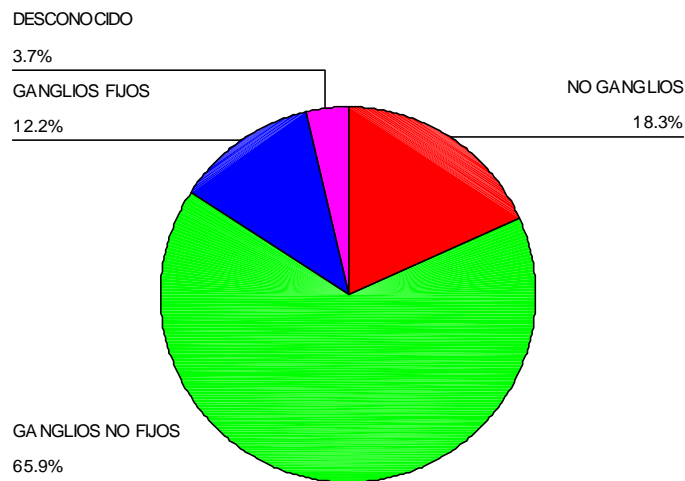
V.1.2 REPRESENTACION GRAFICA:

V.1.2.1 VARIABLE CUALITATIVA :

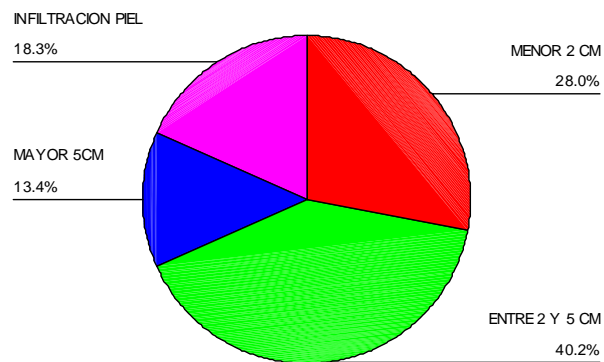
ESTADO MENOPAUSICO



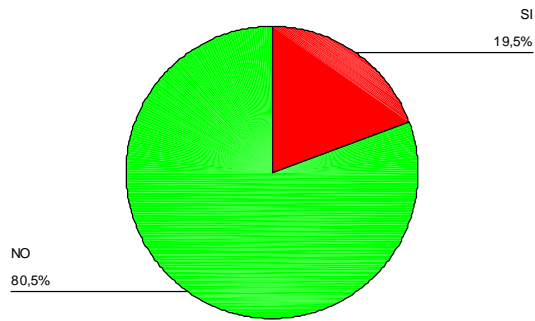
GANGLIOS AFECTADOS



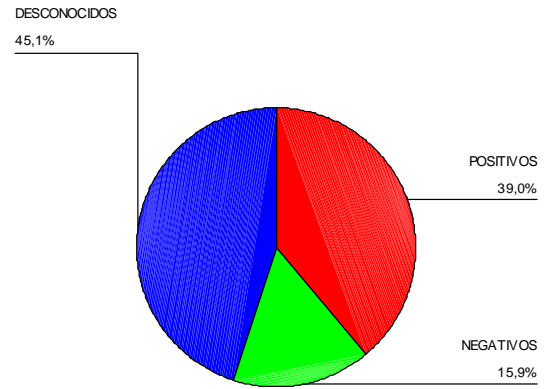
TAMAÑO TUMORAL



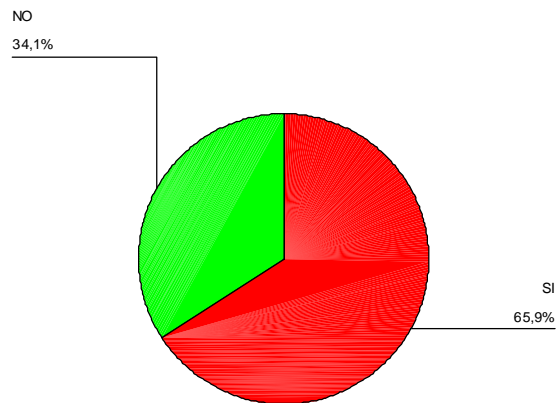
METASTASIS AL DIAGNOSTICO



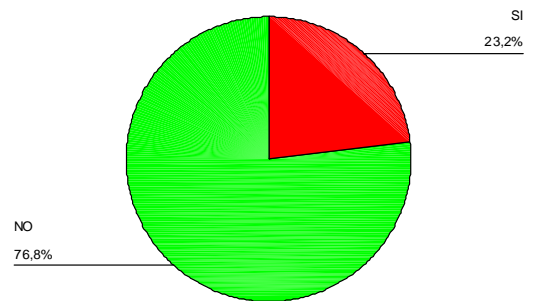
RECEPTOR ESTROGENICO



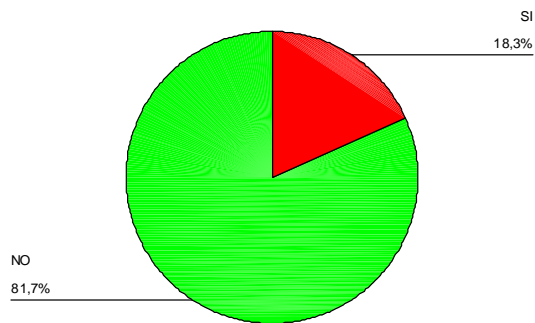
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE



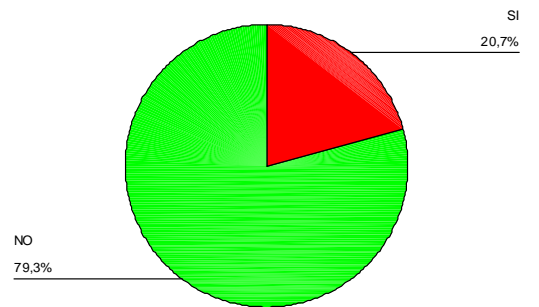
HORMONOTERAPIA ADYUVANTE



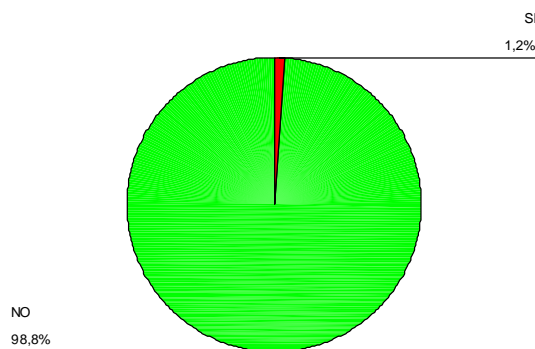
RADIOTERAPIA ADYUVANTE



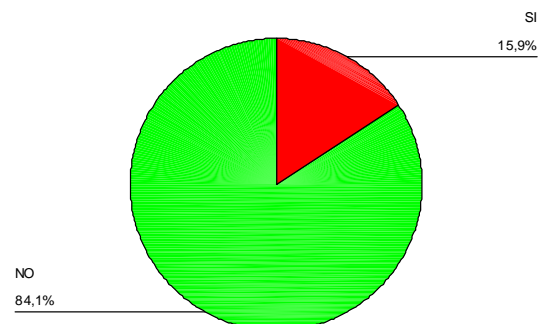
AFECTACION PIEL



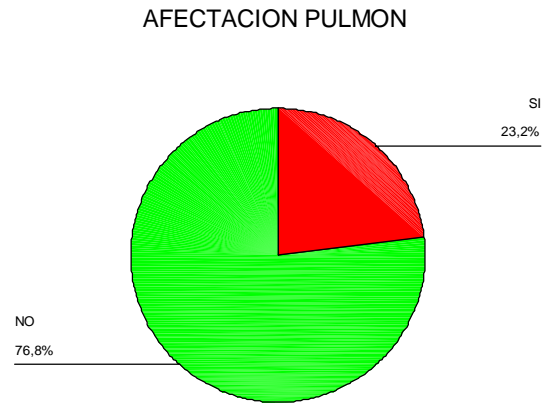
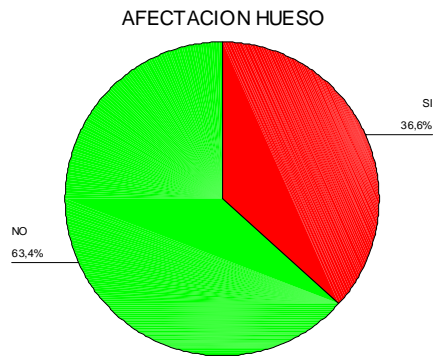
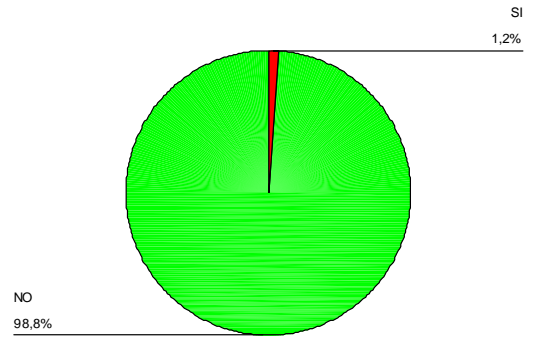
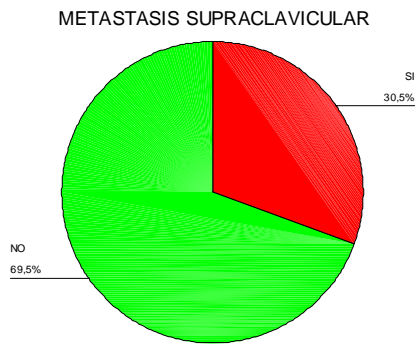
MAMA CONTRALATERAL



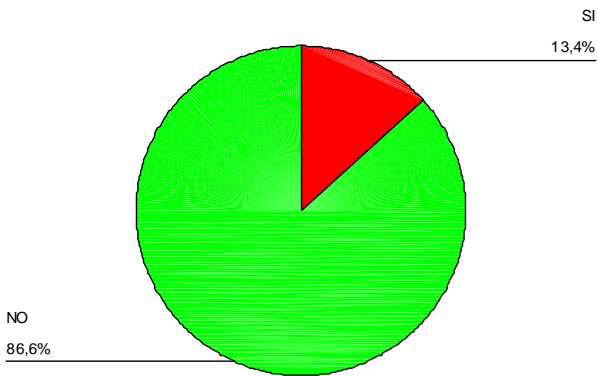
AFECTACION DE GANGLIOS REGIONALES



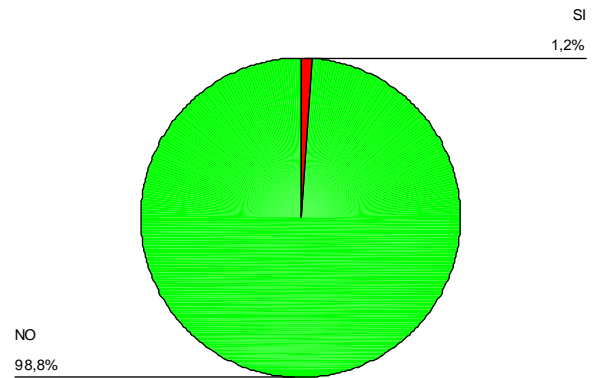
GANGLIOS MEDIASTINICOS



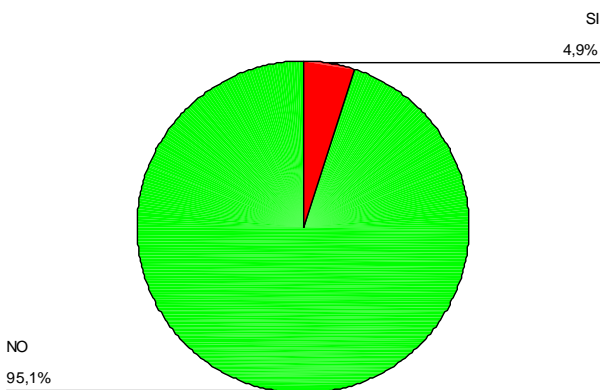
AFECTACION HIGADO



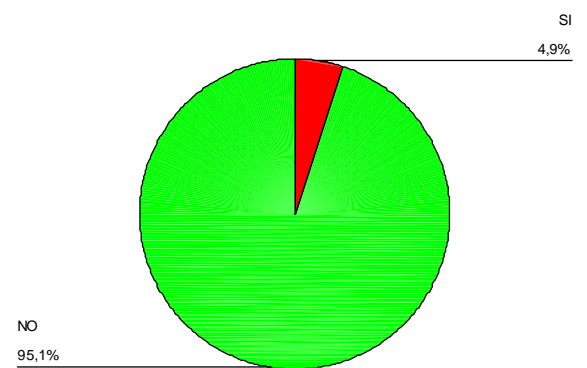
AFECTACION CEREBRO



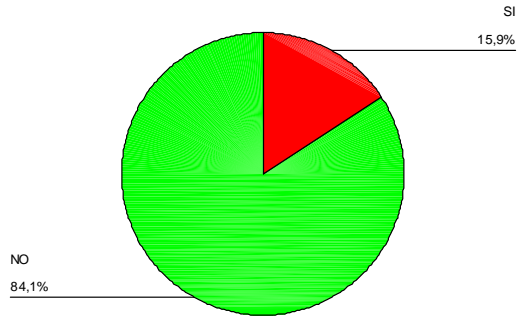
AFECTACION MEDULA OSEA



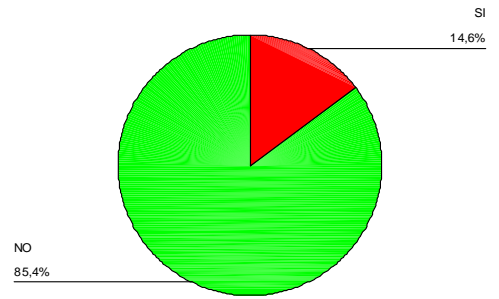
AFECTACION OVARIO



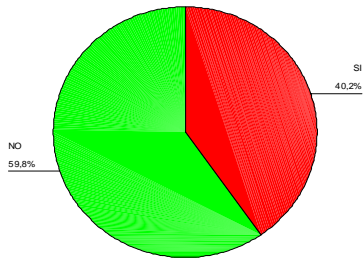
HORMONOTERAPIA METASTASIS



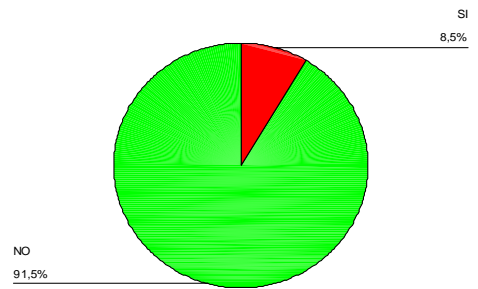
RADIOTERAPIA METASTASIS



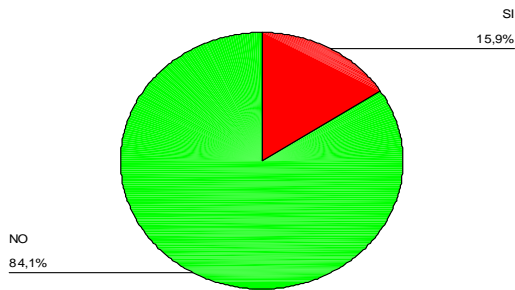
HORMONORREFRACTARIA



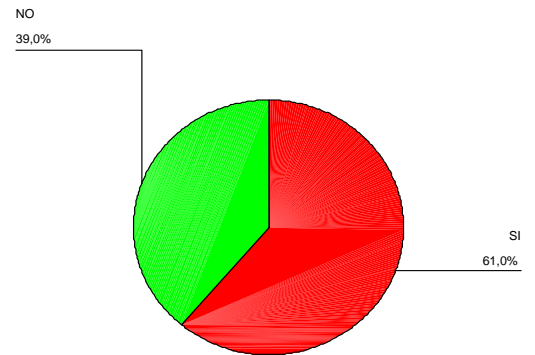
QUIMIOTERAPIA CMF



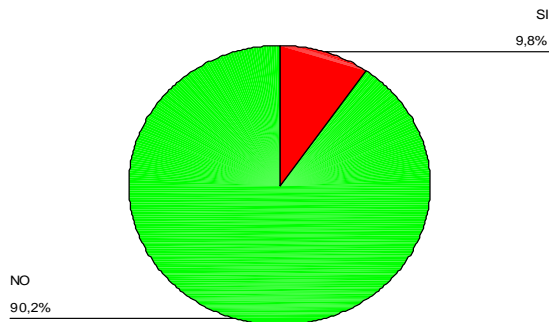
QUIMIOTERAPIA FAC



QUIMIOTERAPIA FLEXIFAC

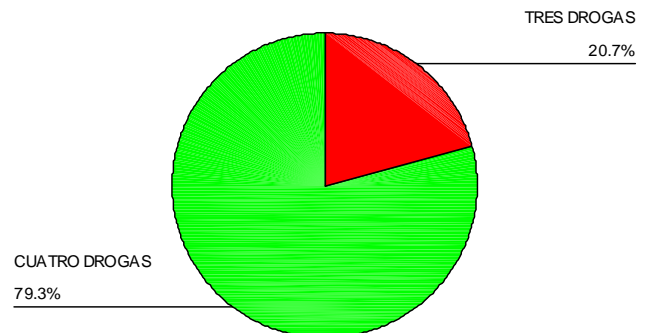


QUIMIOTERAPIA TAXANOS

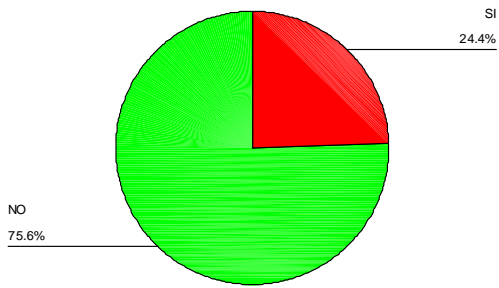


NUMERO DE DROGAS

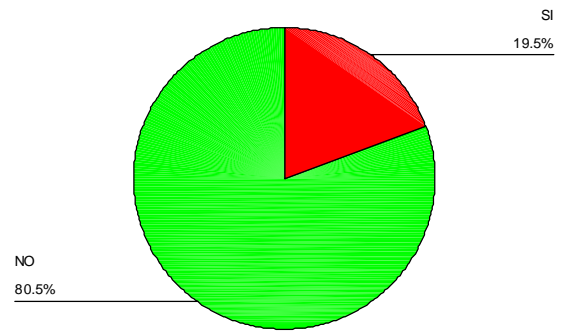
QT INTENSIVA



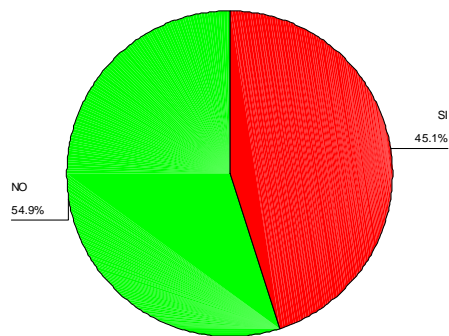
RESPUESTA COMPLETA



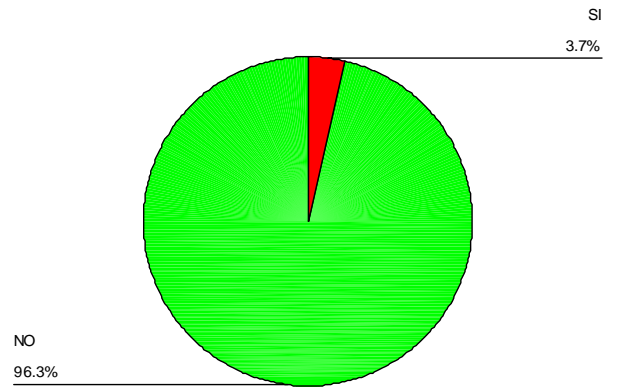
NO EVIDENCIA ENFERMEDAD



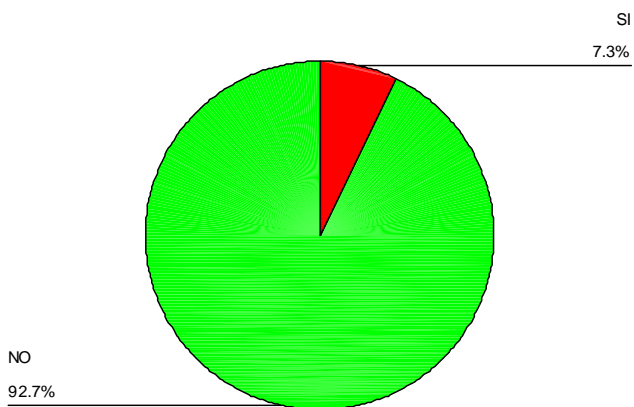
RESPUESTA PARCIAL



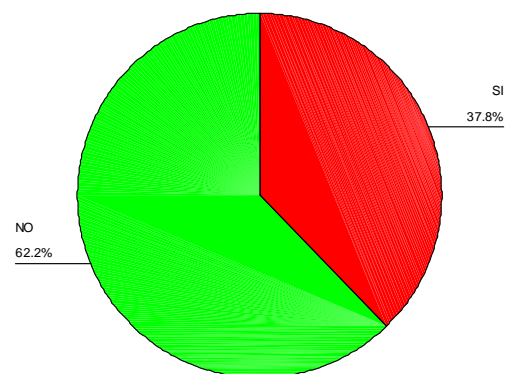
ESTABILIZACION



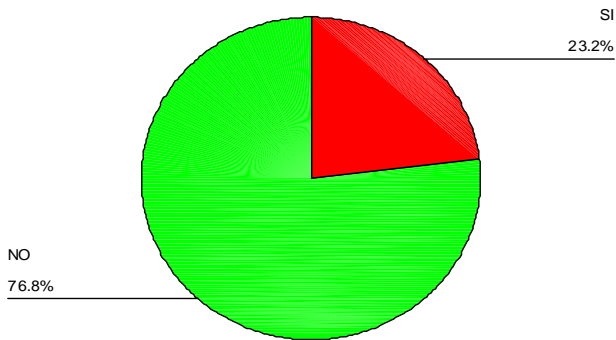
PROGRESION



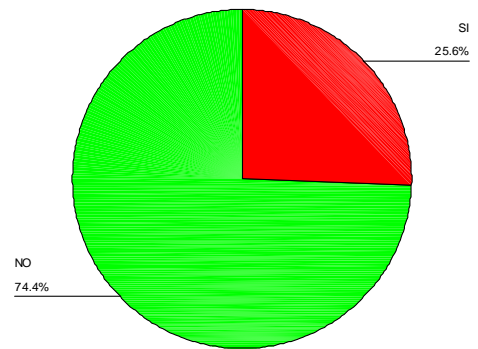
RC TRAS TAMO



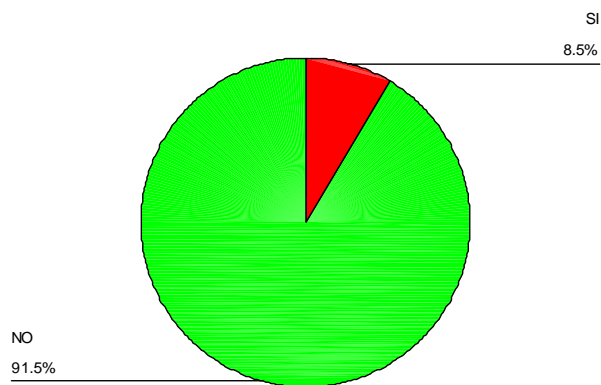
NED TRAS TAMO



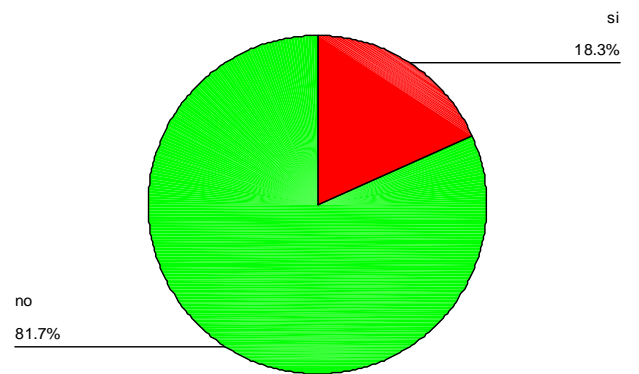
RP TRAS TAMO



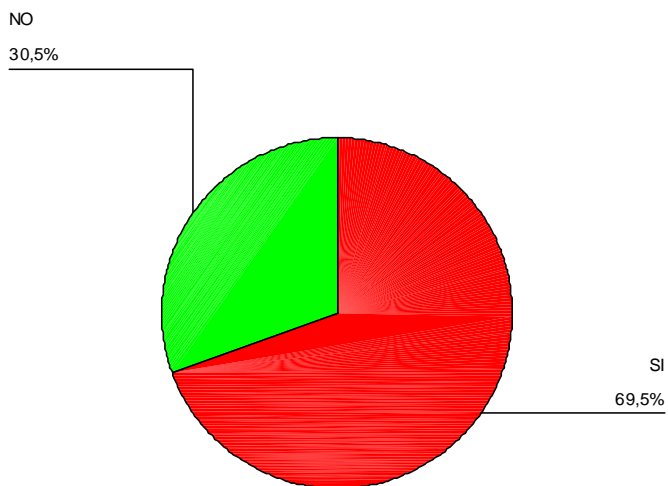
ESTABILIZACION TRAS TAMO



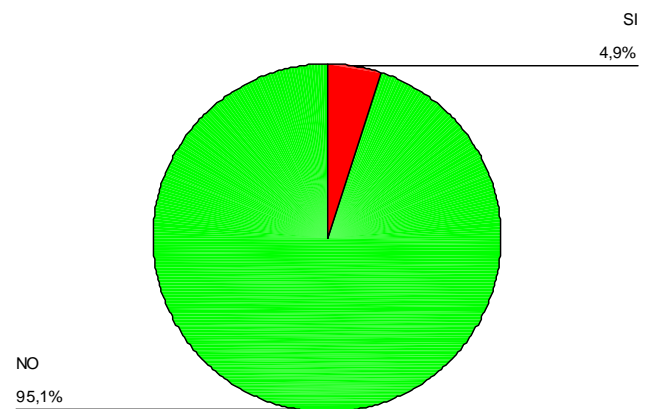
respuesta parcial a completa o ned



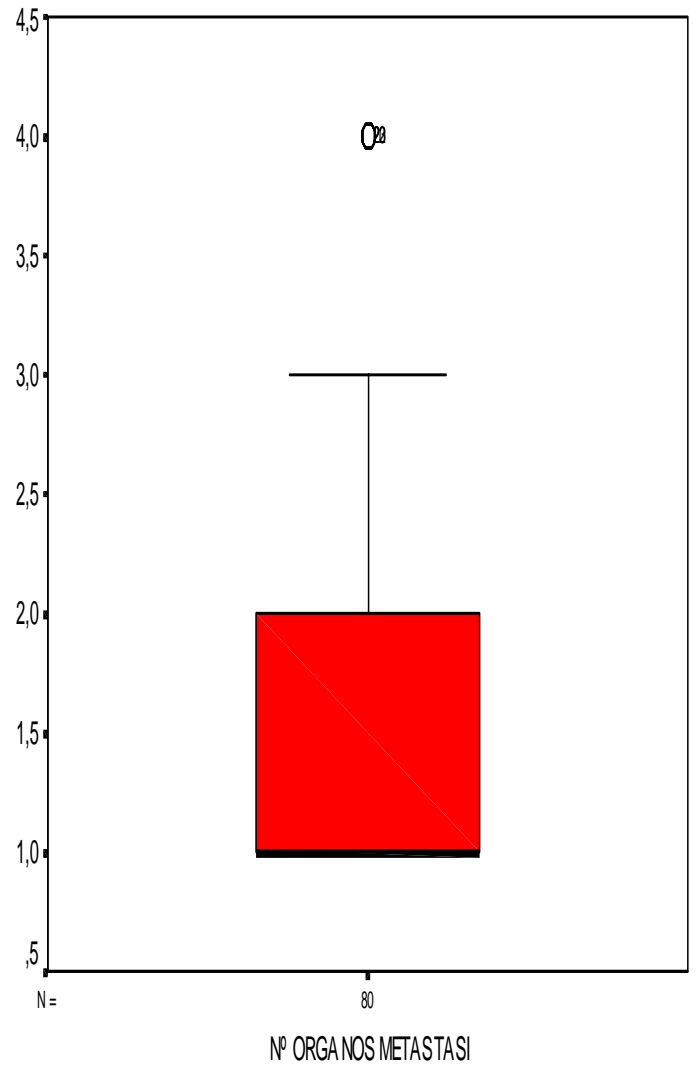
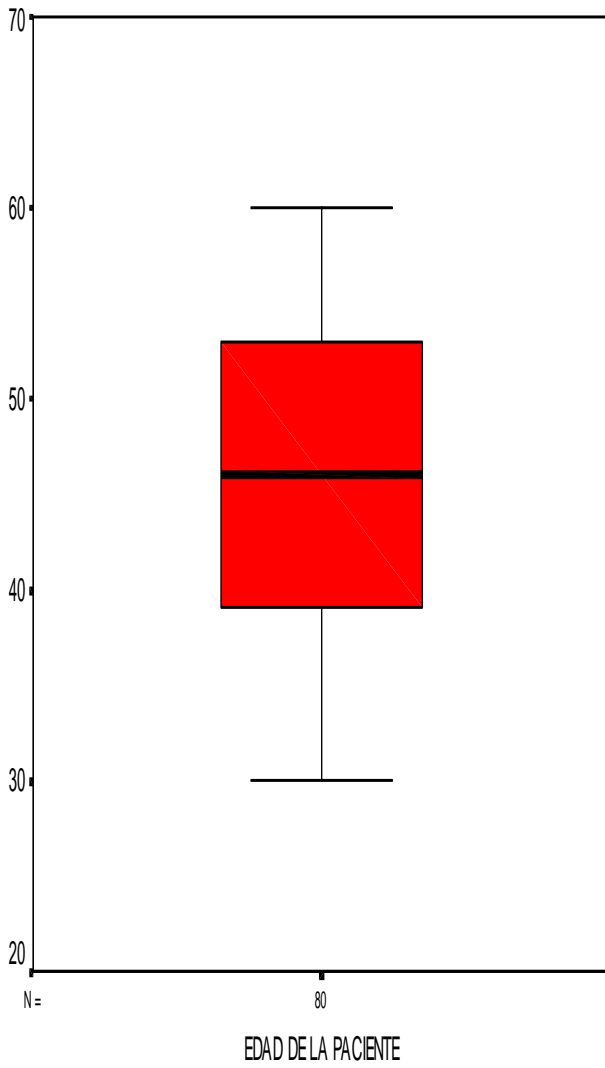
EXITUS

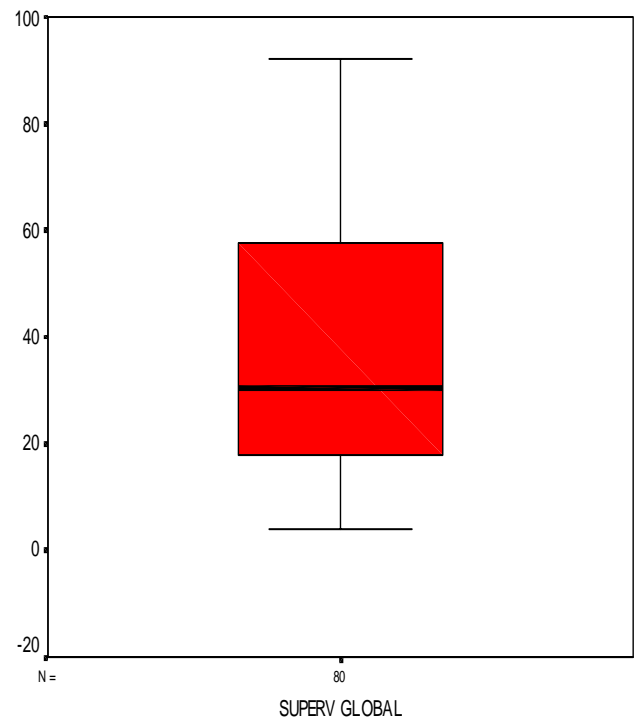
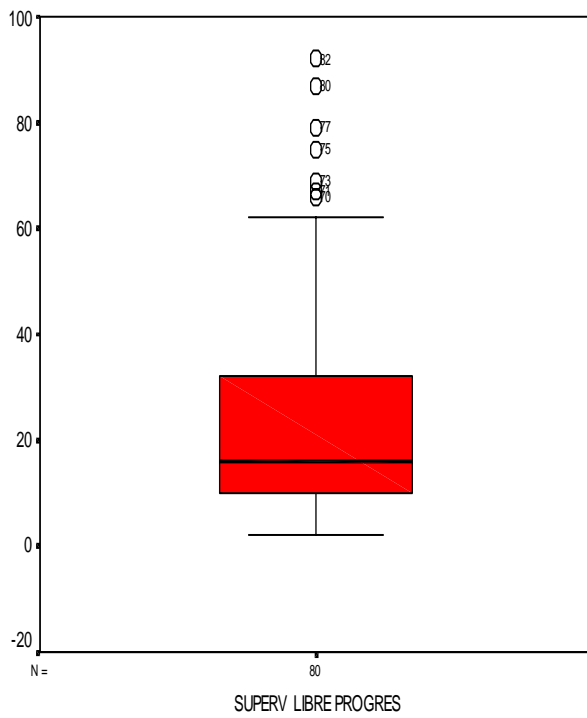
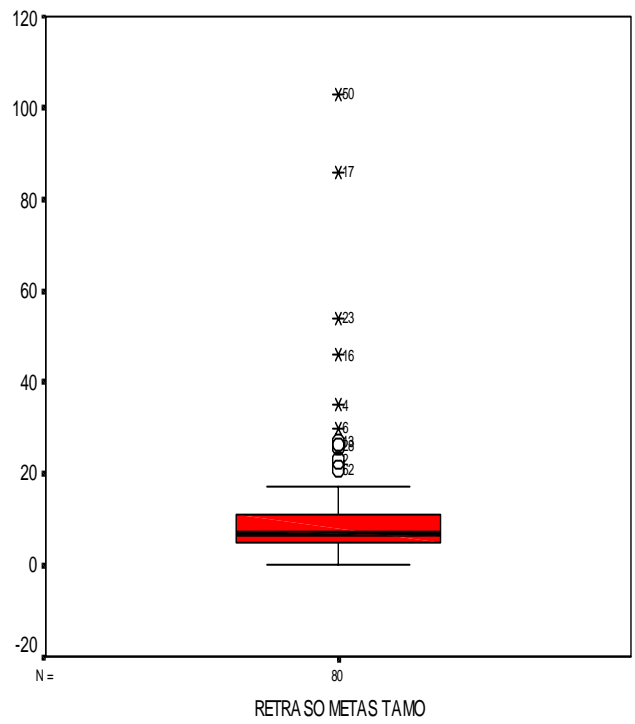
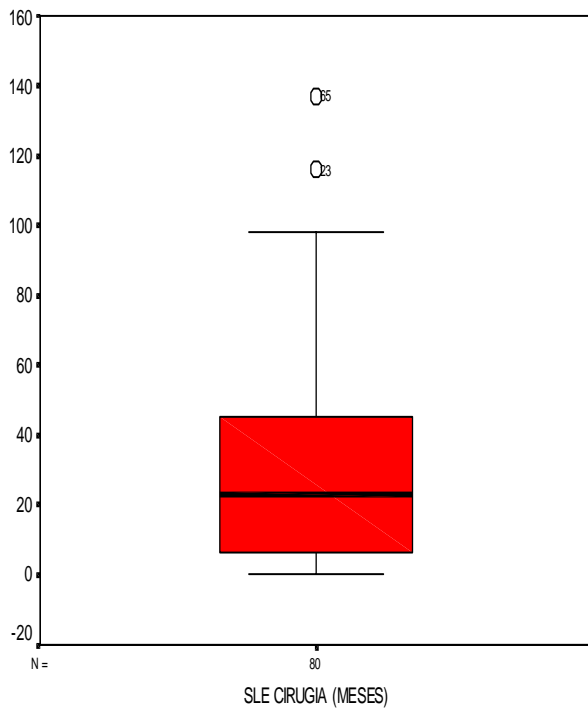


MUERTE TOXICA



V.1.2.2 VARIABLES CUANTITATIVAS:





V.2 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA (KAPLAN-MEIER)

V.2.1 TABLAS

V.2.1 .1 SUPERVIVENCIA GLOBAL :

VARIABLE	ESCALA	12 MESES	24 MESES	36 MESES	48 MESES	P	EXP (β)	IC 95%
EDAD	<39	90	57	48	38	0,7636	0,79	0,39-1,61
	40-47	94	64	52	45			
	48-53	96	75	54	45			
	>53	95	73	51	43			
MENOPAUSIA	PRE	93	58	51	42	0,5661	1,17	0,68-2,02
	POST	94	71	51	46			
TAMAÑO	<2	95	68	54	45	0,49	1,17	0,6-2,27
	2-5		62	44	37			
	>5	90	70		60			
GANGLIOS	NO	93	66	46	40	0,47	0,86	0,43-1,69
	SI-NO FIJOS	92	64	50	42			
	SI-FIJOS	80	50	50				
METASTASIS INICIO	SI	81	56	50	44	0,8394	1,07	0,55-2,09
	NO	97	66	52	43			
RECEPTOR	POSITIVO	93	66	57	46	0,65	0,96	0,42-2,19
	NEGATIVO		61	54				
	DESCONOCIDO	91	63	46	37			
QT ADY	SI	98	65	52	42	0,8301	0,94	0,53-1,66
	NO	92	61	50	46			
QT ADY ANTRA	SI	95	75	60	49	0,33	0,73	0,38-1,4
	NO	92	61	50	46			
HORM ADY	SI		53	42	37	0,4625	1,26	0,68-2,33
	NO	92	68	54	46			
RT ADY	SI		78	57		0,2503	0,66	0,31-1,40
	NO	92	61	50	40			
SLE	<7	90	61	57	47	0,3212	0,98	0,45-2,13
	8-22	90	45	25	25			
	23-45	90	61	57	42			
NUMERO ORGANOS	1	93	70	56	50	0,0136	1,79	0,98-3,26
	2	90	55	40	35			
	3	90	50	30				
	4	75	0					
PIEL	SI		62	56	44	0,9727	1,01	0,52-1,97
	NO	92	64	50	43			
GANGLIOS	SI		58		50	0,8257	0,92	0,43-1,95
	NO	92	65	50	42			
SUPRACLAVICULAR	SI	92	54	50	46	0,9172	0,97	0,54-1,75
	NO	94	68	52	42			
BLANDAS	SI	89	57	53	46	0,3726	0,78	0,46-1,33
	NO	88	65	42	34			
HUESO	SI	93	46	28	21	0,0017	0,41	0,24-0,70

Tablas y Figuras

	NO	94	74	64	56			
PULMON	SI		72	44	33	0,537	1,22	0,66-2,24
	NO	95	62	53	47			
HIGADO	SI	91	45	27	18	0,1066	1,9	0,92-3,9
	NO	94	67	55	48			
HORMOMET	SI	91	36	27		0,0848	1,99	0,96-4,10
	NO	94	69	57	48			
RT MET	SI	91	36		18	0,1405	1,78	0,87-3,65
	NO	94	69	54	48			
HORMONORR EFRACT	SI	97	51	42	39	0,5672	1,17	0,68-2,03
	NO	92	72	57	46			
CMF MET	SI	94	63	51	42	0,388	0,65	0,23-1,82
	NO	85		68				
FAC MET	SI	92	61	46	38	0,8216	0,92	0,43-1,95
	NO	94	65	52	44			
FEC MET	SI		57	42		0,54	1,32	0,56-3,1
	NO	93	65	52	43			
FLEXIFAC	SI	93	63	50	39	0,3508	1,3	0,74-2,27
	NO	94	66	53	50			
TAXANOS	SI		62	37		0,4089	1,46	0,62-3,45
	NO	93	64	53	46			
QTI N° DROGAS	3D	94	70	52	32	0,7930	0,91	0,48-1,75
	4D	86	58	47	43			
RC	SI	96	87	78	69	0,1028	1,70	0,89-3,23
	NO	92	52	36	28			
RP	SI	94	50	30	22	0,0005	0,34	0,20-0,60
	NO	92	76	67	59			
NED	SI		89	84	73	0,0039	3,89	1,54-9,79
	NO	91	56	41	34			
RT POST	SI	94	69	66	59	0,0468	1,75	1,0-3,05
	NO	93	61	41	32			
RETRASO DX- TAMO	<6	90	57	50	42	0,5646	1,19	0,7-2,0
	>7	92	64	47	40			
RC TAMO	SI	93	77	71	61	0,2372	1,39	0,80-2,40
	NO	93	52	36	28			
RP TAMO	SI	90	35	10		0,00001	0,29	0,16-0,53
	NO	94	73	66	54			
NED TAMO	SI	92	75			0,0029	3,67	1,56-8,62
	NO	94	60	46	36			
RP-RC	SI	80	50	50	40	0,9350	0,97	0,49-1,92
	NO	92	46	21	14			

V.2.1.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION :

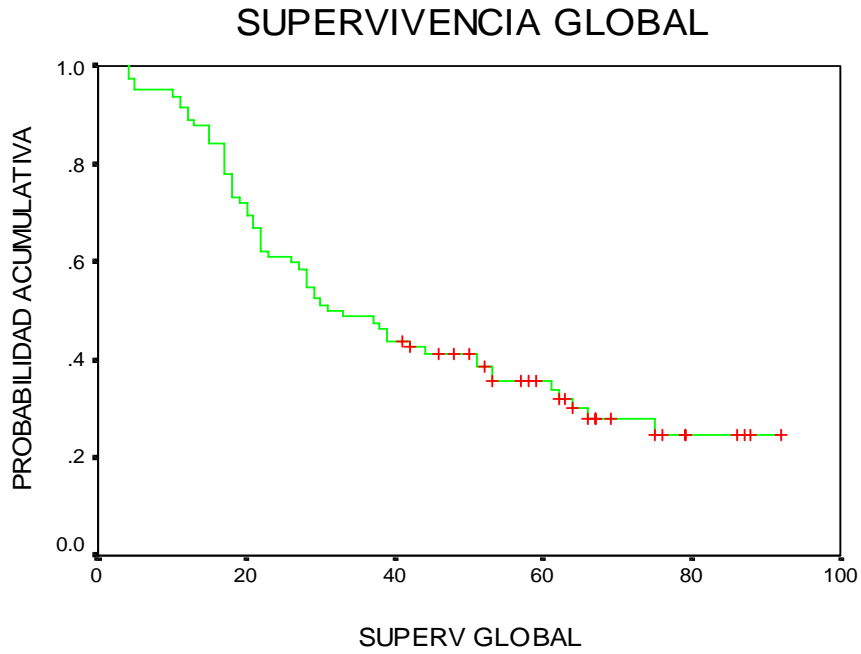
VARIABLE	ESCALA	12 MESES	24 MESES	36 MESES	48 MESES	P	EXP (β)	IC 95%
EDAD	<39	57	33	28	28			
	40-47	76	44	27	18	0,8588	1,02	0,81-1,28
	48-53	75	37	18	17			
	>53	73	35	17	25			
MENOPAUSIA	PRE	68	40	28	25	0,3962	0,8	0,49-1,32
	POST	72	29	17	14			
TAMAÑO	<2	82	46	36	30			
	2-5	69	33	21	18	0,3214	0,49	0,23-1,05
	>5	63	27					
GANGLIOS	NO	73	37	22	15			
	SI-NO FIJOS	79	37	27	25	0,20	0,32	0,09-1,16
	SI-FIJOS	50	30	10	10			
METASTASIS INICIO	SI	75	25					
	NO	72	37	23	19	0,9766	1	0,53-1,89
RECEPTOR	POSITIVO	71	44	29				
	NEGATIVO	69	30			0,7282	1,09	0,64-1,86
	DESCONOCIDO	70	27	16	10			
QT ADY	SI	70	35	23	19	0,7282	1,09	0,64-1,86
	NO	70	35	23				
QT ADY ANTRA	SI	66	42	21	21	0,7884	1,08	0,61-1,9
	NO	75	32	24	20			
HORM ADY	SI	89	36	30	23	0,6508	0,87	0,49-1,56
	NO	64	34	21	19			
RT ADY	SI	66	40	26	20	0,6849	0,87	0,46-1,64
	NO	71	34	22	21			
SLE	<7	66	28	23				
	8-22	68	23			0,8184	0,82	0,42-1,6
	23-45	71	47	31	25			
NUMERO ORGANOS	1	80	42	33	28			
	2	60	30	15		0,0015	1,63	0,91-2,93
	3	50	26	0			2,1	0,99-4,44
	4	25					5	1,68-14,8
PIEL	SI	64	41	23		0,9609	0,98	0,53-1,81
	NO	71	33	23	19			
GANGLIOS	SI	75	50	20		0,6384	0,84	0,41-1,71
	NO	69	32	23	20			
SUPRACLAVICULAR	SI	68	38	25	21	0,9030	0,96	0,56-1,65
	NO	69	33	22	18			
BLANDAS	SI	64	45	28	28	0,1961	0,72	0,43-1,18
	NO	74	22	17	10			
HUESO	SI	60	17	10		0,0191	0,54	0,32-0,90
	NO	76	45	30	26			
PULMON	SI	63	21	10	5	0,0974	1,59	0,91-2,75
	NO	75	39	27	25			
HIGADO	SI	63	22	11	5	0,2840	1,47	0,72-2,99

Tablas y Figuras

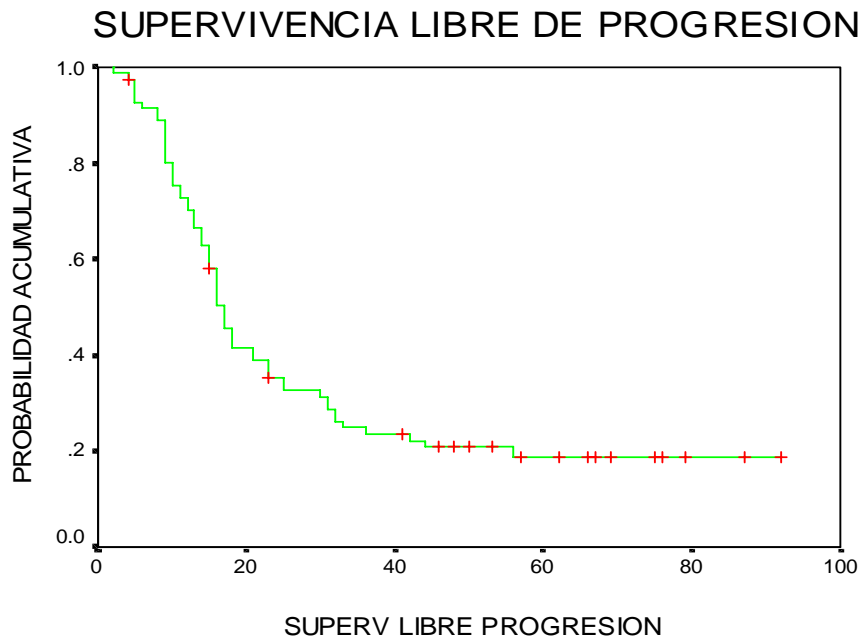
	NO	71	36	25	22			
HORMOMET	SI	46	11			0,0166	2,26	1,16-4,42
	NO	75	39	25	22			
RT MET	SI	50	16	8		0,0398	1,98	1,03-3,82
	NO	73	38	26	22			
HORMONORREFRACT	SI	69	30	26	23	0,8621	1,04	0,63-1,72
	NO	70	38	21	19			
CMF MET	SI	85	71	71	53	0,0674	0,33	0,10-1,08
	NO	68	31	19	17			
FAC MET	SI	92	46	27	27	0,3654	0,73	0,37-1,43
	NO	69	33	22	19			
FEC MET	SI	85	28	14	0	0,6048	1,23	0,55-2,7
	NO	71	36	24	22			
FLEXIFAC	SI	63	29	19		0,0671	1,61	0,96-2,68
	NO	81	50	30	26			
TAXANOS	SI	75	33			0,7032	0,8370	0,33-2,09
	NO	69	35	21	19			
QTI N° DROGAS	3D	82	45	25	24	0,4767	1,25	0,66-2,35
	4D	67	32	22	19			
RC	SI	78	60	39	34	0,2411	1,41	0,79-2,53
	NO	64	17	11	9			
RP	SI	76	16	8	5	0,0042	0,47	0,28-0,78
	NO	60	44	31	28			
NED	SI	78	73	56		0,0006	5,05	2- 12,73
	NO	67	21	13	9			
RT POST	SI	81	60	38		0,0008	2,52	1,46-4,32
	NO	62	23	13	8			
RETRASO DX-TAMO	<6	64	33	19	19	0,4085	1,22	0,75-2
	>7	76	37	27	21			
RC TAMO	SI	84	53	34	31	0,6535	1,12	0,67-1,84
	NO	61	16	9				
RP TAMO	SI	76	16	8	5	0,00001	0,309	0,17-0,54
	NO	80	44	29	25			
NED TAMO	SI	64	50	33		0,0004	4,23	1,91-9,39
	NO	71	30	19	16			
RP-RC	SI	80	30	20	10	0,0836	0,88	0,48-1,60
	NO	75	11	3	22			

V.2 .2 REPRESENTACION GRAFICA

SUPERVIVENCIA GLOBAL



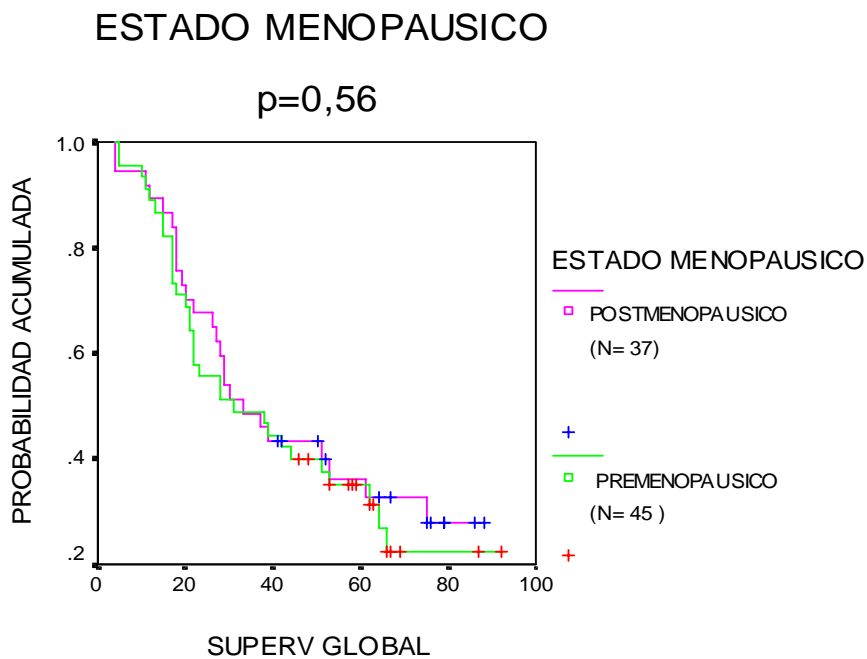
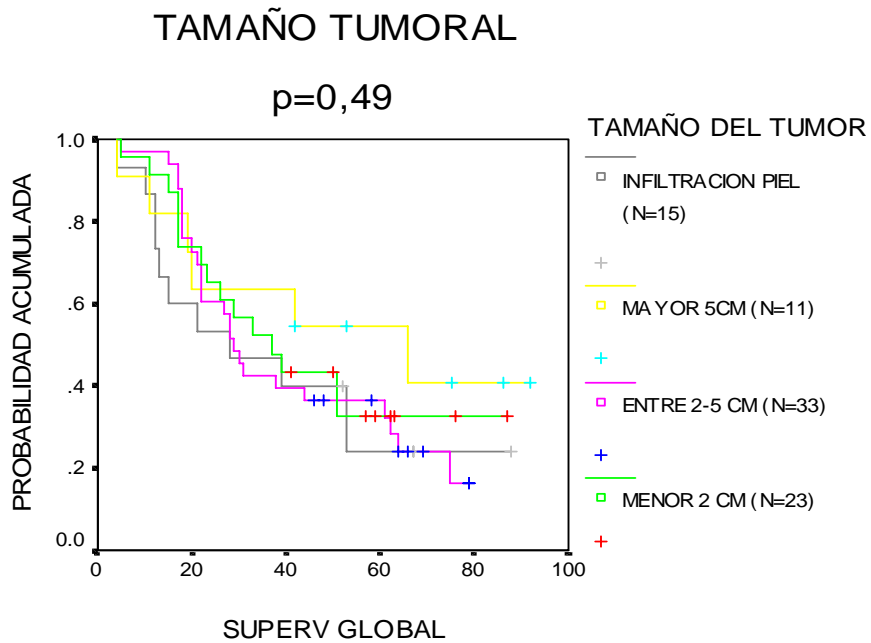
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION



V.2.2.1 ANALISIS UNIVARIANTE

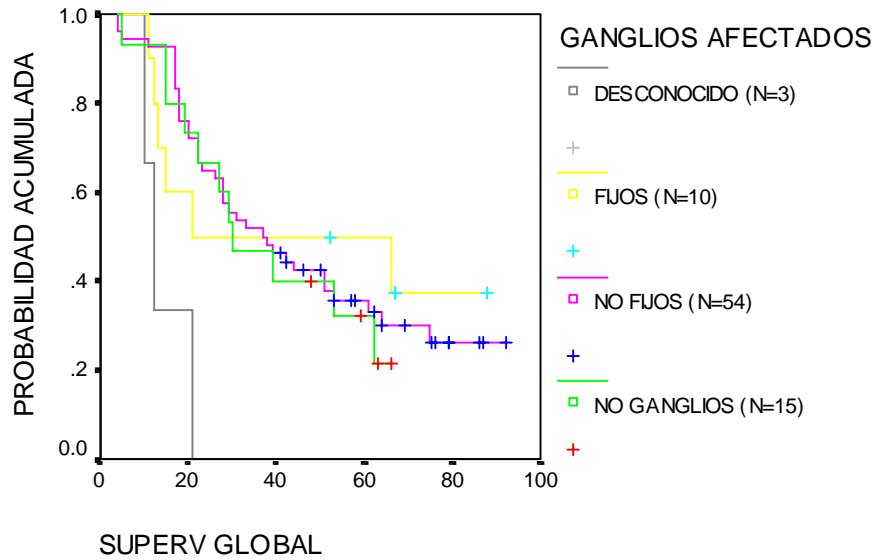
V.2.2.1.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL

V.2.2.1.1.1 VARIABLES SIN CAPACIDAD PRONOSTICA DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL



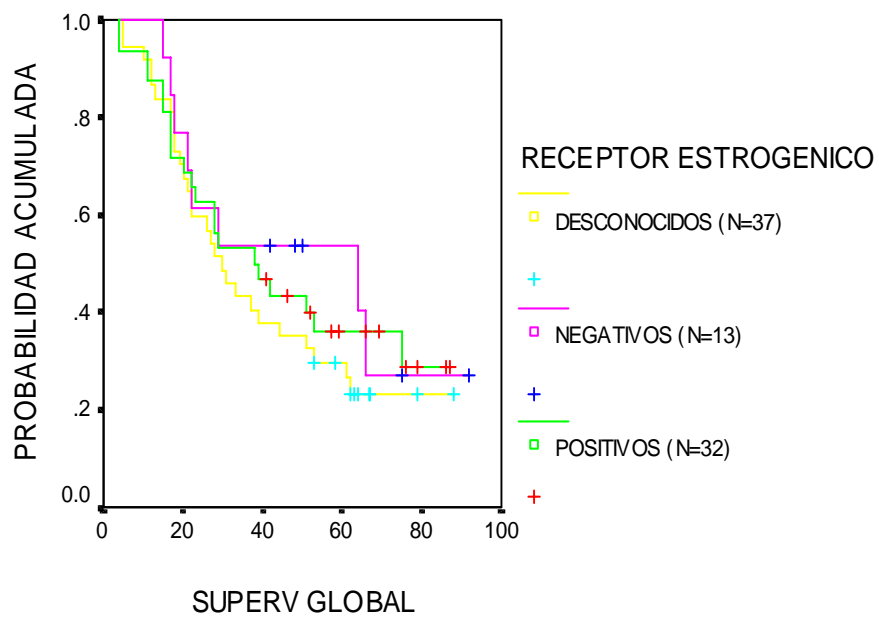
GANGLIOS AFECTADOS

p=0,03



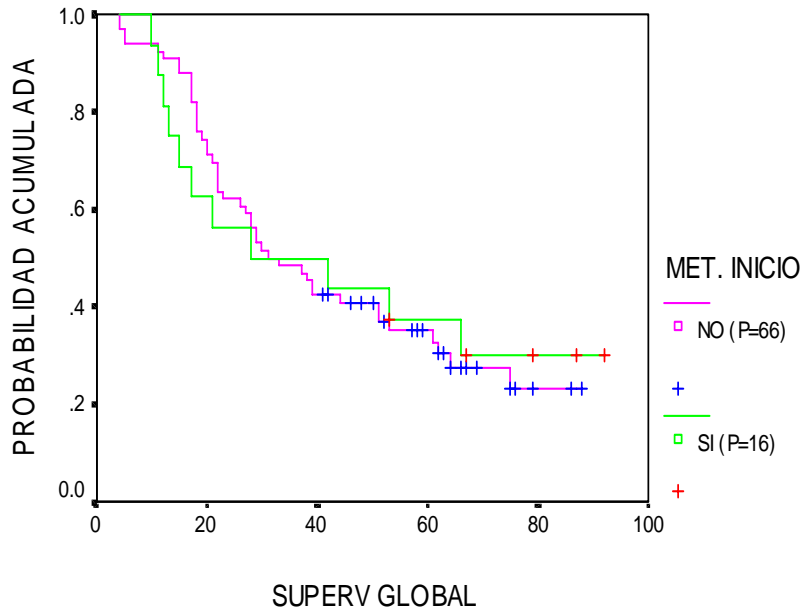
RECEPTOR ESTROGENICO

P=0,65



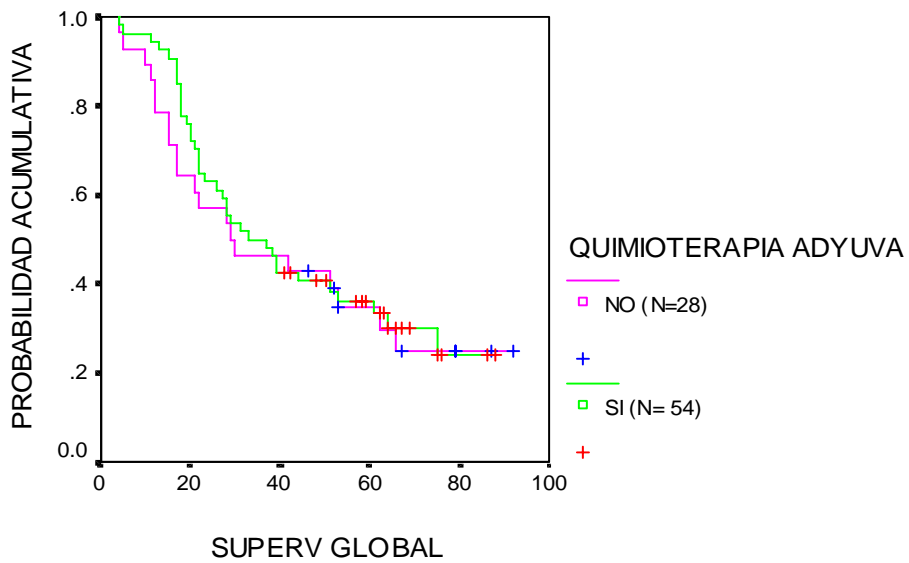
METASTASIS AL DIAGNOSTICO

0,83



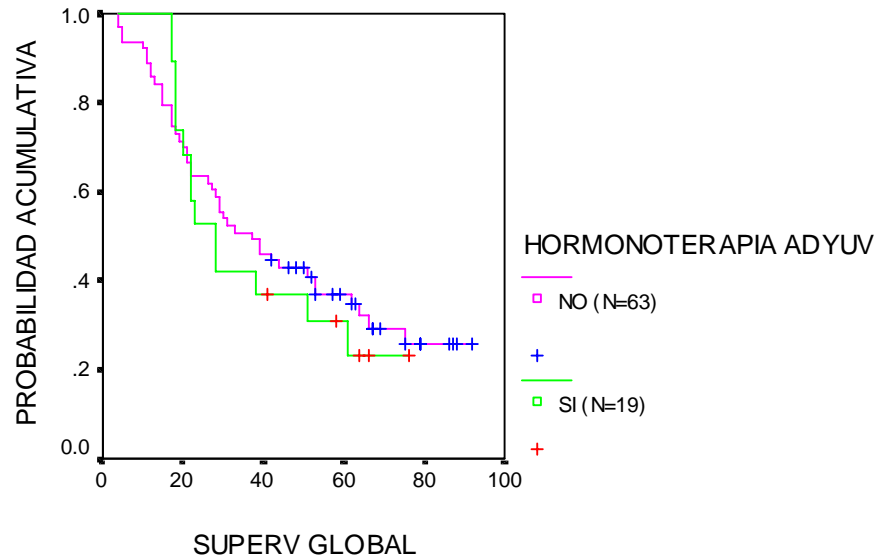
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

P=0,83



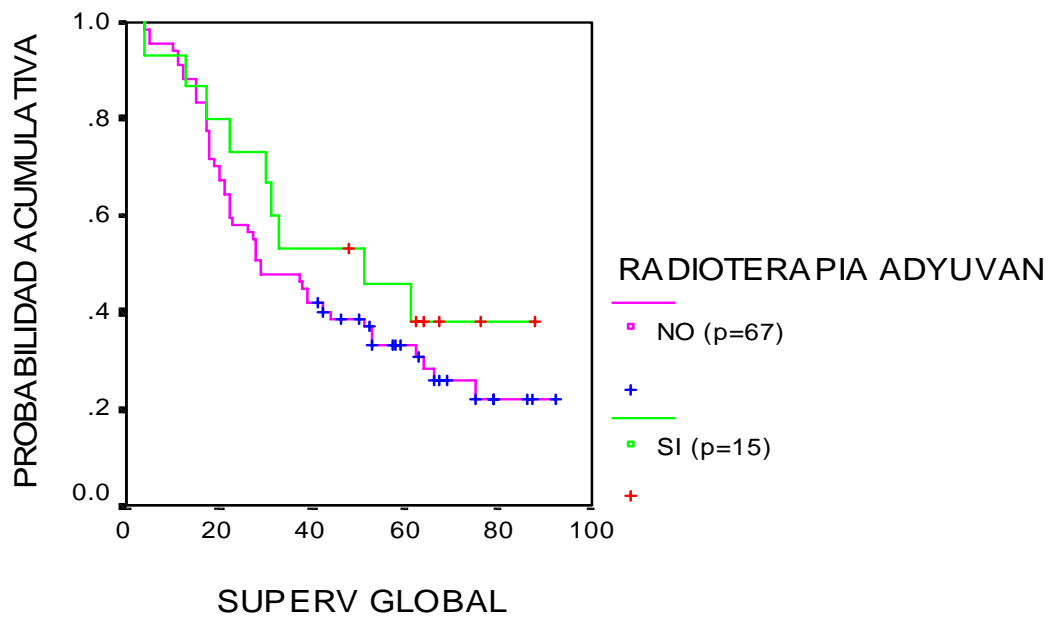
HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

0,46



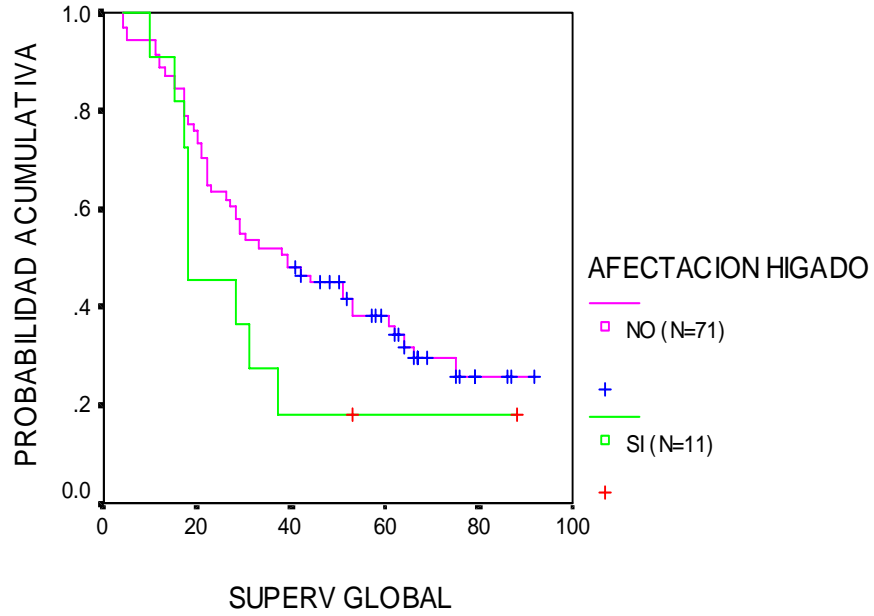
RADIOTERAPIA ADYUVANTE

P=0,25



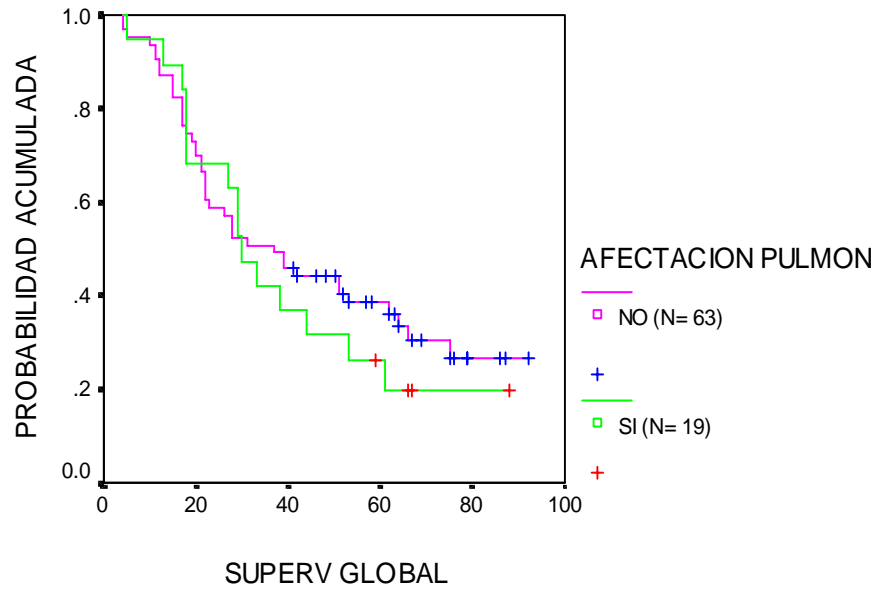
AFECTACION HEPATICA

p=0,10



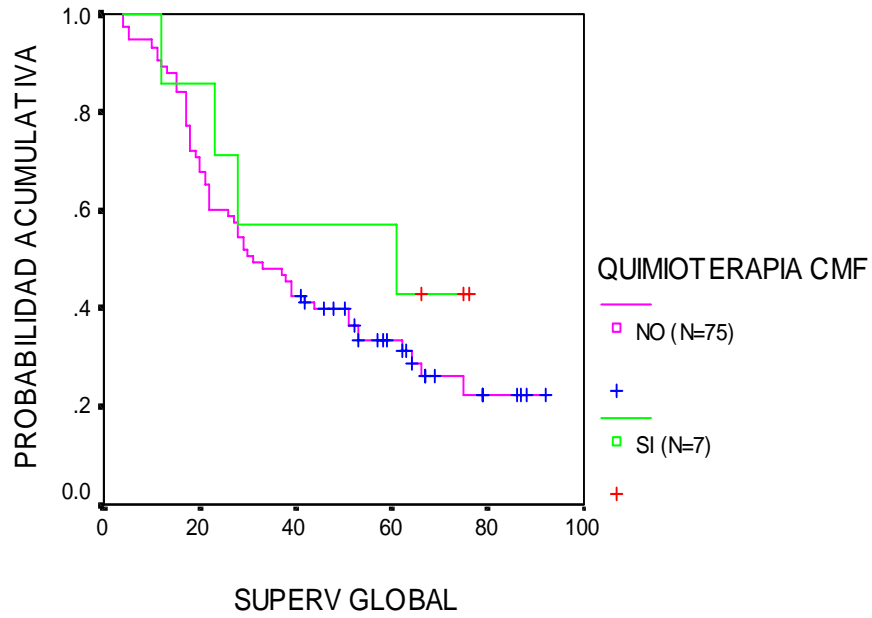
AFECTACION PULMONAR

p=0,53



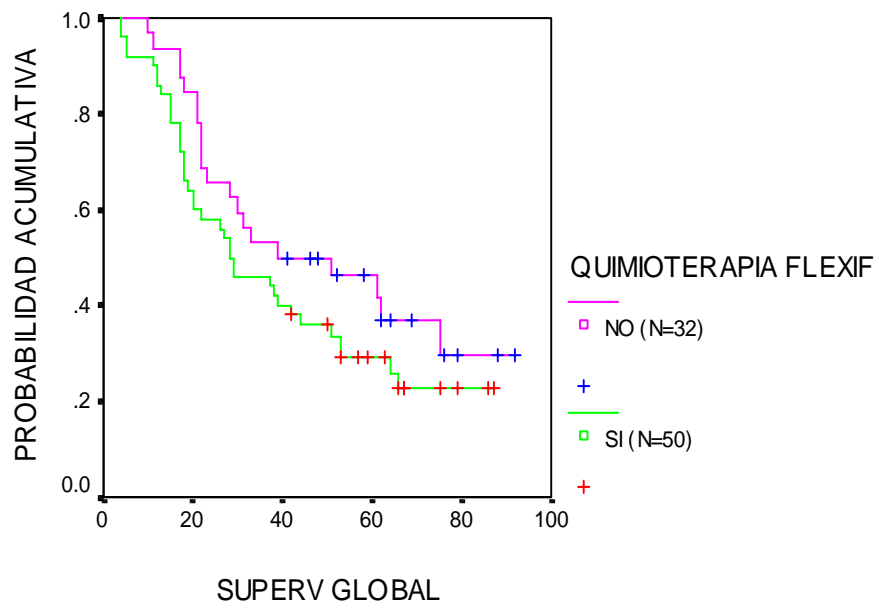
CMF INDUCCION

$p=0,38$



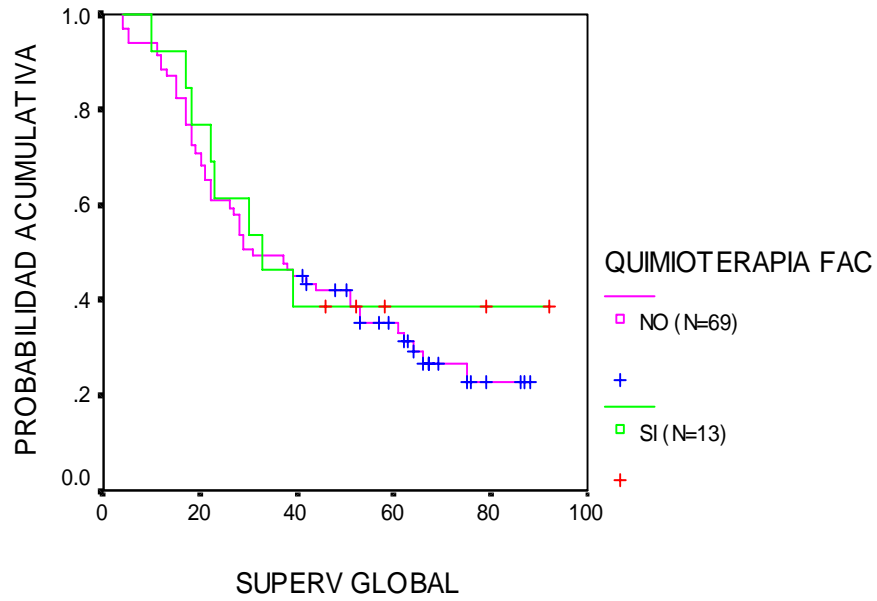
FLEXIFAC INDUCCION

$p=0,35$



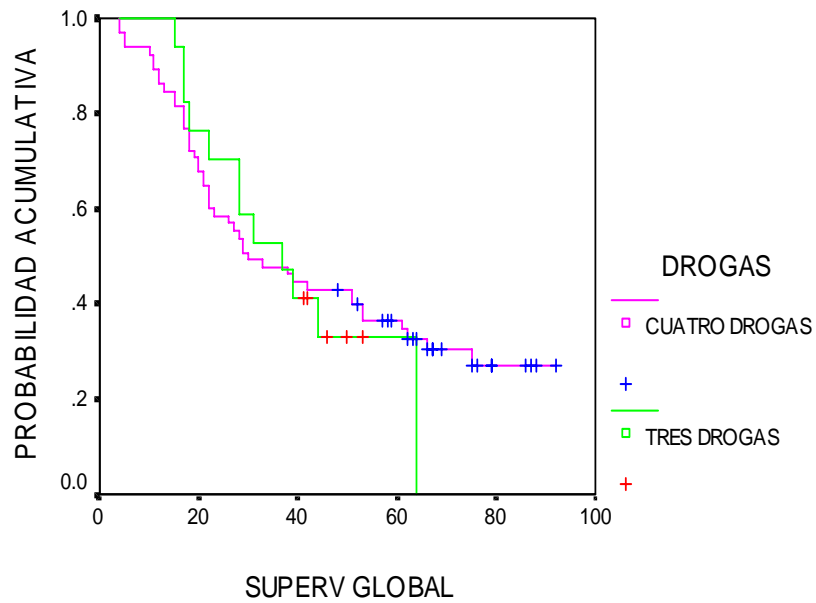
FAC INDUCCION

P=0,82



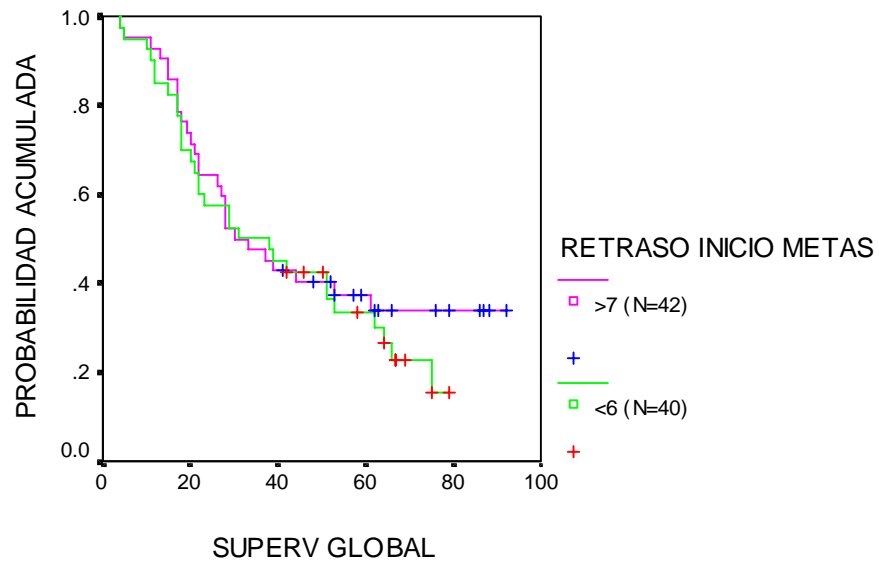
NUMERO DROGAS QT INTENSIVA

P=0,7930



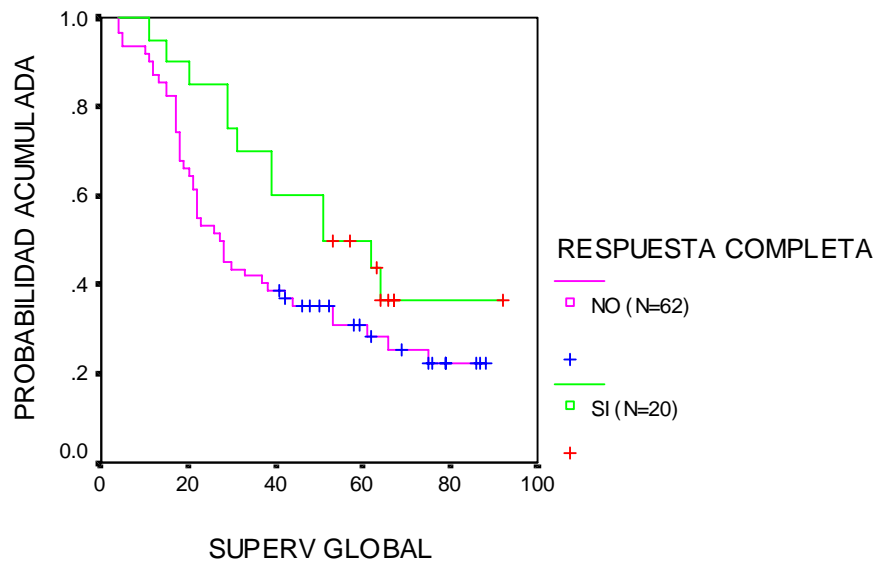
RETRASO INICIO QT INTENSIVA

P=0,56



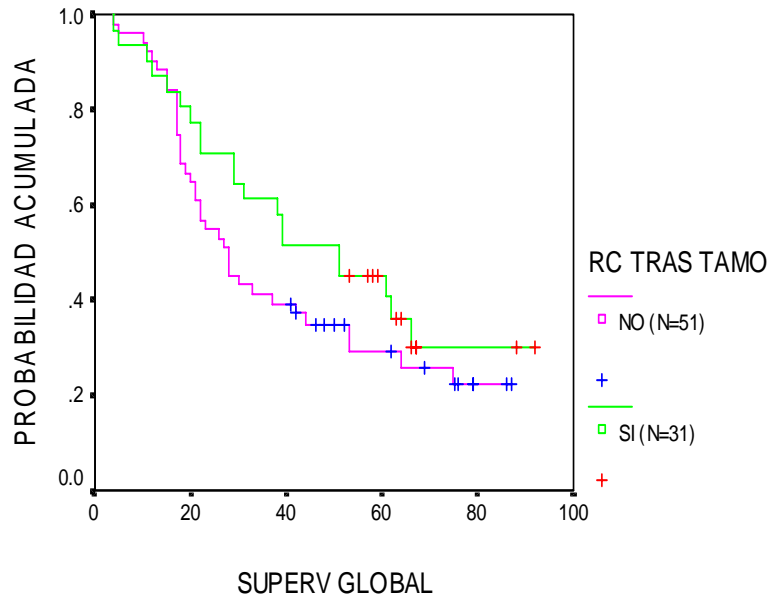
RESPUESTA COMPLETA

P=0,1028



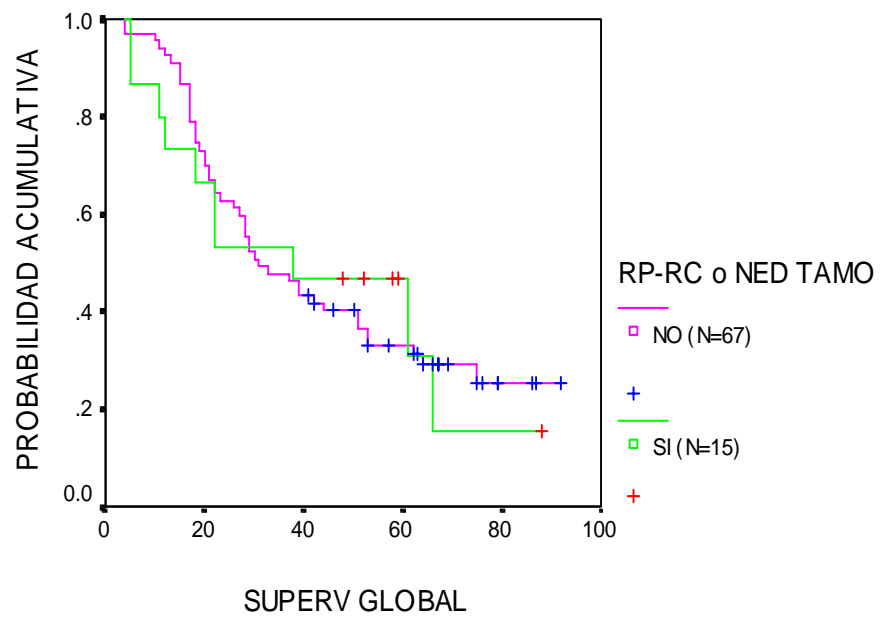
RC TRAS TAMO

P=0,2372



RP INICIAL Y RCTAMO- NEDTAMO

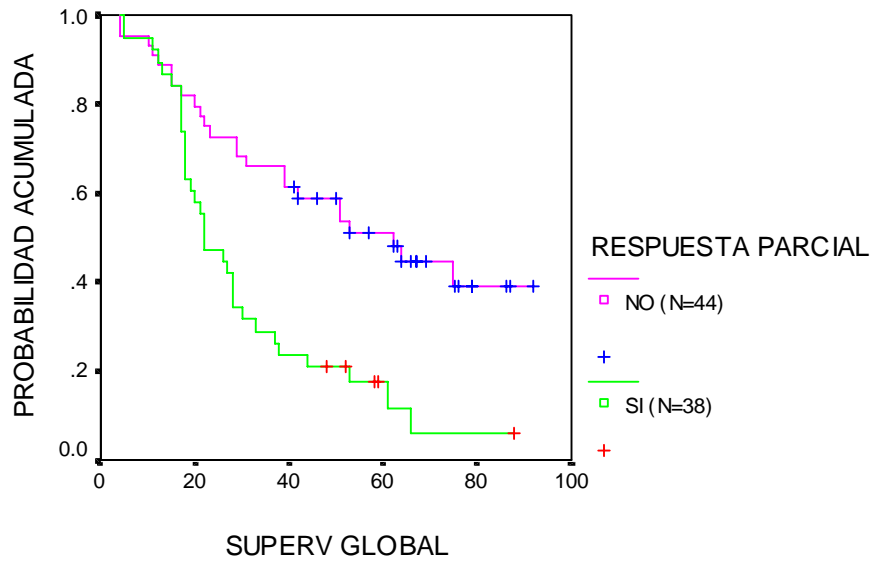
P=0,9350



V.2.2.1.1.2 VARIABLES CON CAPACIDAD PRONOSTICA DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

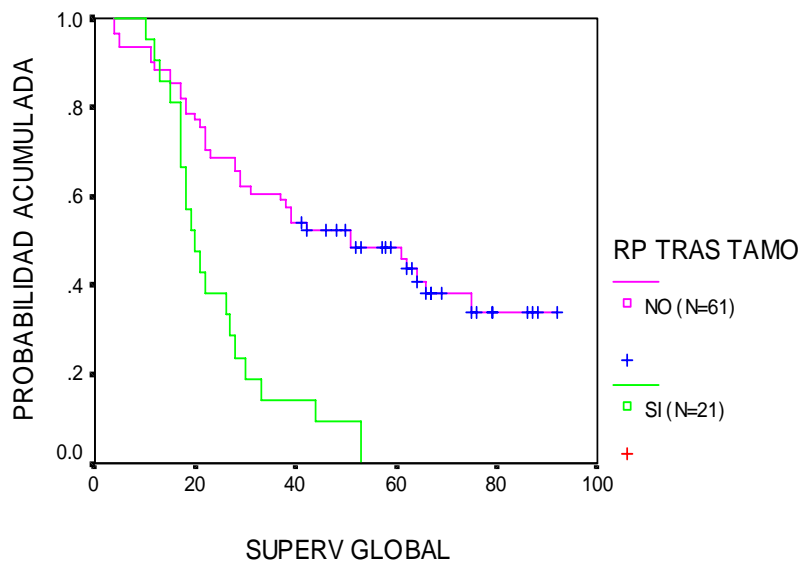
RESPUESTA PARCIAL

P=0,0005



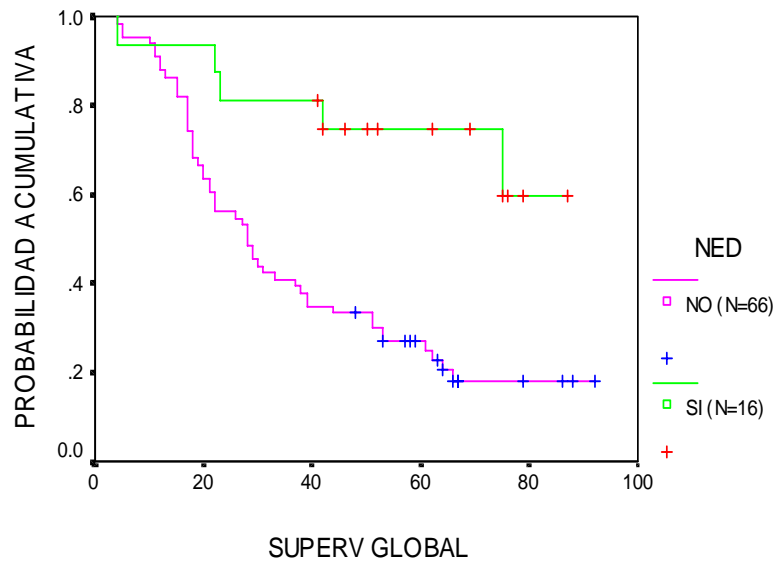
RP TRAS TAMO

P=0,00001



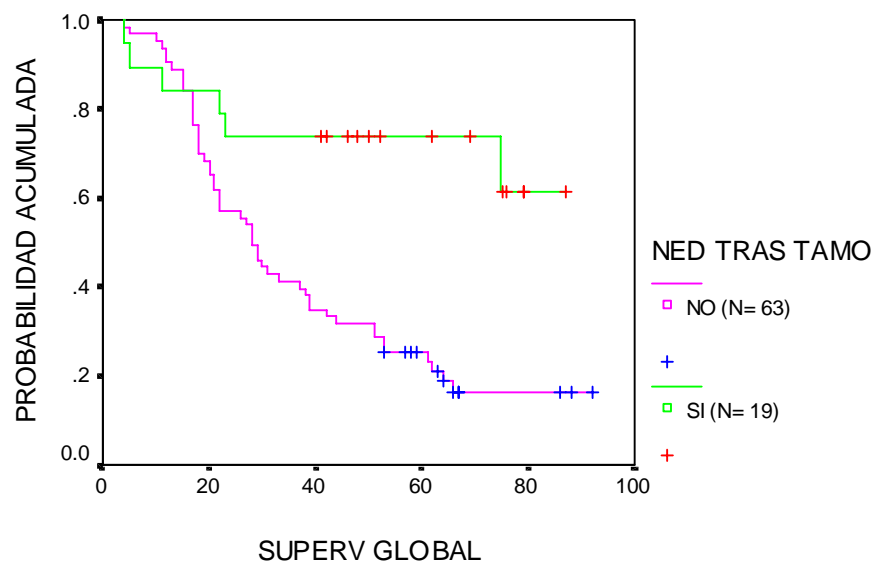
NO EVIDENCIA DE ENFERMEDAD

P=0,0039



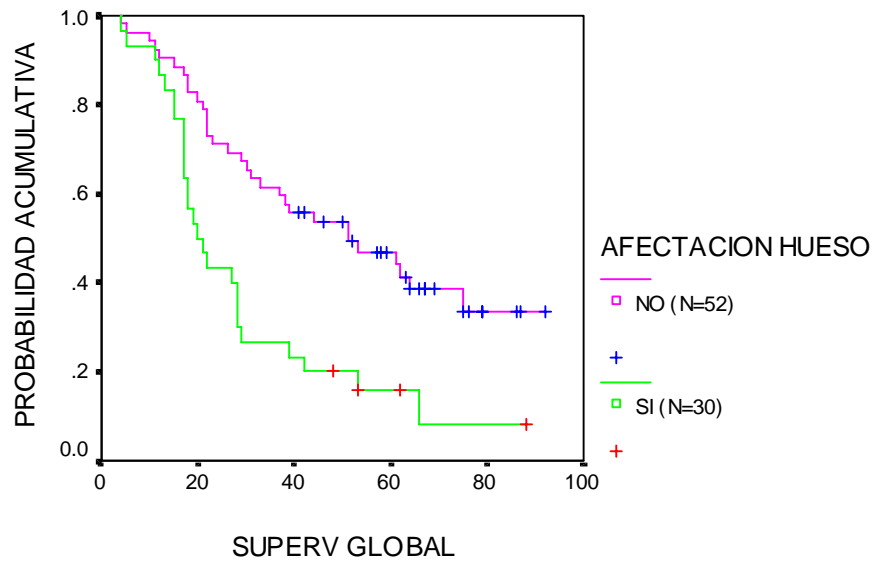
NED TRAS TAMO

P=0,0029



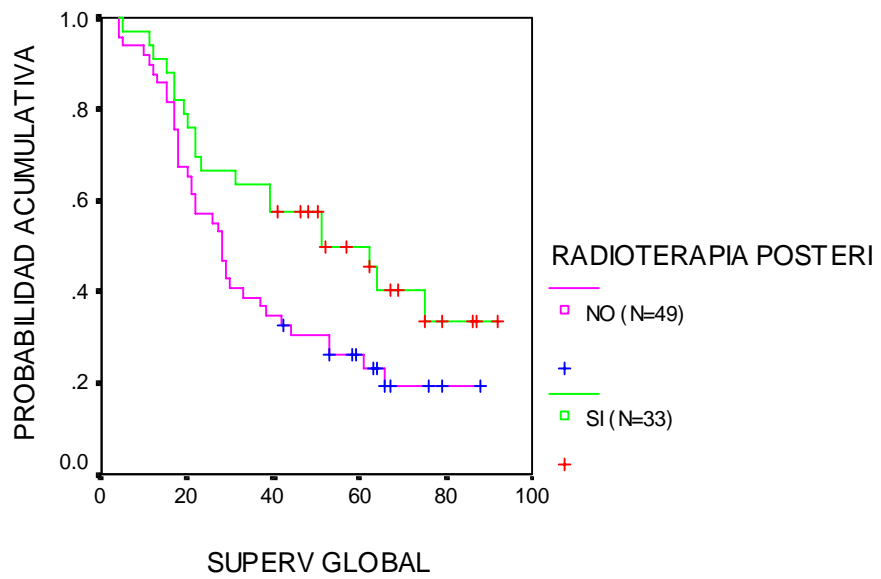
AFECTACION OSEA

P=0,0017



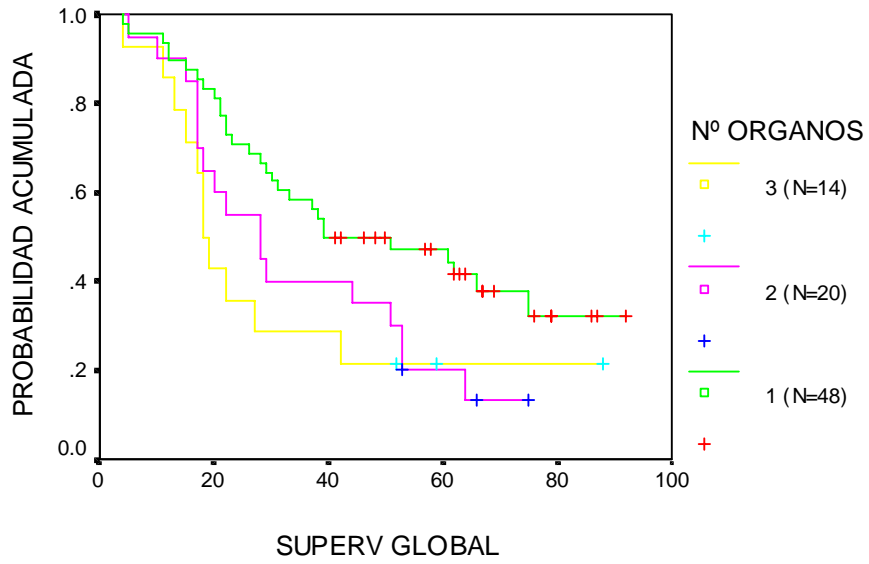
RADIOTERAPIA CONSOLIDACION

P=0,05



NUMERO ORGANOS METASTASICOS

P= 0,0136

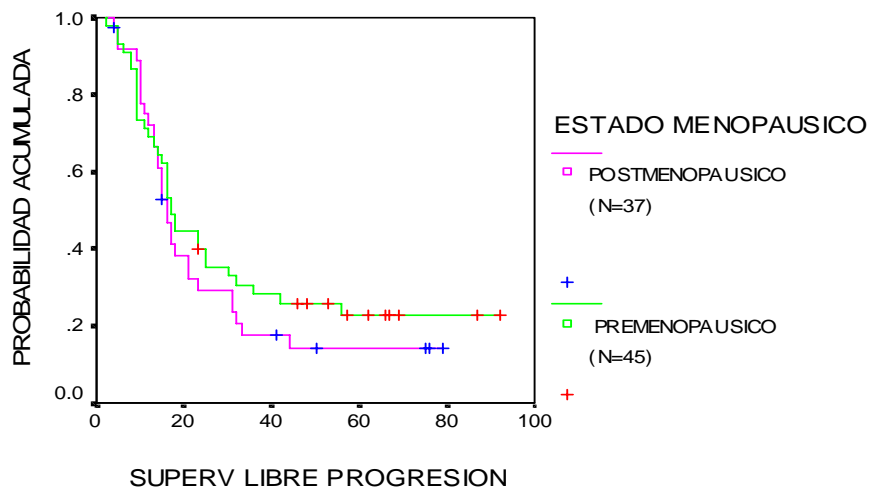


V.2.2.1.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

V.2.2.1.2.1 VARIABLES SIN CAPACIDAD PRONOSTICA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

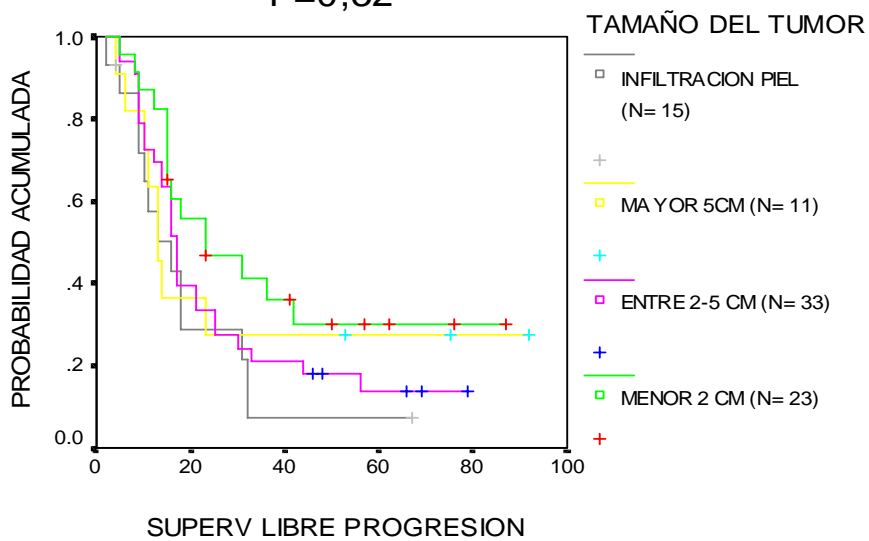
ESTADO MENOPAUSICO

P=0,39



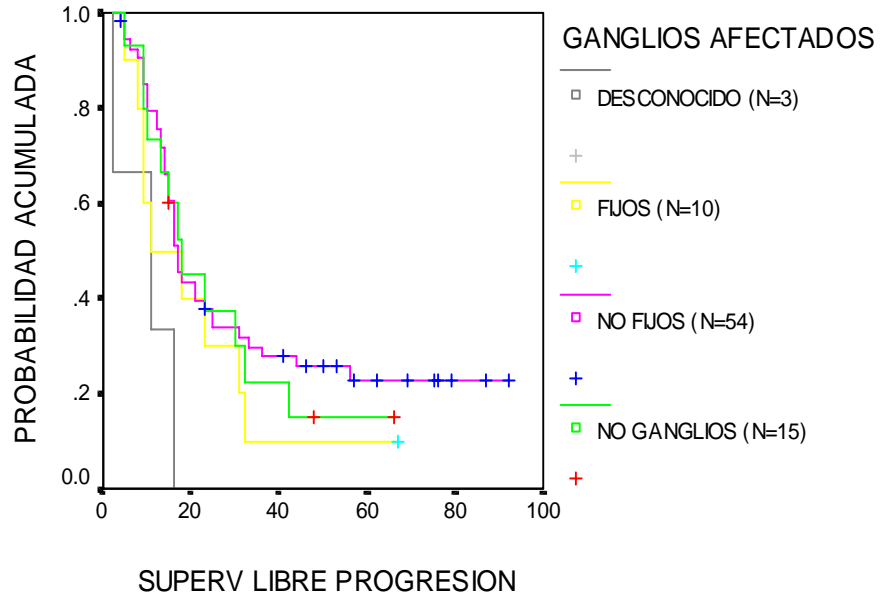
TAMAÑO TUMORAL

P=0,32



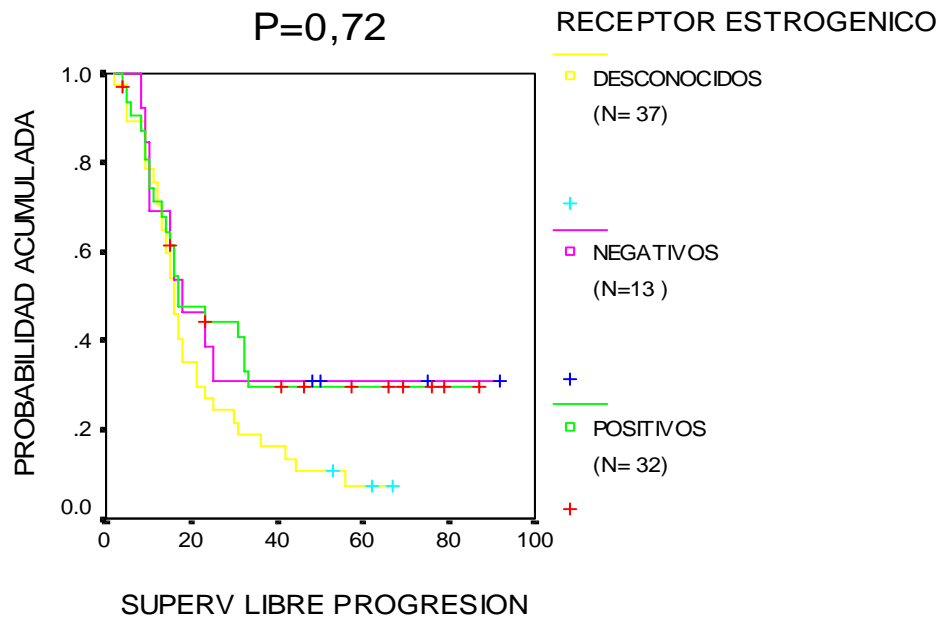
GANGLIOS AFECTADOS

P=0,18



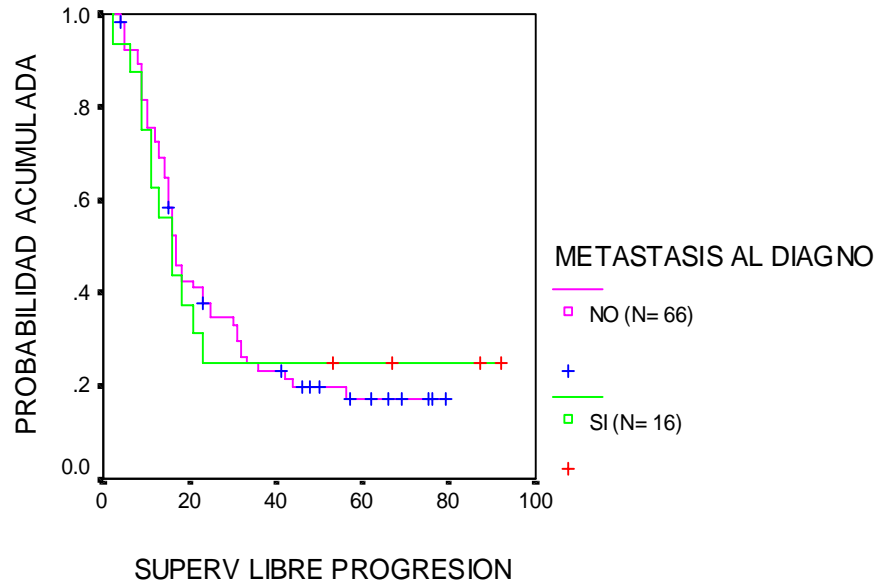
RECEPTOR ESTROGENICO

P=0,72



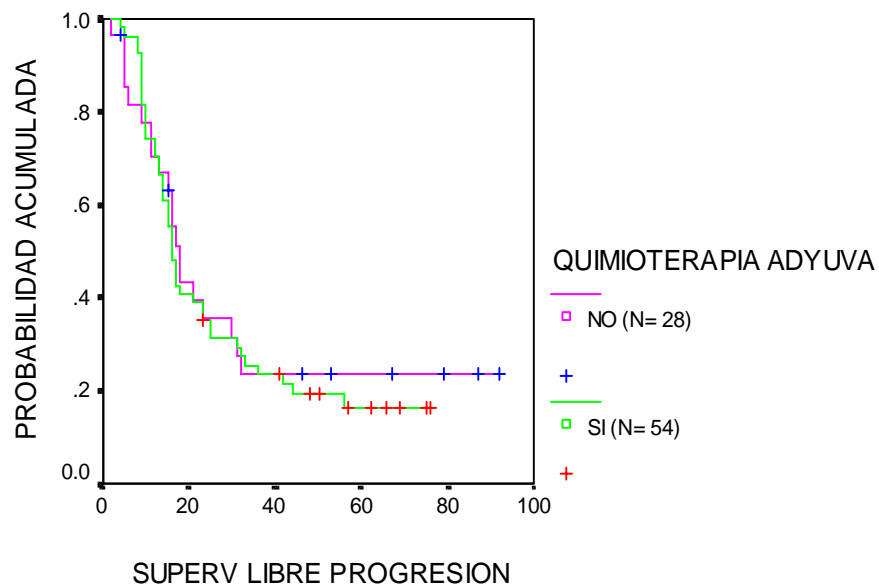
METASTASIS INICIO

P=0,97



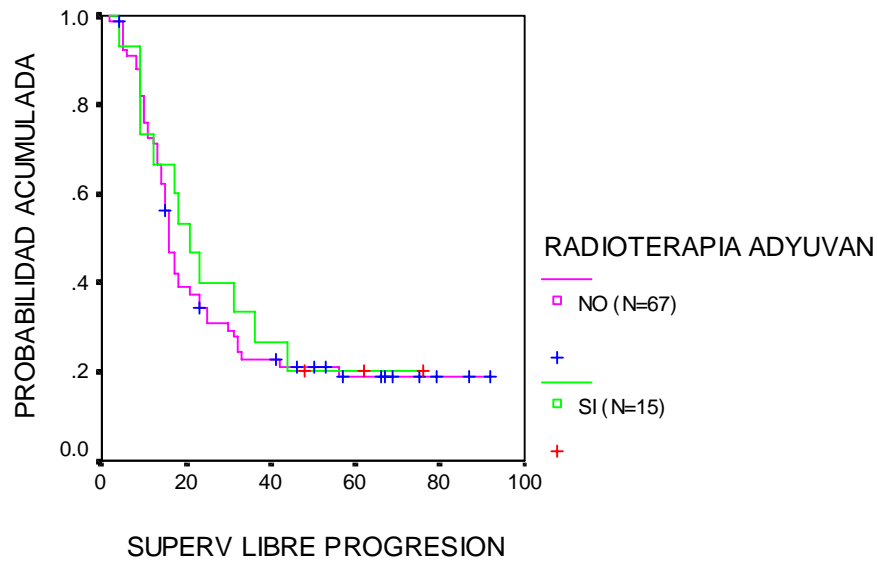
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

P=0,72



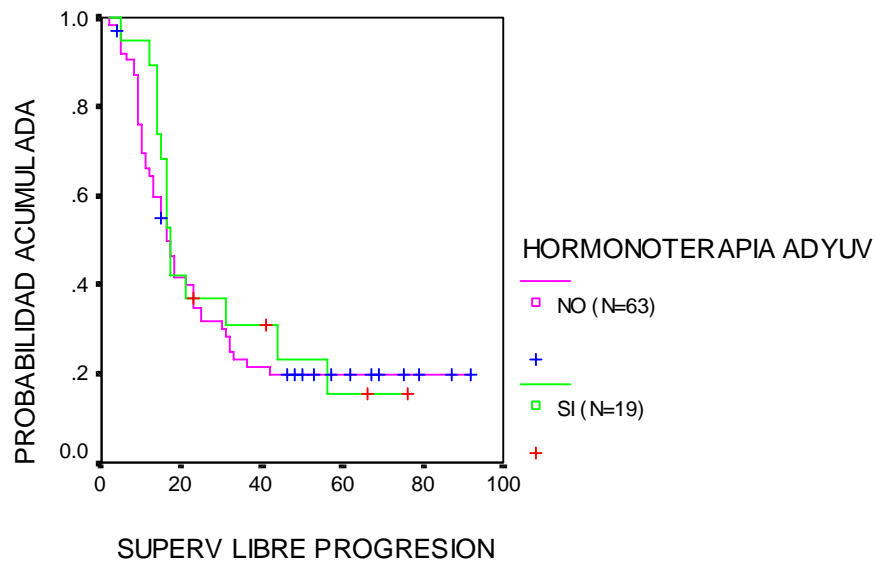
RADIOTERAPIA ADYUVANTE

P=0,68



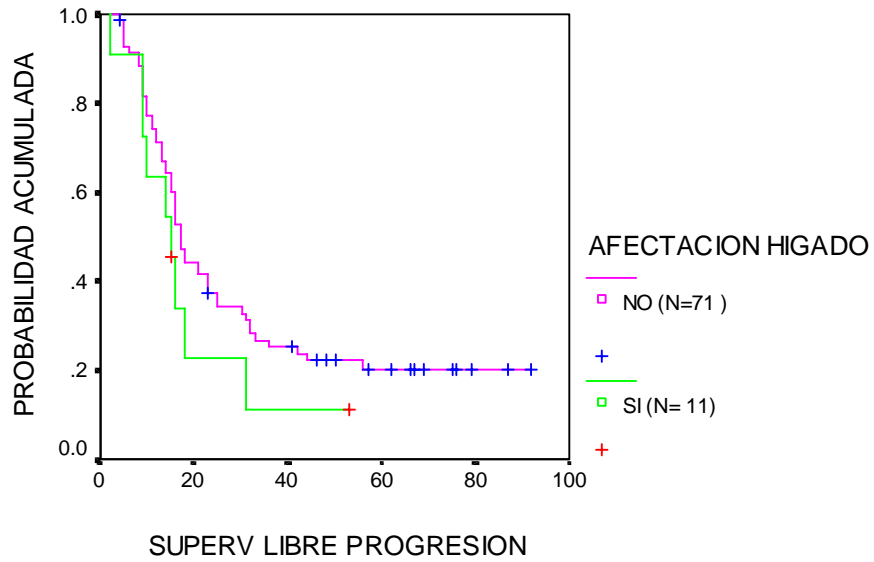
HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

P=0,65



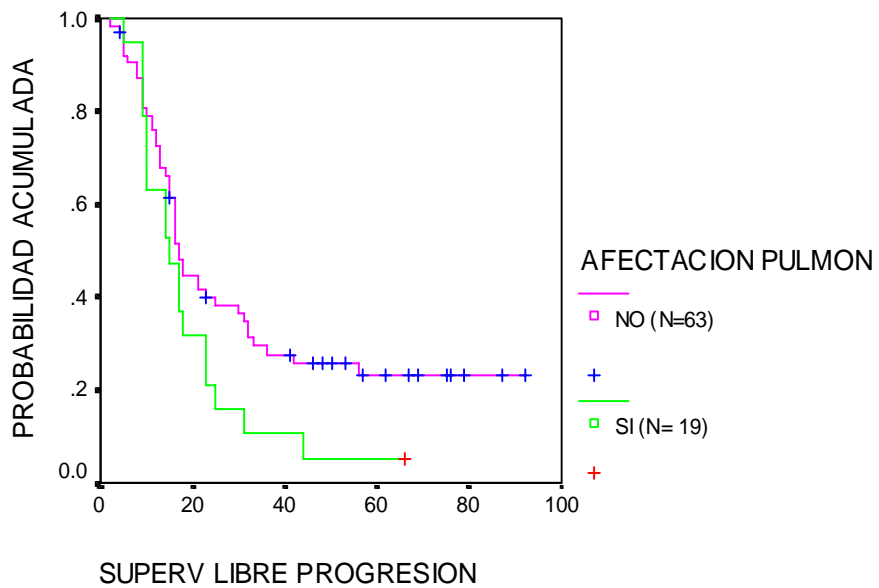
AFECTACION HEPATICA

P=0,28



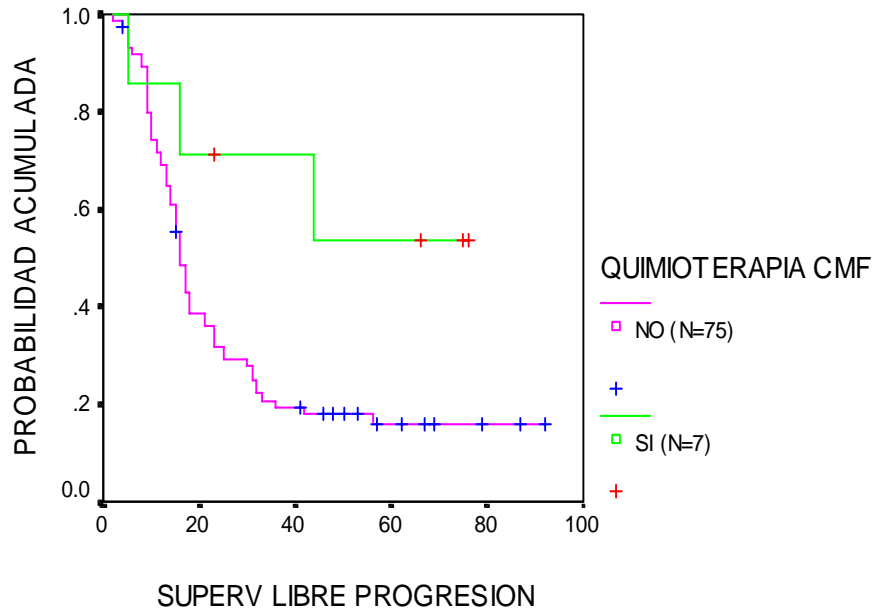
AFECTACION PULMONAR

P=0,09



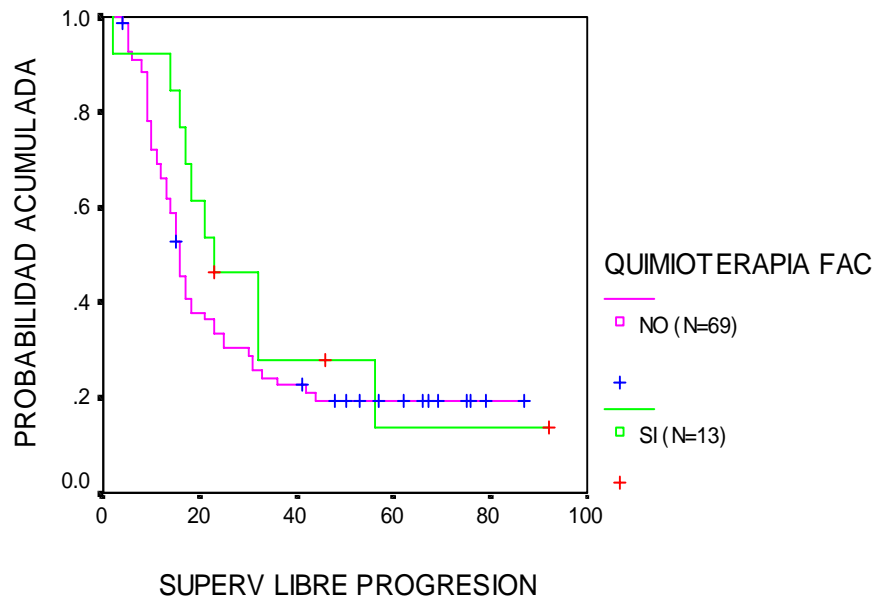
QUIMIOTERAPIA CMF

P=0,06



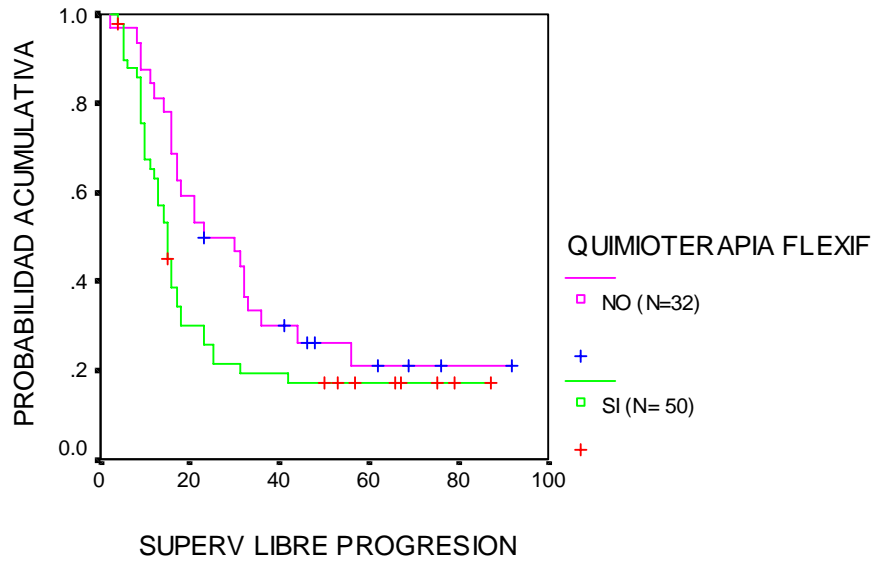
QUIMIOTERAPIA FAC

P=0,36



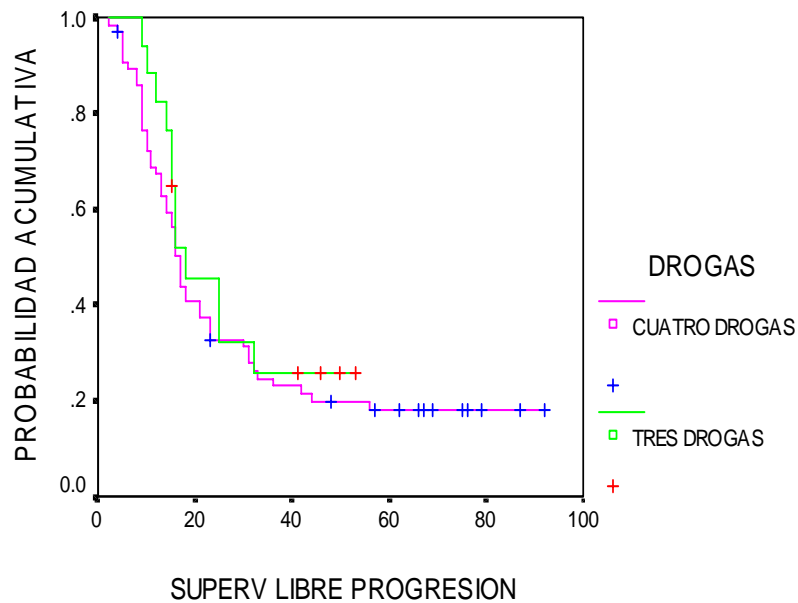
QUIMIOTERAPIA FLEXIFAC

P=0,06



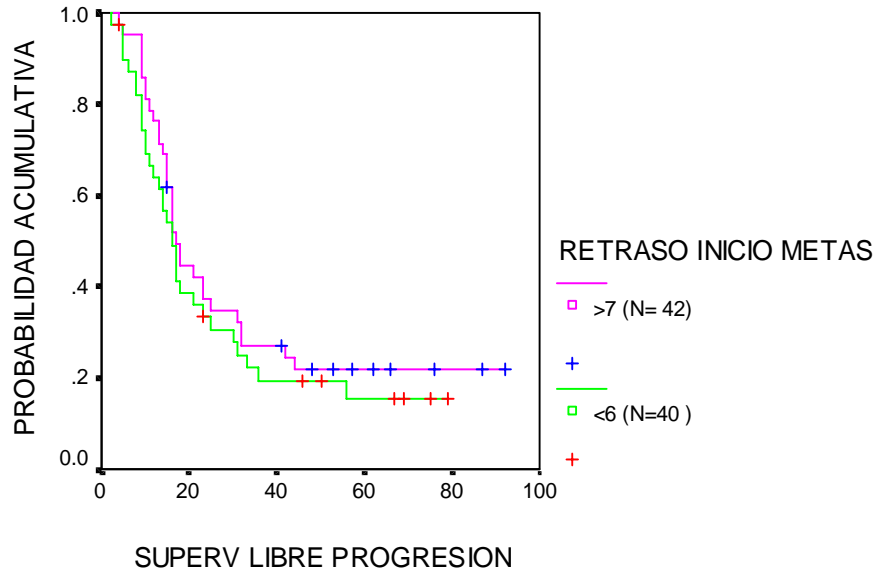
NUMERO DROGAS QT INTENSIVA

P=0,4767



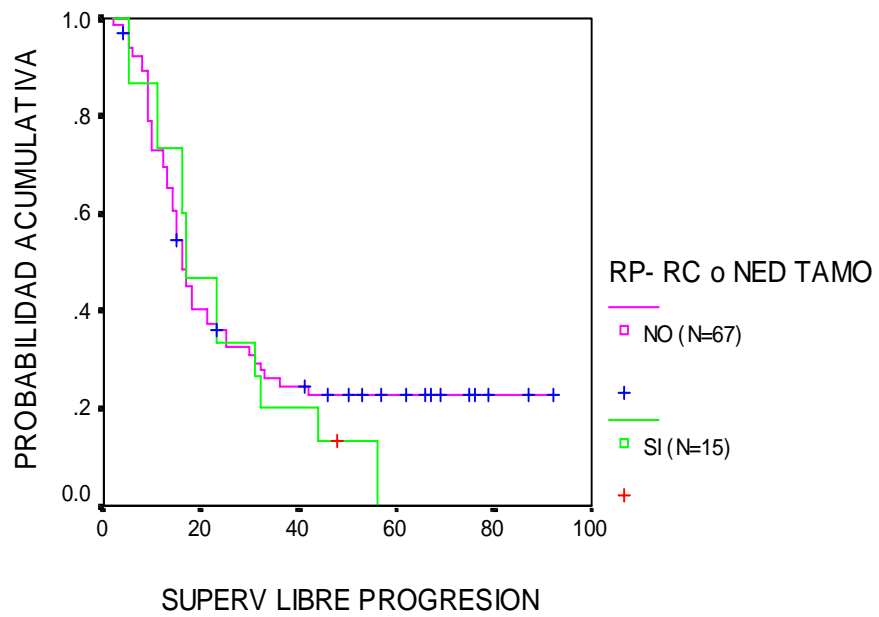
RETRASO QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

P=0,40



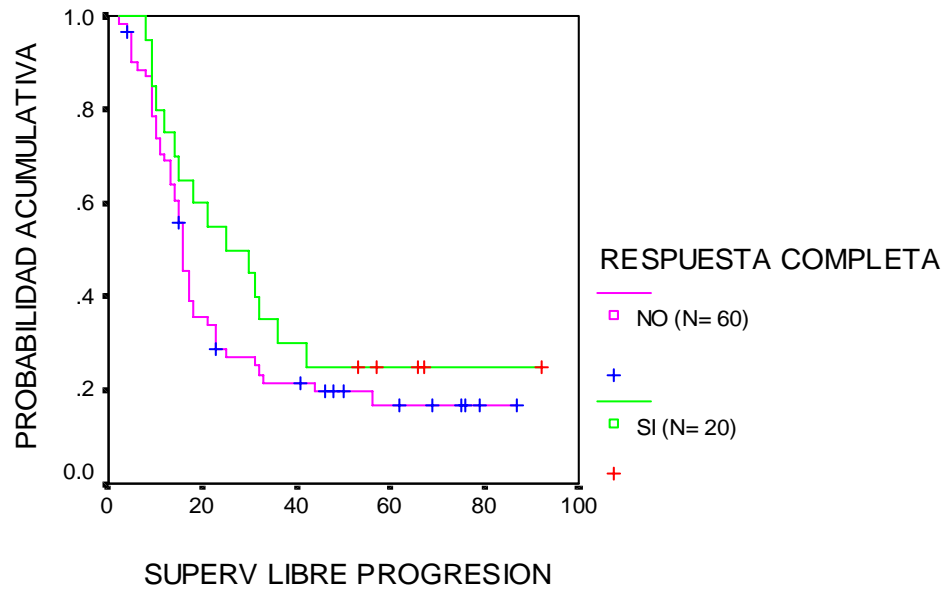
RP INICIAL- RC o NED TAMO

P=0,6836



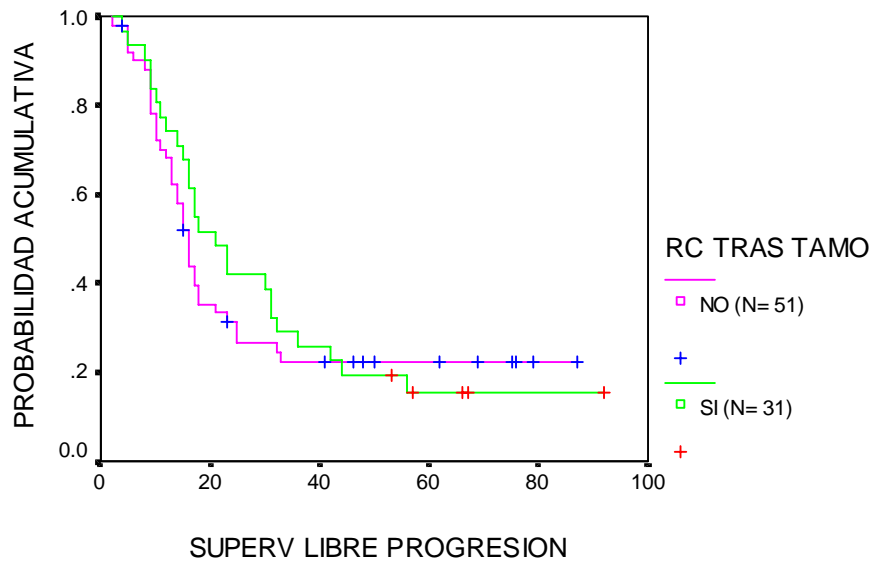
RESPUESTA COMPLETA

P=0,2411



RC TAMO

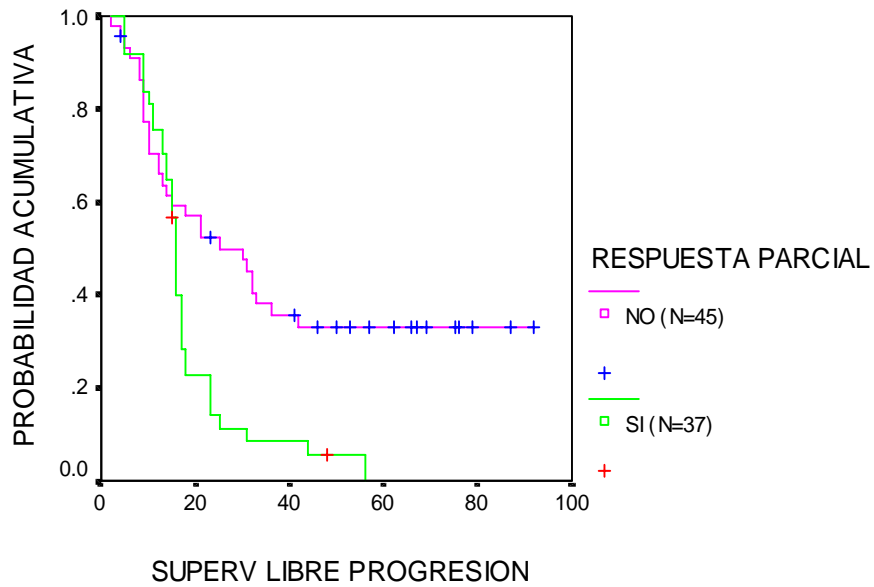
P=0,6535



V.2.2.1.2.2 VARIABLES CON CAPACIDAD PRONOSTICA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

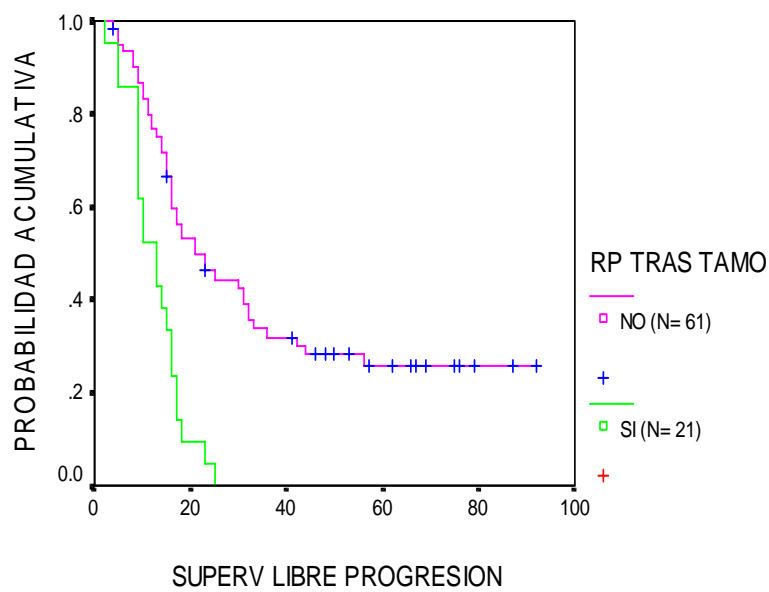
RESPUESTA PARCIAL

P=0,0042



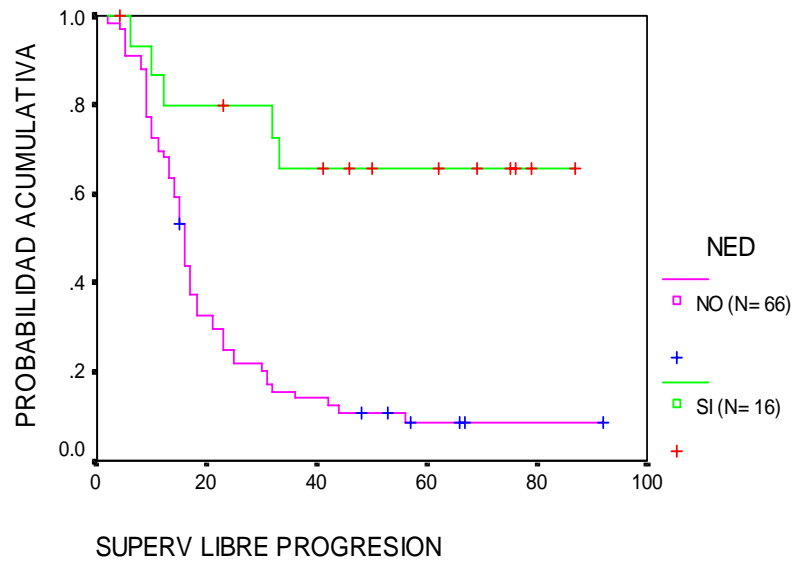
RP TRAS TAMO

P=0,00001



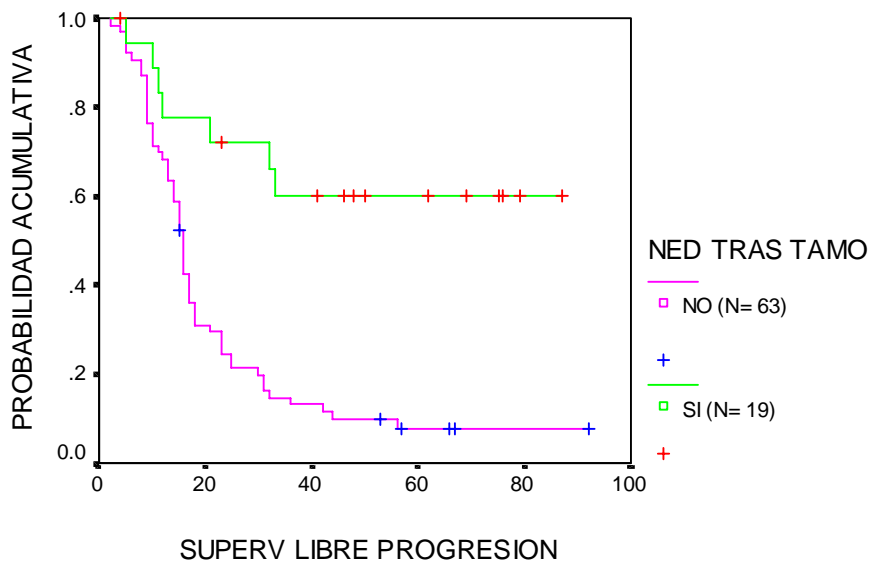
NO EVIDENCIA DE ENFERMEDAD

P=0,0006



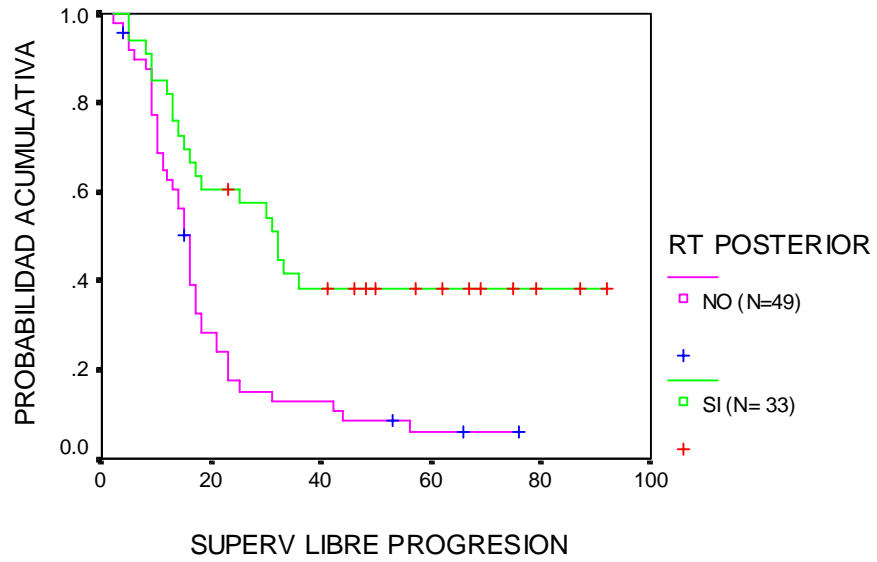
NED TRAS TAMO

P=0,0004



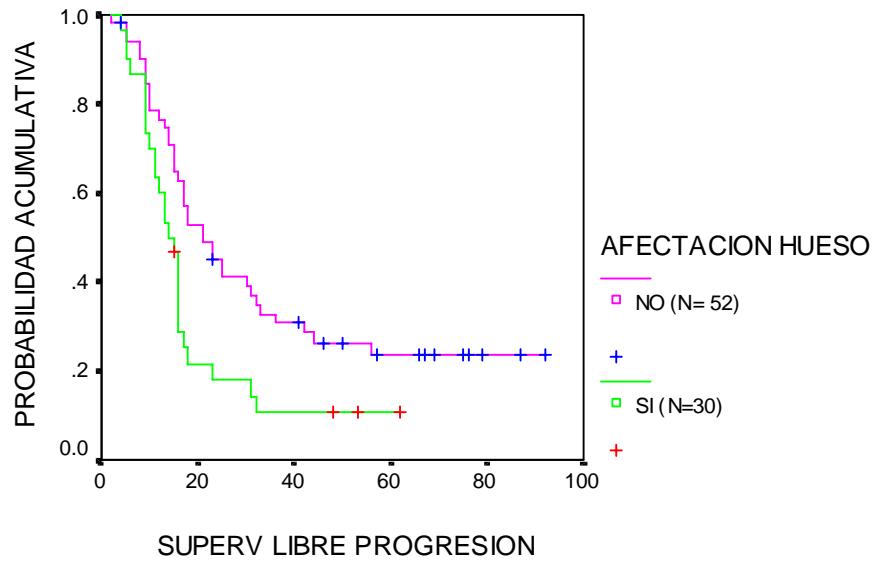
RADIOTERAPIA POSTERIOR

P=0,0008



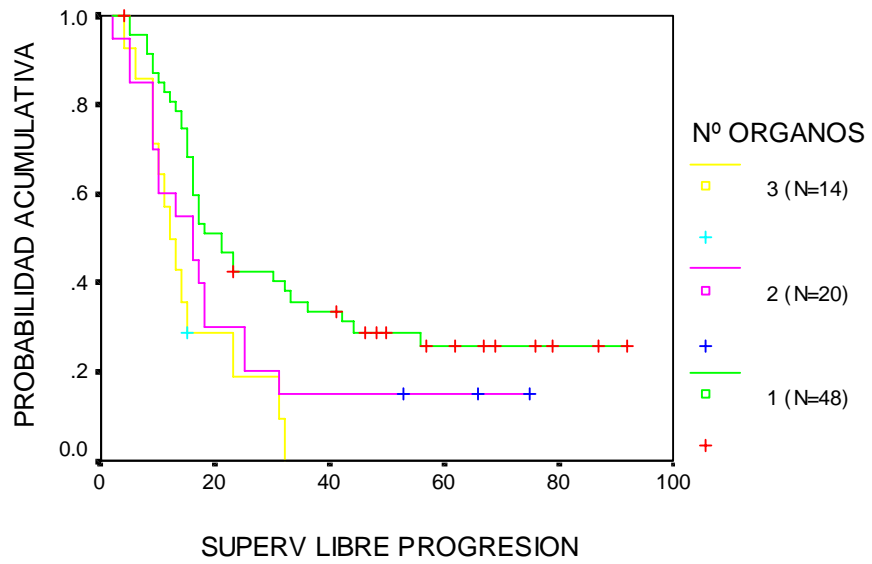
AFECTACION OSEA

P=0,0191



NUMERO ORGANOS METASTASICOS

P=0,0037



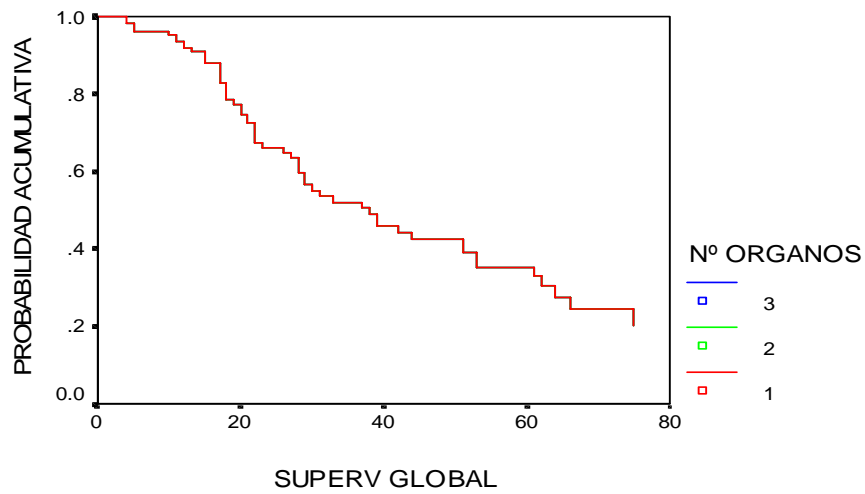
V.2.2.2 ANALISIS MULTIVARIANTE

V.2.2.2.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL

V.2.2.2.1.1 VARIABLES SIN CAPACIDAD PRONOSTICA DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

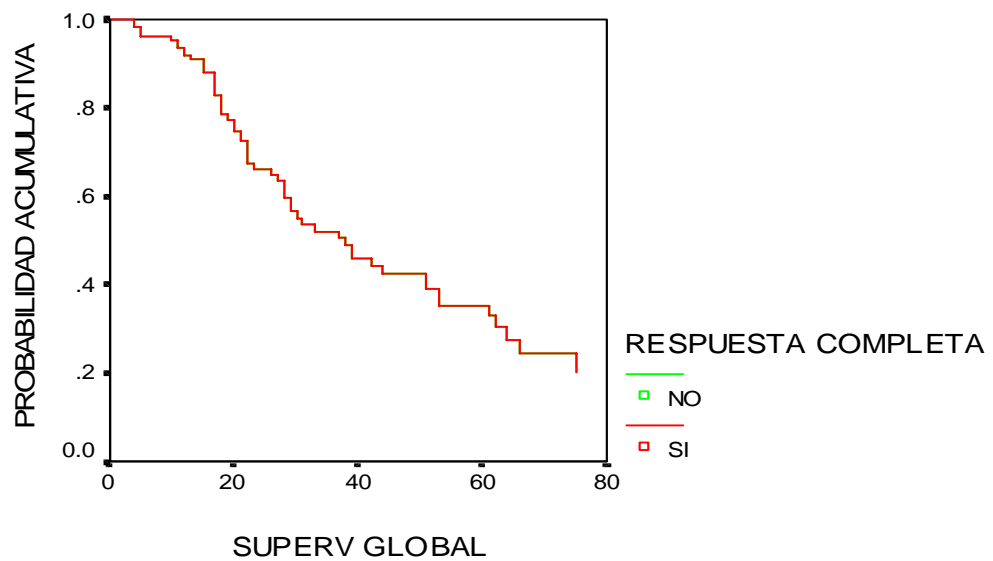
NUMERO DE ORGANOS METASTASICOS

P=0,8960



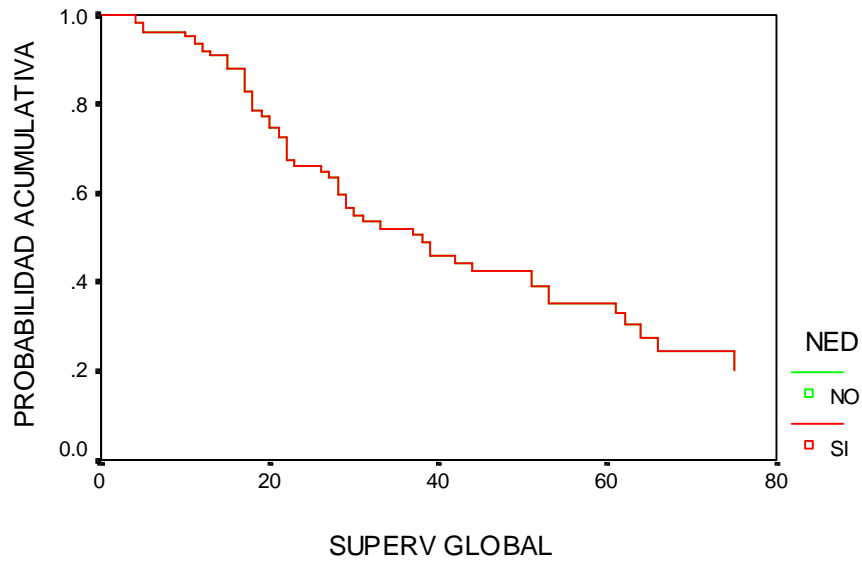
RESPUESTA COMPLETA

P=0,2569



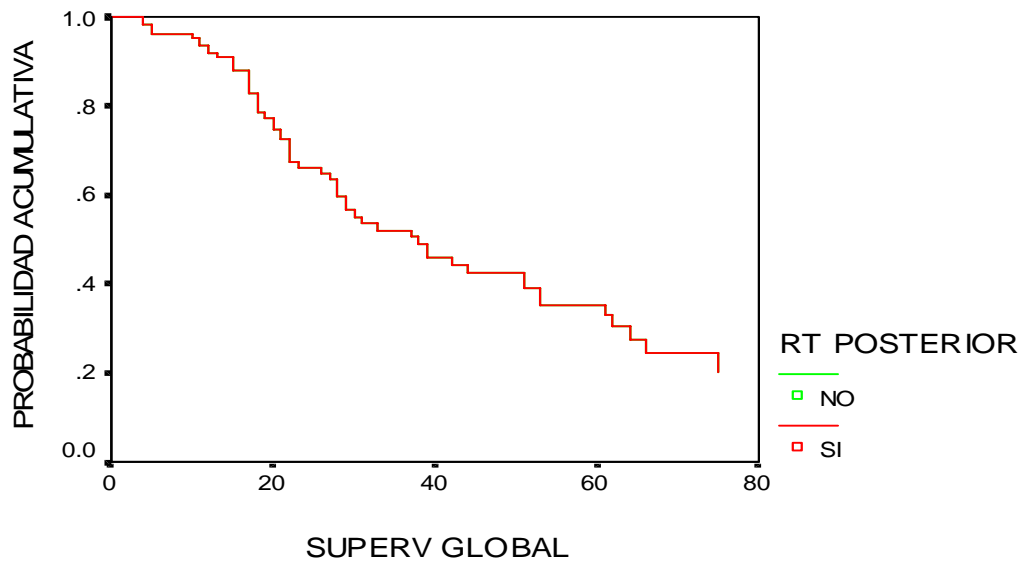
NO EVIDENCIA DE ENFERMEDAD

P=0,1673



RADIOTERAPIA POSTERIOR

P=0,9449

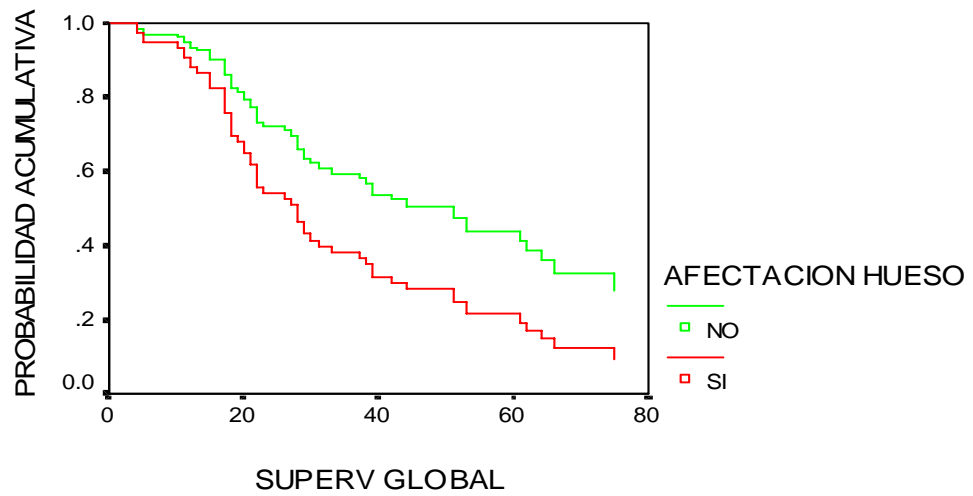


V.2.2.2.1.2 VARIABLES CON CAPACIDAD PRONOSTICA DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

AFECTACION OSEA

P=0,0264

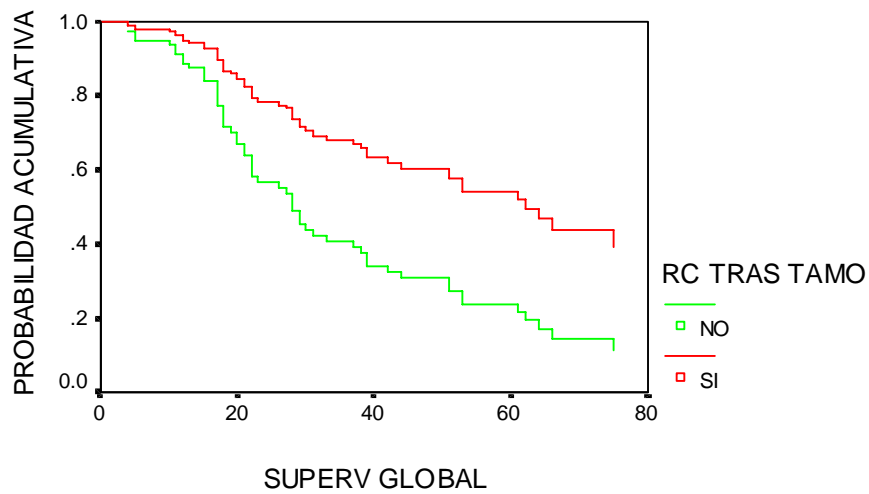
0,54



RC TRAS TAMO

P=0,0049

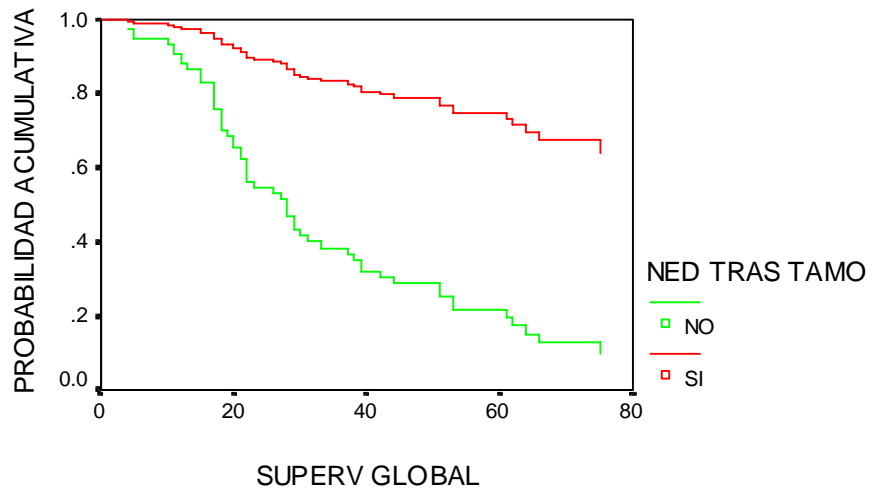
RR=2,34



NED TRAS TAMO

P=0,0004

RR=5,26

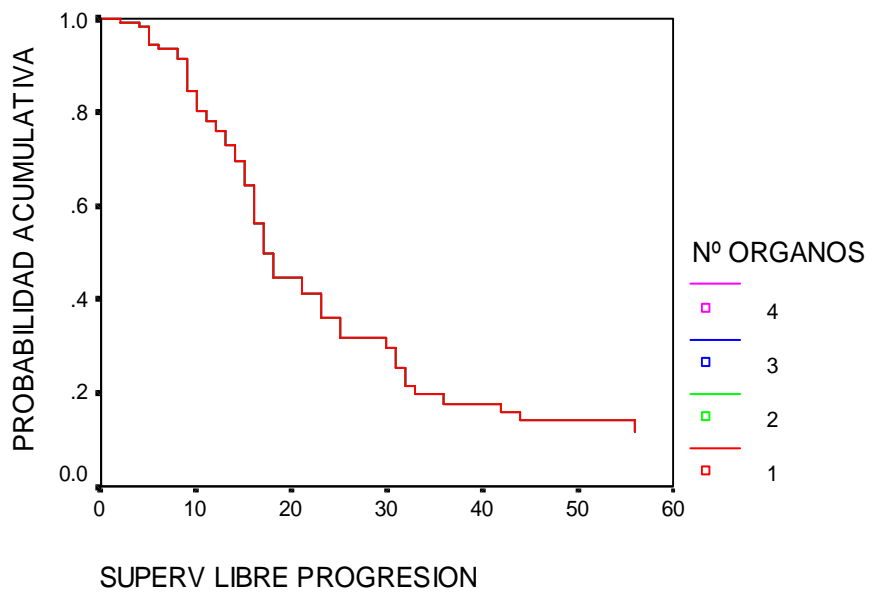


V.2.2.2.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

V.2.2.2.2.1 VARIABLES SIN CAPACIDAD PRONOSTICA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

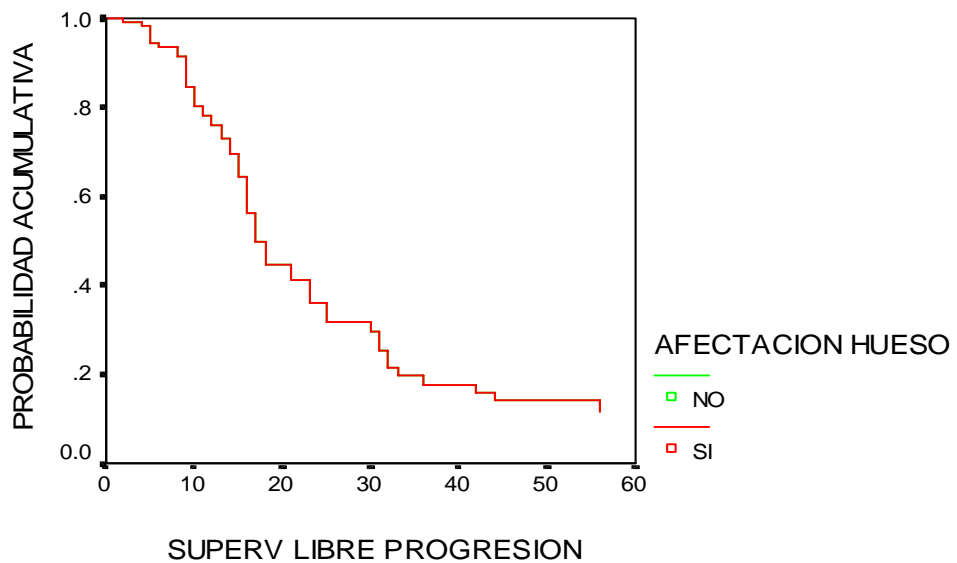
NUMERO DE ORGANOS METASTASICOS

P=0,1843



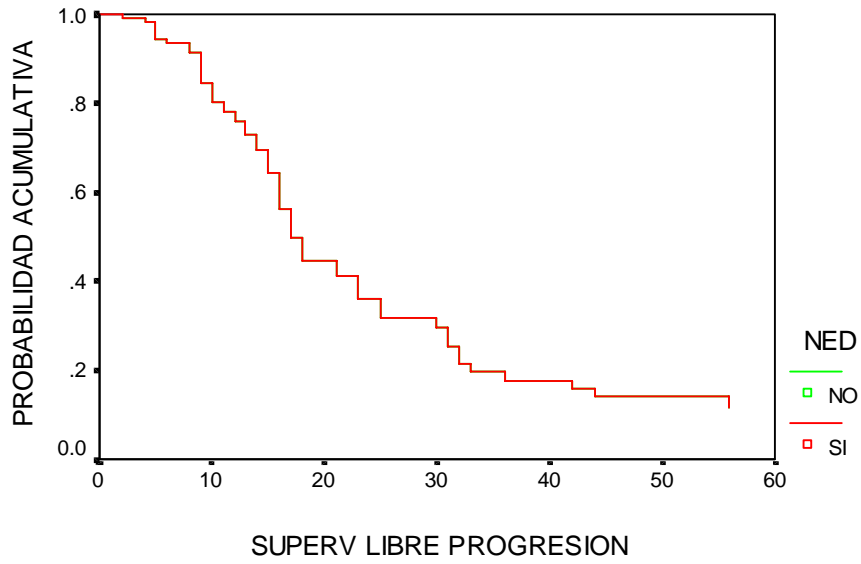
AFECTACION OSEA

P=0,2321



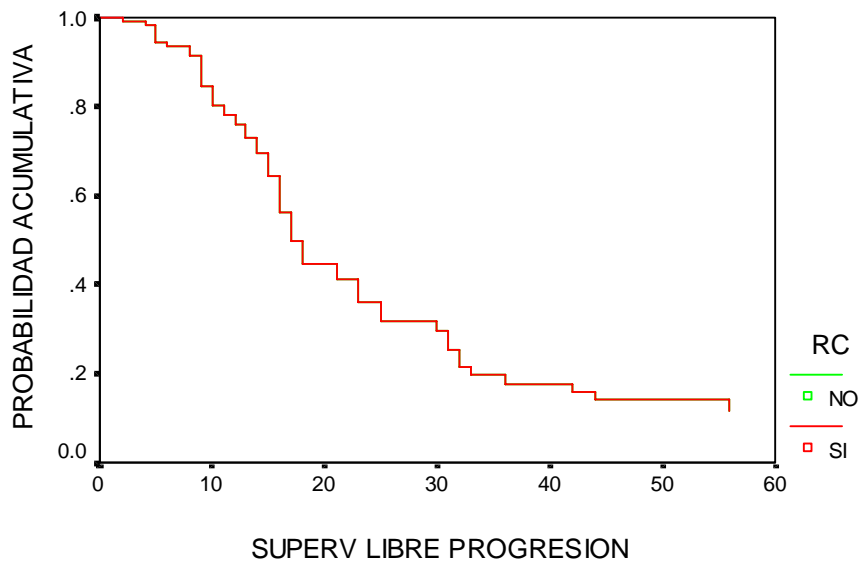
NO EVIDENCIA DE ENFERMEDAD

P=0,1621



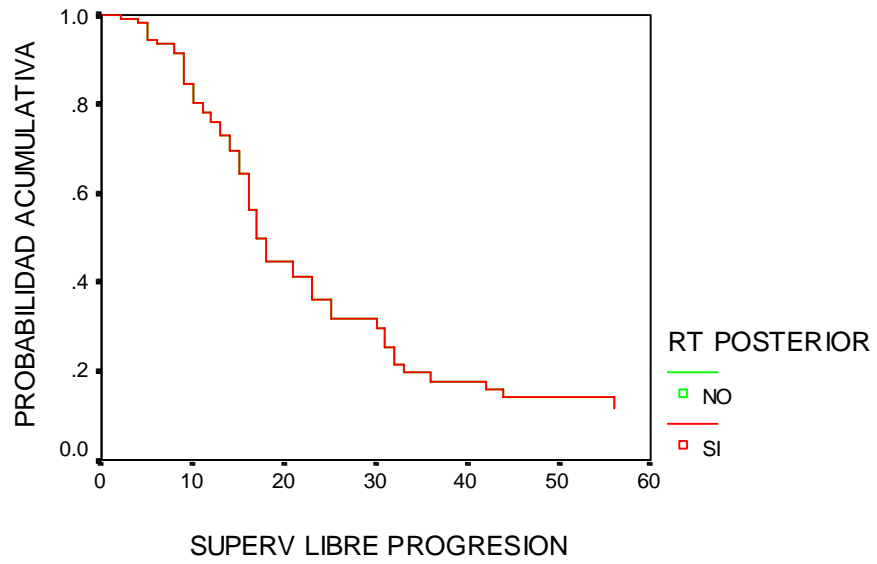
RESPUESTA COMPLETA

P=0,07



RADIOTERAPIA POSTERIOR

P= 0,1180

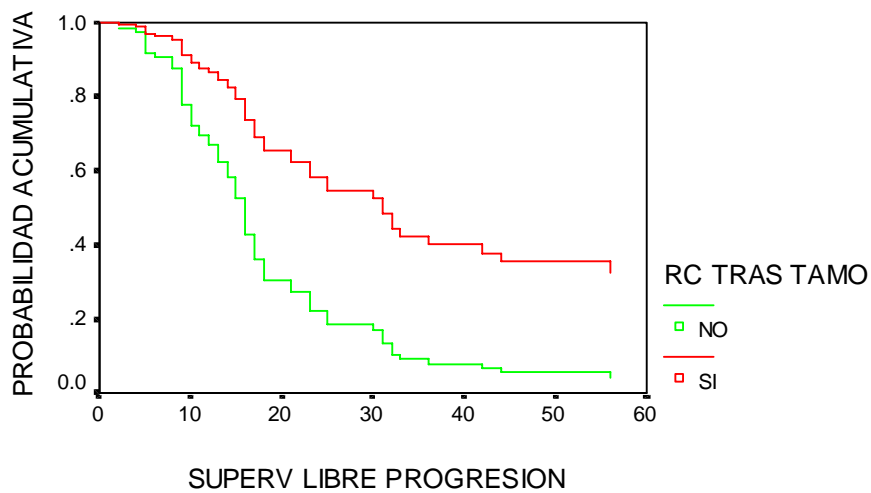


V.2.2.2.2 VARIABLES CON CAPACIDAD PRONOSTICA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

RC TRAS TAMO

P= 0,0006

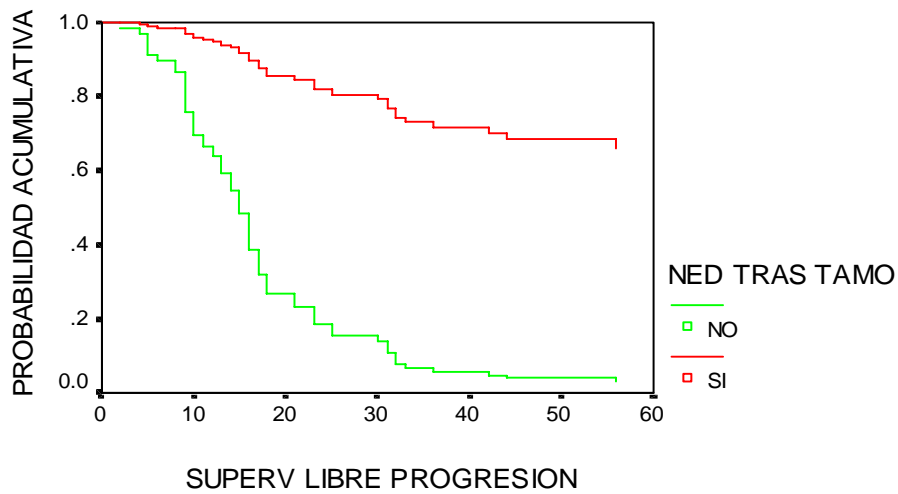
RR= 2,78



NED TRAS TAMO

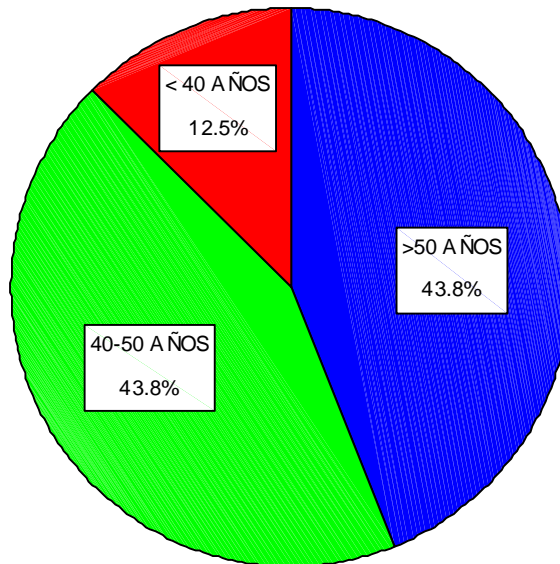
P= 0,00001

RR= 8,52

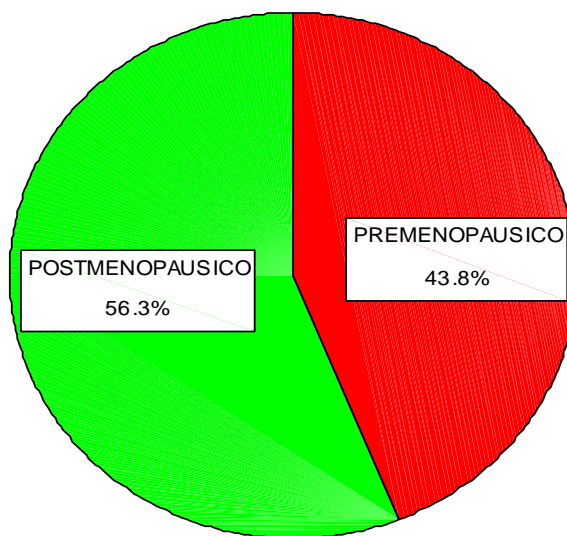


V.3 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON SUPERVIVENCIA MAS PROLONGADA

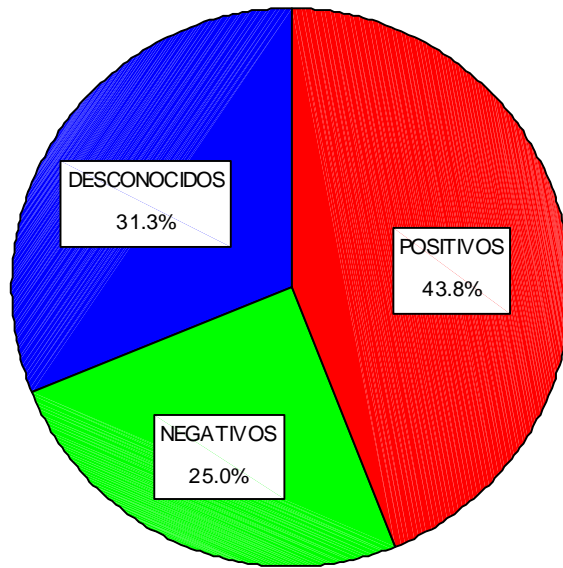
EDAD PROPORCION



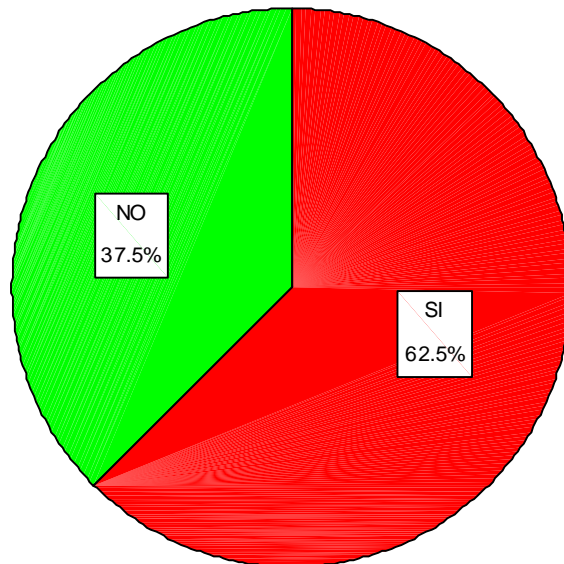
ESTADO MENOPAUSICO



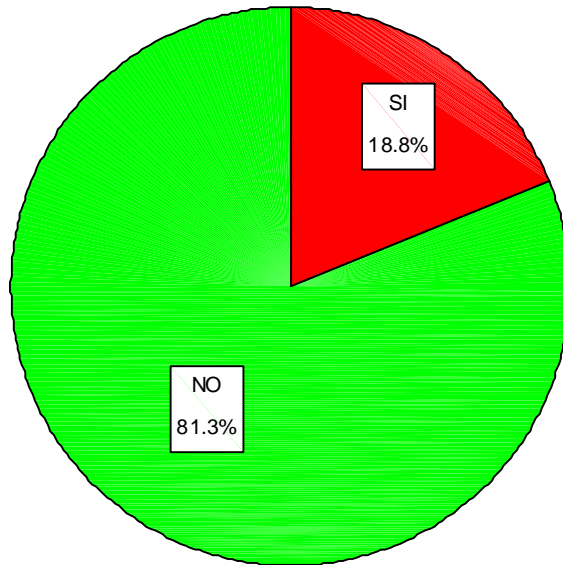
RECEPTOR ESTROGENICO



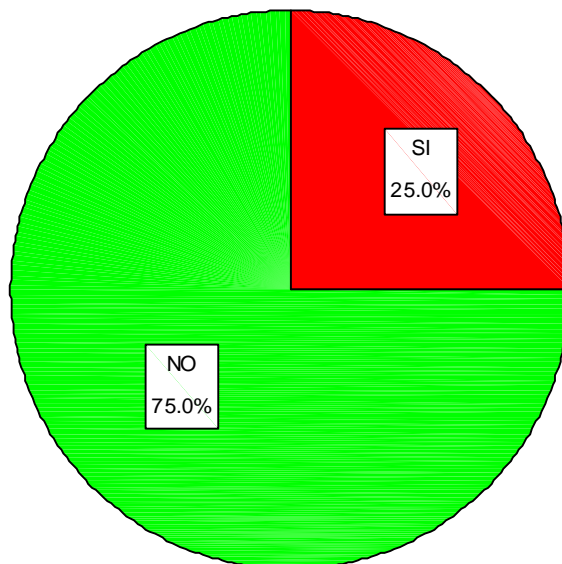
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE



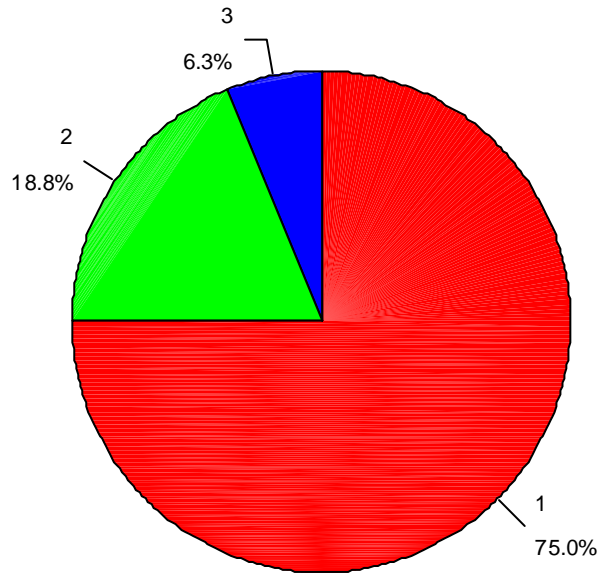
HORMONOTERAPIA ADYUVANTE



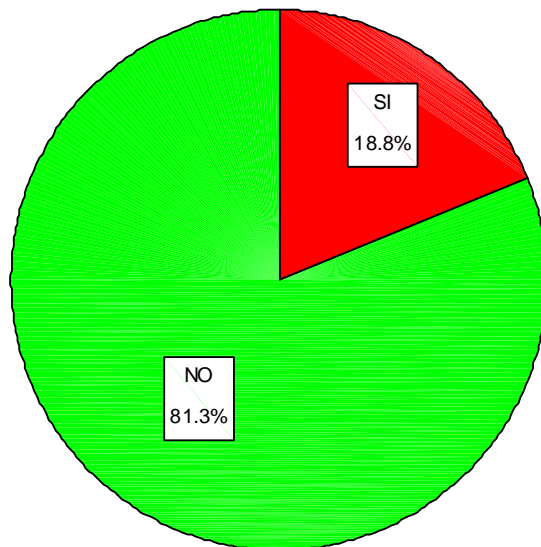
RADIOTERAPIA ADYUVANTE



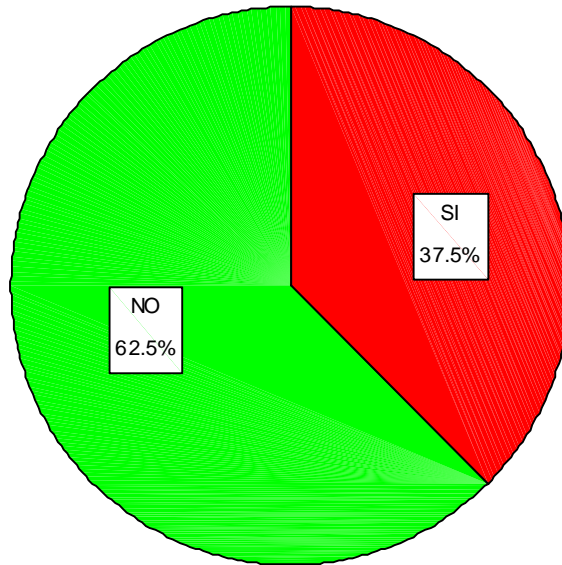
Nº ORGANOS METASTASICOS



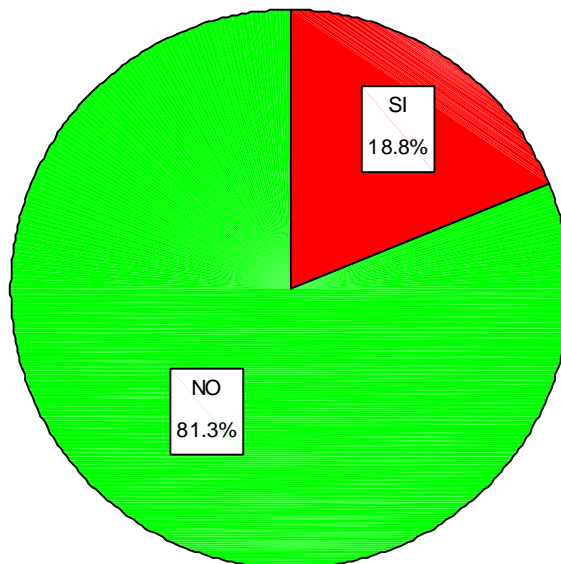
AFECCION PIEL



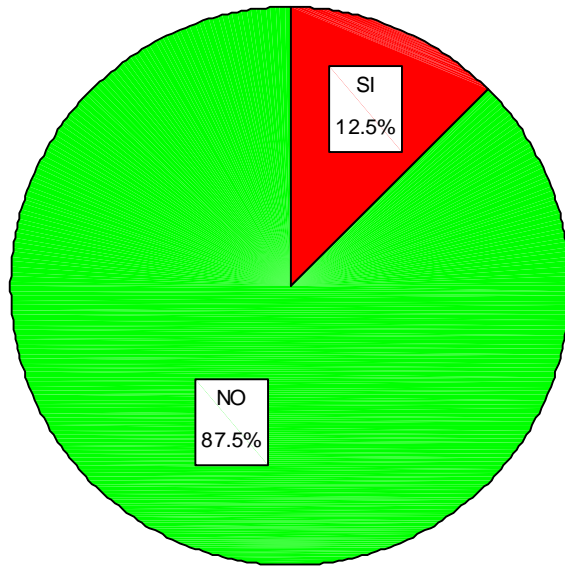
METASTASIS SUPRACLAVICULAR



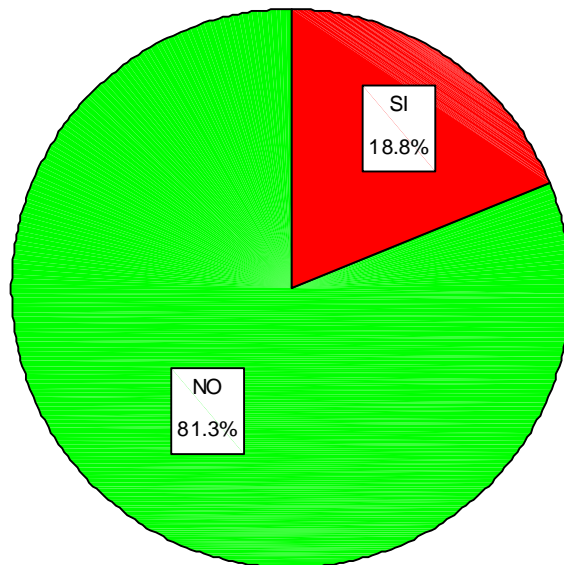
AFECTACION DE GANGLIOS REGIONALES



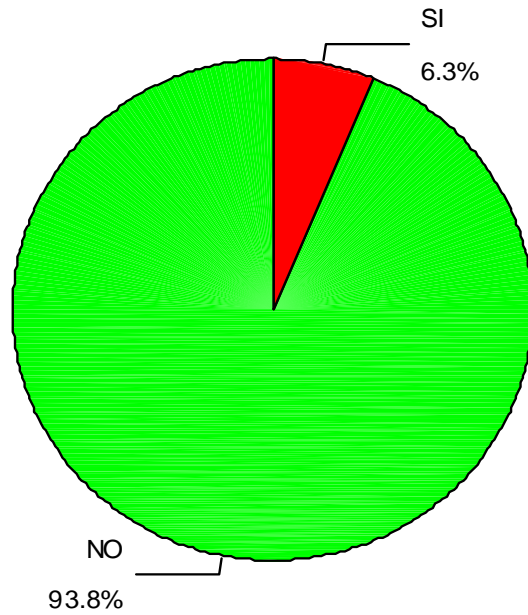
AFECTION HUESO



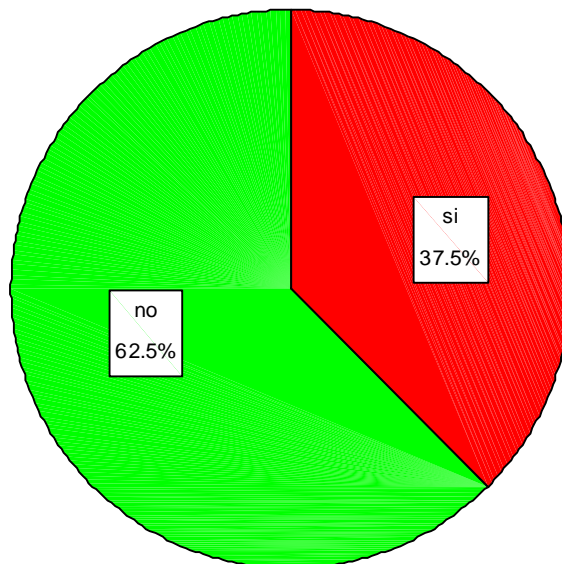
AFECTION PULMON



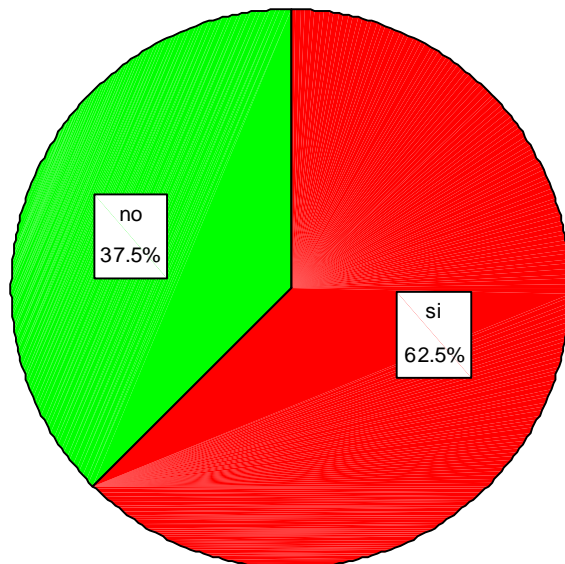
AFECTION HIGADO



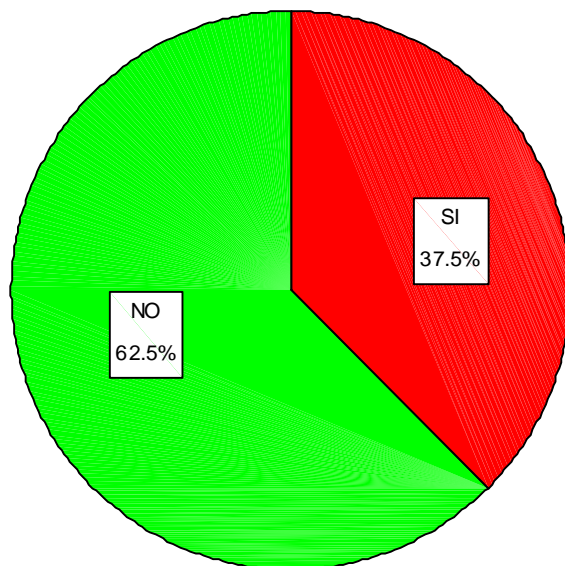
VISCERAL



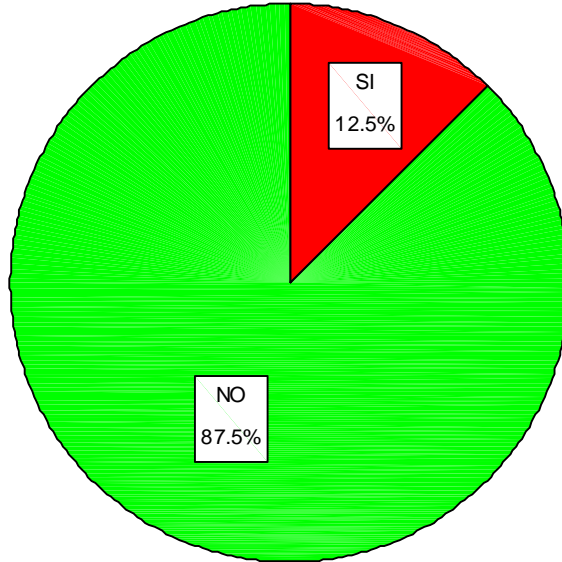
BLANDAS



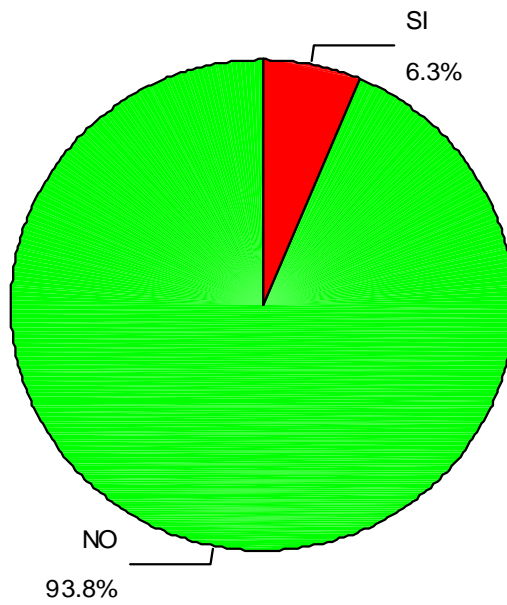
RESPUESTA COMPLETA



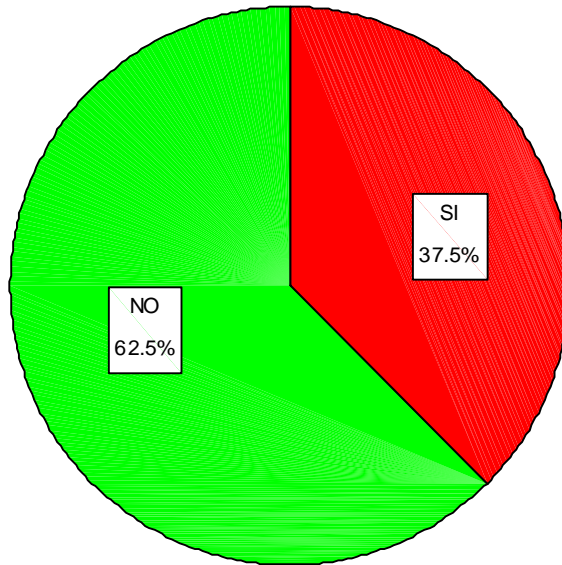
RESPUESTA PARCIAL



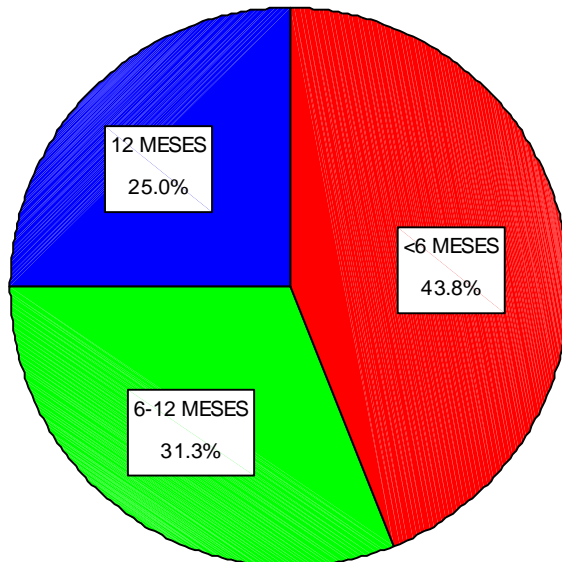
ESTABILIZACION



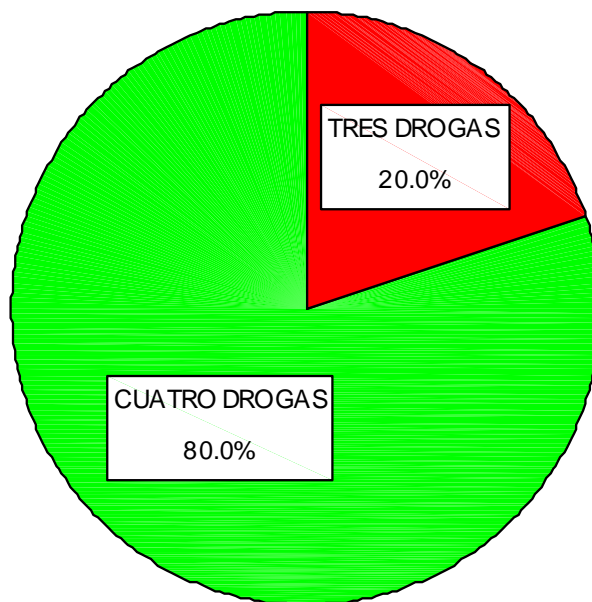
NO EVIDENCIA ENFERMEDAD



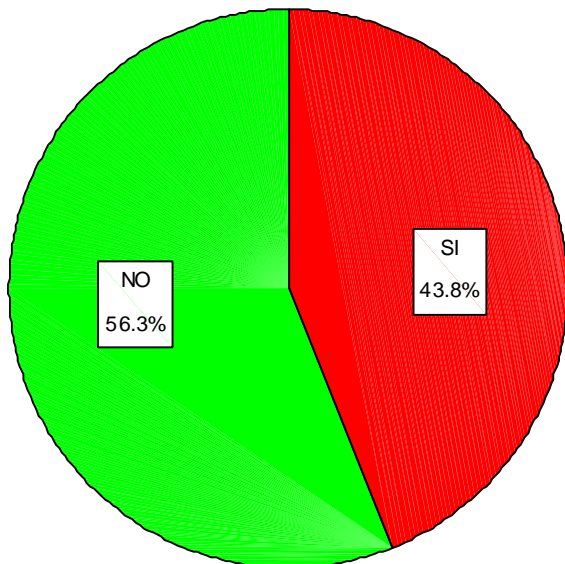
RETRASO PROPORCION



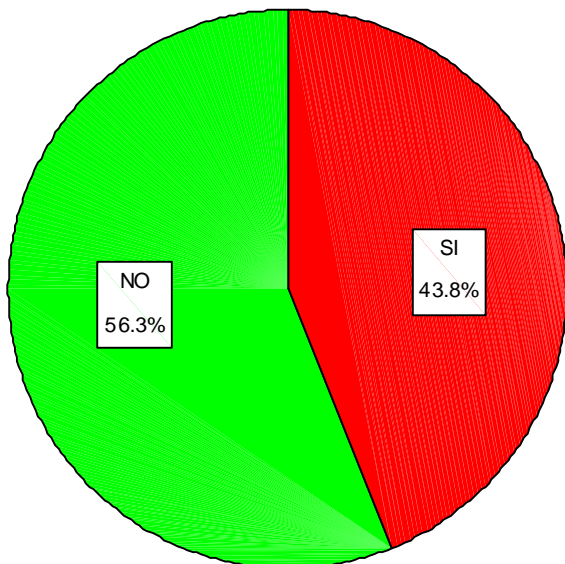
NUMERO DE DROGAS QT INTENSIVA



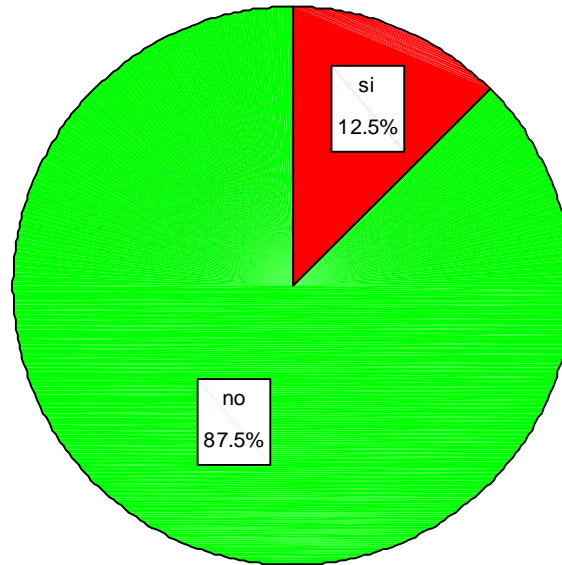
RC TRAS TAMO



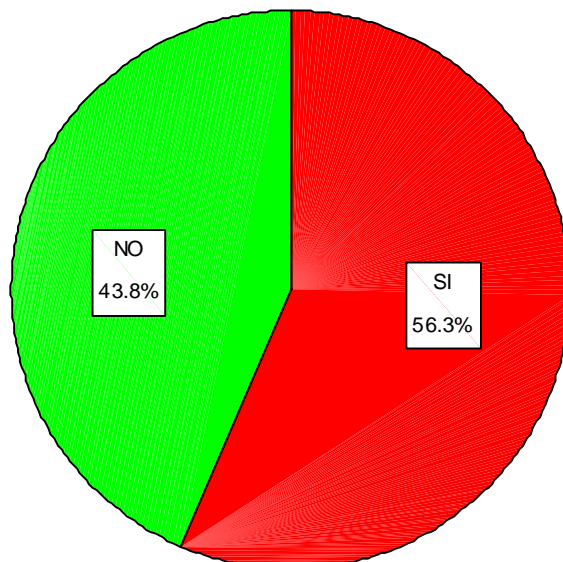
NED TRAS TAMO



RP INICIAL- RC o NED TAMO



RADIOTERAPIA POSTERIOR



Tablas y Figuras

PACIENTE	EDAD	RECEPTOR	QT ADY	NUMERO ORGANOS	TIPO ORGANOS	RESPUESTA QT INDUC
1	46	POSITIVO	NO	1	PIEL	NED
2	49	NEGATIVO	SI	1	HUESO	RP
3	50	NEGATIVO	SI	1	PIEL	NED
4	31	DESCONOCIDO	NO	2	HUESO HIGADO	RC
5	37	POSITIVO	SI	1	SUPRACL	RC
6	39	DESCONOCIDO	SI	1	SUPRACL	RP
7	40	DESCONOCIDO	SI	1	PULMON	RP
8	39	DESCONOCIDO	SI	1	HUESO	NED
9	44	POSITIVO	SI	2	PIEL PULMON	RC
10	30	DESCONOCIDO	NO	1	SUPRACL	RC
11	51	POSITIVO	SI	1	GAN REG	NED
12	45	NEGATIVO	SI	2	SUPRACL OVARIO	NED
13	59	POSITIVO	SI	1	PIEL	NED
14	56	POSITIVO	NO	1	GAN REG	NED
15	36	POSITIVO	NO	1	SUPRACL	NED
16	44	NEGATIVO	NO	1	SUPRACL	RC

PACIENTE	RESPUESTA TRAS TAMO	RADIOTERAPIA CONSOLIDACION	SLP	SG
1	NED	SI	46+meses	46+meses
2	NED	SI	46	48+meses
3	NED	SI	48	50+meses
4	RC	NO	50	53+meses
5	RC	SI	53	57+meses
6	RC	NO	56	57+meses
7	RC	NO	44	58+meses
8	NED	SI	61	62+meses
9	RC	NO	62	66+meses
10	RC	SI	66	67+meses
11	NED	SI	67	69+meses
12	NED	SI	75+meses	75+meses
13	NED	NO	76+meses	76+meses
14	NED	SI	79+meses	79+meses
15	NED	SI	87+meses	87+meses
16	RC	SI	92+meses	92+meses

VI. DISCUSION Y COMENTARIOS

VI.1 DISCUSION Y COMENTARIOS:

Aunque hay datos y estudios que ponen de relieve el impacto de diversos factores pronósticos en la evolución del cáncer de mama metastásico, nuestro estudio goza del siguiente interés:

- Los resultados fueron obtenidos de una única institución con un gran número de pacientes diagnosticados y tratados homogéneamente.
- Los factores predictivos han sido analizados no solo al tiempo de la recurrencia, sino también en el momento del diagnóstico del tumor primario.

VI.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-TERAPÉUTICAS DE LAS PACIENTES :

La composición numérica del grupo (82 pacientes) y el seguimiento medio de 40,98 meses (4-98) constituyen un número suficiente como para permitir someter los datos del estudio a las manipulaciones matemáticas habituales.

Las enfermas que fueron estudio de análisis, tuvieron como elementos comunes, después de ser establecido el diagnóstico firme de cáncer de mama metastásico , la utilización de quimioterapia de inducción con antraciclinas en la mayoría de las pacientes (FAC – 15,9%-, FEC- 8,5%-, y FLEXIFAC – 61%-)

seguido por quimioterapia intensiva con STAMP-V y soporte hematológico con células progenitoras recolectadas de sangre periférica previa estimulación con G-CSF (filgrastim) y posterior infusión de filgrastim.

Hubo veinticinco pacientes que recibieron un régimen de quimioterapia de inducción sin antraciclinas (30%); siete recibieron CMF, ocho recibieron taxanos y diez recibieron otro tipo esquema sin antraciclinas ni taxanos.

Por otra parte, la elección del momento para realizar el tratamiento de quimioterapia intensiva, fue la normalizada de acuerdo a los protocolos terapéuticos vigentes. En cualquier caso, en nuestro estudio el tratamiento de quimioterapia intensiva fue administrado después del tratamiento de inducción, con un retraso medio de 11,78 meses (0-103) .

Otro elemento común fue la adición de irradiación como consolidación de la respuesta en las áreas de alto riesgo de recaída de acuerdo a técnicas y dosis estandar (40,2% de las pacientes) .

Asegurada la uniformidad del tratamiento del cáncer de mama metastásico, el único elemento diferenciador fue la composición de las características de las pacientes.

Una condición que nos encargamos de investigar es la composición proporcional de pacientes pertenecientes a las distintas categorías pronósticas de cada uno de los subgrupos, aún sin determinar la influencia pronóstica de dichas variables.

En conjunto, de las 34 variables analizadas, la frecuencia porcentual de pacientes en cada una de ellas no mostró diferencias significativas en 4 condiciones (edad, estado menopáusico, quimioterapia adyuvante y

radioterapia de consolidación) , encontrándola en las restantes. Las características del tumor primario que predominaron fueron un tamaño tumoral 2-5 cm (40,2%), afectación no fija de ganglios axilares (65,9%) y receptores estrogénicos positivos (39%) o desconocidos (45,1%). Otras variables que registraron diferencias de incidencia se refieren a la adición de medidas endocrinas adyuvantes (el 76% de las pacientes no recibieron hormonoterapia adyuvante), y la irradiación postoperatoria (el 81,7% de las pacientes no recibieron radioterapia adyuvante), lo cual es debido al momento del diagnóstico previo a la aparición de los estudios randomizados fase III que demostraron un beneficio de estos tratamientos.

De forma análoga, hubo una frecuencia superior de enfermas con enfermedad metastásica diagnosticada años después del diagnóstico del tumor primario (80,5%). Cabe destacar que predominaron las pacientes con un único órgano metastásico (58,5%), frente a las que presentaron dos órganos metastásicos (24,4%) y tres órganos (12,2%). La proporción de pacientes en la categoría tipo de órgano metastásico fue similar , sin predominar en conjunto las recaídas locales o a distancia (piel –20,7%-, ganglios axilares – 15.9%-, ganglios supraclaviculares – 30,5%-, hueso – 36,6% -, pulmón – 23,2% - e hígado – 13,4% -).

Por último, la evaluación de la respuesta, como estimación indirecta del volumen de enfermedad residual, se realizó tras el tratamiento de quimioterapia de inducción y después del tratamiento de quimioterapia intensiva, mediante TAC de tórax – abdomen , gammagrafía ósea y análisis de

sangre, y siguiendo unos criterios uniformes en todos los casos, de acuerdo con los criterios de la OMS.

VI.3 ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LAS PACIENTES DE LA SERIE :

Como es habitual en los estudios de seguimiento de las pacientes en las que se inserta un programa de quimioterapia para enfermedad metastásica, la mejor variable para calibrar los resultados es la supervivencia , bien sea global o libre de progresión. En nuestro trabajo hemos utilizado ambos parámetros y los hemos fijado en probabilidad estimada de SLP y SG a los 12, 24, 36 y 48 meses, ya que lo prolongado del seguimiento de nuestras enfermas ha permitido que en muchos casos la medida de supervivencia no sea proyectada, sino real.

VI.3.1 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN :

En las tablas pueden consultarse los datos que se refieren a este parámetro de acuerdo a las treinta y cuatro variables establecidas. En la globalidad de los casos , sólo el número de órganos metastásicos, la afectación ósea, la respuesta lograda tras el tratamiento de inducción (respuesta parcial y no evidencia de enfermedad), la respuesta tras la quimioterapia intensiva

(parcial y no evidencia de enfermedad) y radioterapia de consolidación, resultaron significativas . En el resto de las variables consideradas no se pudieron encontrar diferencias que alcanzaran el grado de significación.

La sorprendente falta de impacto pronóstico de la **edad**, solo puede explicarse apelando a la existencia en la serie de un factor homogeneizador potente, tal como es la edad uniforme en todas las pacientes , con un rango estrecho (30-60) que dificulta encontrar diferencias significativas.

Al igual que en otros estudios, el **estado menopáusico** en el momento del diagnóstico de enfermedad metastásica , no tuvo peso pronóstico, posiblemente porque tras el tratamiento todas las pacientes presentaron amenorrea, homogeneizando el grupo.

El **estado hormonal** en el momento del diagnóstico no tuvo impacto en los resultados : los pacientes con receptores de estrógenos y progesterona positivos quienes fueron hormonorrefractarios tuvieron similar SLP a los pacientes con receptores de estrógenos y progesterona positivos no hormonorrefractarios, y equivalente a los pacientes con receptores negativos. Este resultado, posiblemente tenga relación con el número limitado de casos de enfermas en cada subgrupo y el alto porcentaje de pacientes con receptores desconocidos, lo cual explicaría que en series con un mayor número de pacientes y similar distribución por subgrupos, se obtengan diferencias significativas a favor de las pacientes con receptores positivos (145). Además es posible que el estado hormonal en el momento de la recurrencia pueda diferir del estado hormonal en el momento del diagnóstico, y que estos cambios puedan tener valor pronóstico.

Tampoco fue un hallazgo sorprendente, ya que se ha observado en otras series, la ausencia de relación significativa entre el estado de receptores hormonales, la respuesta lograda tras el tratamiento o la localización metastásica.

Factores de interés intrínsecos al tumor primario, tales como el **tamaño tumoral y el porcentaje de ganglios axilares afectados** no han mostrado tener capacidad predictora de la evolución de las pacientes, lo cual sugiere que hay otros factores biológicos importantes que son adquiridos durante la progresión de la enfermedad independientemente de la situación inicial.

La adición de **terapias adyuvantes (radioterapia u hormonoterapia)** tampoco ejerce efecto beneficioso en nuestra serie, posiblemente por el escaso número de pacientes que recibieron este tratamiento. Incluso el tratamiento de **quimioterapia adyuvante** no aparece como factor pronóstico significativo en la SLP de estas pacientes, a diferencia de los resultados de otras series que muestran que este factor ejerce un efecto favorable en la progresión de las pacientes con cáncer de mama metastásico, posiblemente por la adquisición o selección de células con resistencia a drogas, tal y como observamos en estudios genéticos de distintos estadios de cáncer de mama que detectan mutaciones p53 e incremento de la actividad glutatión S-transferasa, comúnmente asociadas con resistencia a drogas (227). Esta aparente contradicción, puede ser consecuencia del escaso número de pacientes que recibieron antraciclinas durante la adyuvancia (22%), según se ha observado en estudios con

mayor número de recaídas tras el tratamiento de quimioterapia intensiva en las pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante con antraciclina.

El ***momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica*** no es capaz de predecir la evolución de las pacientes, similar a lo observado en algunos estudios, pero no en otros que muestran un incremento de la SLP en las pacientes con un intervalo libre de enfermedad prolongado, sugiriendo, aunque no hay una definitiva evidencia, un tumor de crecimiento lento.

En el estudio realizado por Insa et al. (154) evidenciaron que las pacientes con un intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses tenían mejor pronóstico que aquellas que recayeron antes de un año, sin embargo, considerando en nuestro estudio el mismo valor discriminatorio, tampoco hemos encontrado diferencias significativas, aún existiendo una distribución homogénea de las pacientes por subgrupos.

El ***número de órganos metastásicos*** ha sido un importante factor pronóstico en la SLP de nuestro estudio ($p=0,0015$). El riesgo relativo de recaída de las pacientes con dos órganos metastásicos fue un 1,63 veces mayor que aquellas con un único órgano afectado ($p=0,09$); un 2,1 veces mayor si tenían tres órganos metastásicos ($p=0,05$); y aumentaba cinco veces si tenían cuatro órganos ($p=0,03$). Estos resultados se observan sólo en el análisis univariante, en el análisis multivariante, su valor pronóstico depende de otras variables. De hecho, resulta interesante observar la correlación existente entre las variables 'número de órganos metastásicos' y 'respuesta completa' (coeficiente de correlación Spearman 0,007); y 'número de órganos metastásicos' y 'respuesta parcial' (coeficiente de

correlacion Spearman 0,016) , demostrando que la respuesta al tratamiento viene condicionada por el volumen tumoral aunque existen otros factores independientes que pueden modificar la respuesta , lo cual explica la ausencia de correlación entre las variables 'número de órganos metastásicos' y 'no evidencia de enfermedad diseminada ', 'estabilización' o 'progresión'.

El **sitio específico de recurrencia** ha sido una variable significativa, capaz de predecir la evolución de las pacientes, concluyendo la mayoría de los estudios, que los pacientes con recaídas viscerales (pulmón o hígado) tienen una SLP mas corta que los pacientes con metástasis en partes blandas u óseas. En nuestro estudio el análisis univariante de cada variable mostró que los pacientes con metástasis óseas tenían un riesgo de recurrencia 1,83 veces mayor que los pacientes con otras localizaciones metastásicas, sin diferencias significativas entre las restantes. Sin embargo, cuando se realizó el análisis agrupando metástasis viscerales y partes blandas u óseas, la variable 'metástasis viscerales' influyó significativamente en la SLP ($p=0,0176$), pero no así la otra variable. Estos resultados están en relación con las características intrínsecas del modelo de análisis empleado, además de ser expresión de la homogeneidad del grupo con metástasis viscerales frente a la diversidad de las características de los pacientes con metástasis en partes blandas, donde observamos veintiún pacientes con afectación de varios órganos incluyendo pulmón e hígado.

El **esquema del tratamiento de quimioterapia de inducción** administrado no influyó en la SLP de las pacientes de nuestro estudio. El grupo *FlexiFAC* fue el más numeroso (61%) y, en consecuencia, no es comparable con los grupos *CMF* (8,5%), *FAC* (15,9%), *FEC* (8,5%) o *Taxanos* (9,8%). No obstante, resulta interesante que no se encontró diferencias significativas en la SLP de las pacientes con distintos tipos de tratamiento de quimioterapia de inducción, y además tampoco se observó correlación entre el esquema de quimioterapia y la respuesta lograda. En la mayoría de los estudios fase II, con diversos esquemas en primera línea, la tasa de respuestas varía entre el 50-60%, siendo la mayoría respuestas parciales y sólo un 10-20% respuestas completas. El desarrollo de nuevos fármacos (paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, gemcitabina, capecitabina, anticuerpos monoclonales – anti-HER2-, o inhibidores de la tirosina quinasa) y combinaciones (antraciclinas/taxanos, gemcitabina/taxanos, anti-HER2/taxanos, vinorelbina/taxanos, vinorelbina/gemcitabina, etc.) han permitido obtener en ensayos clínicos fase II una mayor tasa de respuestas globales (75-95%), así como una tasa de respuestas completas tan alta como del 40%. Sin embargo, en los estudios fase III encontramos diferentes resultados, la tasa de respuestas globales descendió al 40-50%, con un 10% de respuestas completas, y la diferencia en la SLP y SG alcanzó significación estadística en algunos estudios pero no en otros. (228,229,230,231,232)

La **respuesta alcanzada tras la quimioterapia de inducción** ha resultado ser en nuestro estudio la variable con mayor peso pronóstico de la

evolución de las pacientes. La SLP de las pacientes con respuesta parcial fue 0,47 veces ($p=0,0042$) menor que las que obtuvieron una 'respuesta completa' o 'no evidencia de enfermedad', y las de las pacientes sin evidencia de enfermedad aumento 5,05 veces ($p=0,0006$). Por otra parte, la SLP de las pacientes con respuesta completa fue más prolongada que la mediana muestral (32,25 y 25,54, respectivamente), sin embargo no se mostró significativa en el análisis univariante al incluir las mujeres con 'no evidencia de enfermedad' en el grupo comparativo.

El análisis multivariante sólo permitió identificar como significativas la 'respuesta completa' y la covariable 'no evidencia de enfermedad' cuando no se incluían otras variables, al existir colinealidad entre ellas. De hecho, conscientes de esta limitación, se realizó un segundo análisis con las variables 'respuesta parcial', 'estabilización', y 'progresión' mostrándose como significativas.

El retraso en la realización del tratamiento de quimioterapia intensiva se ha utilizado principalmente para definir el intervalo entre el momento del diagnóstico de cáncer de mama metastásico y la realización de dicho tratamiento, y es un reflejo de los tratamientos recibidos previamente, y de la respuesta lograda que definía el momento de administración del tratamiento de consolidación. En los últimos años ha comenzado a plantearse la influencia de la precocidad del inicio de la quimioterapia intensiva en los resultados finales. En el ensayo de Bezwoda, el tratamiento de quimioterapia intensiva fue administrado inicialmente violando el principio propuesto por Skipper, y base de la utilización de un

regimen de inducción previo que reduzca el tamaño de la población tumoral (135). Sorprendentemente, se observó diferencias significativas de respuesta y supervivencia entre las pacientes que recibieron este tratamiento.

En otro extremo se encuentra el estudio de Peter et al (137) que comparó la evolución de 98 pacientes con respuesta completa, tras un tratamiento de quimioterapia de inducción, asignados aleatoriamente a recibir quimioterapia intensiva inmediata o después de la recaída. Este último brazo, no siguió el principio ampliamente establecido por la cinética Gompertziana, prefiriendo la administración del tratamiento a altas dosis cuando la tasa de crecimiento era menor. Sin embargo, contrario a estas predicciones, el retraso de la quimioterapia intensiva hasta la recaída se asoció con una mayor supervivencia.

Pese a estos datos, la orientación de la mayoría de los ensayos en desarrollo actualmente administran el tratamiento de quimioterapia intensiva como consolidación de la respuesta lograda con la quimioterapia convencional. De este modo, en el estudio del Philadelphia Bone Marrow Transplant las pacientes con respuesta parcial o completa al tratamiento de quimioterapia con FAC/CMF, fueron randomizadas para recibir quimioterapia intensiva o quimioterapia de mantenimiento durante dos años con CMF (222) . Igualmente el National Cancer Institute of Canada mostrará los resultados de dos grupos de pacientes que obtuvieron respuesta parcial o completa tras recibir un tratamiento de quimioterapia

con FAC/FEC, y fueron distribuidos aleatoriamente a observación o quimioterapia intensiva.

Esta variable predice la evolución de las pacientes en algunos estudios pero no en otros, por lo que debe ser interpretada con cautela. En nuestro trabajo el momento de la administración del tratamiento de quimioterapia intensiva no tuvo apreciables efectos en la supervivencia ($p=0,4085$). Los valores fluctuaron de 0 a 103 semanas, con media 11,78 y desviación típica 16,13. Se observó correlación entre esta variable y las covariables 'estabilización' (coeficiente de correlación χ^2 de Pearson 62,820, $p=0,0001$) y 'progresión' (coeficiente de correlacion χ^2 de Pearson 40,513 , $p=0,035$), así como 'radioterapia en metástasis' (χ^2 Pearson 54,065 , $p=0,002$) y 'hormonoterapia en metástasis' (χ^2 Pearson 70,556 , $p=0,0001$), en consonancia con el retraso de aquellas pacientes que no se logró una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de inducción o que previamente recibieron radioterapia u hormonoterapia. En conclusión, la diferencia en el momento de administracion del tratamiento de quimioterapia a altas dosis ha sido escasa, en relación con el diseño del estudio, de hecho, el 75% de las pacientes lo recibieron antes de la undécima semana, independientemente de las covariables 'respuesta completa' ($p=0,703$), 'respuesta parcial' ($p=0,357$) y 'no evidencia de enfermedad' ($p=0,505$).

La **respuesta lograda tras el tratamiento de quimioterapia intensiva** influyó significativamente en el pronóstico de las pacientes. De este modo,

la supervivencia de las pacientes con respuesta parcial fue 0,309 veces menor ($p=0,00001$) que las enfermas que obtuvieron ' respuesta completa ' y ' no evidencia de enfermedad '. Igualmente, la SLP aumentó 4,23 veces ($p=0,0004$) en el grupo con ' no evidencia de enfermedad '. El resultado más llamativo fue el incremento de la supervivencia de las quince pacientes que mejoraron la respuesta , a completa o sin evidencia de enfermedad, merced a la quimioterapia intensiva (mediana de 23,67 y 12,57 respectivamente). Además, este beneficio fue independiente de la localización metastásica (χ^2 Pearson =1,567 $p=0,211$) y del número de órganos metastasicos (χ^2 Pearson =3,638 $p=0,303$).

De los estudios publicados se desprende que el tratamiento de quimioterapia intensiva puede prolongar la supervivencia global y libre de progresión en el grupo de pacientes con respuesta parcial inicial y respuesta completa tras la quimioterapia intensiva (145).

En nuestra serie encontramos que de las veintidos pacientes con SLP más prolongada, once obtuvieron ' respuesta completa ' y seis ' no evidencia de enfermedad ' tras la inducción, a lo que hay que sumar, cinco pacientes con respuesta parcial inicial y completa a la terapia intensiva.

El ***tratamiento de radioterapia de consolidación*** ha sido planteado en algunos estudios después de la quimioterapia intensiva por la frecuente localización de las recaídas en el sitio inicial. Shah et al. basados en estos datos pusieron de relieve el impacto que esta medida ejerce en la evolución natural del cáncer de mama metastásico (233). En tal sentido, hemos

llevado a cabo este análisis poniendo de manifiesto las significativas diferencias en la SLP de las pacientes tratadas con radioterapia de consolidación y las que no la recibieron ($p=0,0008$). La composición numérica de los subgrupos de pacientes, no reveló relación con el número de órganos afectados ($\chi^2=6,821$ $p=0,078$), aunque la mayoría de las pacientes que recibieron radioterapia de consolidación tenían una única localización metastásica. Si se observó relación entre la variable 'radioterapia de consolidación' y 'afectación de partes blandas' ($\chi^2 =7,676$ $p=0,006$), así como 'afectación visceral' ($\chi^2 =22,489$ $p=0,0001$). El riesgo relativa de recibir radioterapia cuando la localización metastásica era partes blandas era 3,825 (IC95% 1,447-10,168), y 0,063 cuando había afectación visceral (IC 95% 0,017-0,237).

VI.3.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL:

El análisis que se obtiene en la globalidad de los casos no difiere del que hemos realizado con el parámetro SLP.

La **edad** no se mostró como un factor de influencia significativa en la SG de estas pacientes ($p=0,7636$), en buena medida porque el rango de edad fluctuó en un margen estrecho (30-60 años) dificultando encontrar diferencias significativas.

El **estado menopáusico** no predijo la evolución de las pacientes posiblemente debido a que la propia quimioterapia produce una castración química ($p=0,5661$), resultado similar a otros estudios. En otros ensayos de

quimioterapia adyuvante tampoco hubo diferencias de supervivencia entre las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas (234,235), y de igual modo, en los estudios de hormonoterapia adyuvante, el beneficio fue de similar magnitud en ambos grupos (184). Merced a estos datos, parece lógico excluir dicha variable como factor pronóstico de la evolución de las pacientes con cáncer de mama. Así mismo, la discriminación en torno a esta variable no se encuentra refrendada por criterios de tamaño tumoral, ganglios afectados, receptores hormonales o respuesta alcanzada, toda vez que ambos subgrupos no registran diferencias apreciables.

De forma analoga, el **tamaño tumoral** y la **afectación ganglionar**, no influyeron en la SG de las pacientes ($p=0,49$ y $p=0,47$ respectivamente). En los estudios publicados esta variable se comporta de modo contradictorio, encontrando diferencias significativas en el análisis univariante de algunos artículos, pero no en otros. Sin embargo, en el análisis multivariante esta variable pierde su poder pronóstico, hallazgo que en sí mismo, pone de manifiesto la influencia de otras variables con mayor peso en la predicción de la evolución de las pacientes. Devitt et al.(236) encontraron que ambas variables contribuían de forma independiente en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de las pacientes, influyendo en la evolución de la recaída. Sin embargo, en nuestra serie no pudimos encontrar diferencias en todos los niveles de gradación de la SLE ($p=0,8002$).

El no poder detectar influencia en los **receptores hormonales**, es un hallazgo sorprendente, ya que es bien conocido por numerosos estudios

que la presencia de receptores hormonales influye significativamente en la SLP y SG de las pacientes (143,154). En nuestro estudio encontramos que dicha variable se relacionó significativamente con la afectación de partes blandas ($\chi^2=10,583$ $p=0,005$) y viscerales ($\chi^2=10,365$ $p=0,006$), sin embargo, el análisis univariante estratificado por estas covariables tampoco mostró diferencias de resultados ($p=0,5976$). La interpretación de estos resultados puede deberse a cambios en el estado del receptor en la recaída con respecto al momento del diagnóstico, tal y como se ha manifestado en algunos estudios (237).

La **administración de quimioterapia adyuvante** no tuvo impacto pronóstico en la supervivencia global de las pacientes, posiblemente por la existencia en la serie pacientes que no lo recibieron a pesar de tener criterios a favor de ello. En conjunto, de los 28 pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante, 15 tuvieron metástasis en el momento del diagnóstico, 3 tuvieron una recaída precoz, y cuatro pacientes no recibió este tratamiento a pesar de estar indicado su administración. En conclusión, vemos que esta variable se ve afectada por el grado de consenso en medidas adyuvantes citotóxicas que pueden variar a lo largo del tiempo y en los distintos estudios, dificultando el análisis retrospectivo.

Quizás una de las razones por las que el uso de la quimioterapia adyuvante influyó en la SG de las pacientes con cáncer de mama metastásico, fue la selección de clones con resistencia a drogas limitando el uso de fármacos eficaces. No obstante, en los últimos años se están investigando estrategias

de tratamiento antineoplásico sin resistencia cruzada, permitiendo la utilización óptima de los fármacos, lo cual reducirá, todavía más, el aporte de esta variable en la supervivencia de las pacientes.

En el grupo **radioterapia adyuvante**, y de igual modo **hormonoterapia adyuvante** no se han observado diferencias en cuanto en la SG ($p=0,2503$ y $p= 0,4625$ respectivamente), lo cual no debería sorprendernos ya que, tienen un número pequeño de pacientes (15 y 19 pacientes respectivamente), careciendo por ello el análisis de poder estadístico suficiente para detectar una diferencia clínicamente importante cuando esta existe realmente. No obstante, resulta interesante la ausencia de relación entre la variable 'radioterapia adyuvante' ($\chi^2=1,837$ $p=0,607$) y la 'afectación ganglionar' o el 'tamaño tumoral', explicable por la falta de consenso en medidas adyuvante ionizantes en el momento del diagnóstico de las pacientes, al menos tal y como la concebimos actualmente (238). De igual modo, aunque existe relación entre la variable 'hormonoterapia adyuvante' y 'receptores hormonales' ($\chi^2=7,987$ $p=0,018$), no se sigue este criterio de modo constante en la serie, observando veinte pacientes con receptores positivos que no recibieron ninguna medida endocrina adyuvante, careciendo por ello de homogeneidad en base a esta variable.

Por otra parte, la variable '**metástasis al diagnóstico**' no tuvo capacidad pronóstica de la evolución de las pacientes ($p=0,8394$), posiblemente por el pequeño número de pacientes (16 enfermas), y el comportamiento similar al resto de grupo, en relación con la respuesta lograda ($\chi^2=1,821$ $p=0,769$),

la localización metastásica ($\chi^2=1,691$ $p=0,639$) o el número de órganos afectados ($\chi^2=1,691$ $p=0,639$).

La variable **‘número de órganos’** tuvo relevancia pronóstica en la evolución de las pacientes en todos los niveles de gradación ($p=0,0136$).

Las enfermas con afectación de un único órgano tuvieron un riesgo relativo 1,79 veces mayor que las pacientes con metástasis en dos o tres órganos, y 6,17 veces mayor que las que tuvieron cuatro órganos. Esta diferencia no está relacionada con la localización de las metástasis en tejidos blandos ($\chi^2=2,906$ $p=0,406$), de hecho 12 enfermas tuvieron invasión únicamente visceral, sin embargo, sí que existió relación con la probabilidad de lograr respuesta completa con el tratamiento de quimioterapia de inducción ($\chi^2=7,288$ $p=0,007$).

Otra variable que influyó en la SG de las pacientes fue la **‘localización ósea’** ($p=0,0017$), superior en 2,41 puntos en el grupo sin metástasis en hueso. Esta diferencia no estuvo en relación con la respuesta alcanzada tras el tratamiento de quimioterapia de inducción, ya que de las treinta enfermas de este grupo, veintidos obtuvieron una respuesta parcial. Sin embargo, hubo correlación con el número de órganos metastásicos, de hecho aunque en nuestra serie el porcentaje de enfermas con afectación ósea en uno o dos órganos fue superior (19 pacientes), el riesgo de existir más de tres órganos metastásicos cuando había lesiones óseas aumentaba 6,35 veces, lo que explica una peor evolución de las enfermas con dicha localización ($\chi^2= 16,412$, $p=0,001$).

El tipo de tratamiento de '**quimioterapia de inducción**' no tuvo capacidad predictora sobre la evolución de las pacientes ($p= 0,3508$). No obstante, resulta interesante que no se haga patente la influencia del tipo de esquema sobre la respuesta lograda, de acuerdo con el principio dosis-respuesta. Sería esperable que el incremento de dosis que conforma el esquema flexiFAC, pudiera suponer una mejoría en los resultados , pero esto no se ha observado, de igual modo que no hay una fehaciente demostración en la literatura que permita asegurar que incrementos moderados de dosis se sigan de mayor eficacia terapéutica. Tampoco hubo diferencias en el nivel de respuesta entre el grupo que recibió CMF u otros esquemas, contrario al metanálisis realizado por A'Hern et al, que demostró un beneficio significativo en respuesta, tiempo a la progresión y supervivencia global para las pacientes tratadas con regimenes que contenían adriamicina (239,240).La explicación a estos resultados posiblemente sea la ausencia de un poder estadístico suficiente para detectar una diferencia clinicamente importante cuando esta existe realmente, particularmente cuando la diferencia esperada es pequeña., aparte de la distribución desigual del número de pacientes en cada grupo. De hecho, los estudios fase III que demuestran un beneficio de determinados regimenes en cáncer de mama metastásico necesitan un tamaño muestral de unos doscientos pacientes , para un nivel de significación α (0,05) y un riesgo β (0,20) (241,242), justificando la

ausencia de influencia de esta variable en los estudios que versan sobre este tema.

La **‘respuesta lograda tras el tratamiento de quimioterapia de inducción’** tuvo peso pronóstico en la evolución de las pacientes ($p=0,0004$), de hecho las pacientes con respuesta parcial tuvieron una SG, 0,34 veces inferior al resto del grupo ($p=0,0005$ IC95% 0,20-0,60) ; del mismo modo la SG de las pacientes sin evidencia de enfermedad fue 3,89 veces mayor a las enfermas con otro tipo de respuesta ($p=0,0039$ IC95% 1,54-9,79) ; sin embargo, el riesgo relativo de las pacientes con respuesta completa no mostró diferencia significativa con respecto al resto de la muestra, en relación con la inclusión en el otro grupo de las pacientes con ‘no evidencia de enfermedad’ ($p=0,1028$ IC95% 0,89-3,23) .

La probabilidad de respuesta al tratamiento de quimioterapia de inducción fue analizada usando un análisis de regresión logística, siendo predictivas de la ‘no evidencia de enfermedad’ en el análisis univariante, ‘el receptor estrogénico’ ($p=0,005$ RR 2,81 IC95% 1,36-5,79), ‘afectación metastásica en ganglios regionales’ ($p=0,0002$ RR 12,2 IC95% 3,19-46,52), ‘metástasis en partes blandas’ ($p=0,0207$ RR 4,89 IC95% 1,27-18,78) y ‘metástasis viscerales’ ($p=0,0207$ RR 0,2044 IC95% 0,05-0,78). No obstante, en el análisis multivariante, solo ‘la afectación ganglionar’ y ‘el número de órganos metastásicos’ contribuyeron significativamente ($p=0,0006$ y $p=0,0628$, respectivamente) .De este modo, concluimos que las pacientes con afectación ganglionar y metástasis única tienen una alta probabilidad de ‘no evidencia de enfermedad’ tras el tratamiento de

quimioterapia de inducción. Esto pone de manifiesto la mejor evolución de las enfermas con menor volumen tumoral, tal como se observa en algunos estudios (145).

Las variables que contribuyeron en la predicción de la respuesta completa fueron 'el número de órganos metastásicos' ($p=0,0246$ RR 2,42 IC95% 2,03-2,81) y 'la afectación ósea' ($p=0,007$ RR 0,16 IC95% -0,51- 0,83), en relación con la imposibilidad de evaluar la respuesta cuando existe afectación ósea , lo cual implica que dichas pacientes no sean incluidas en esta categoría.

El '**retraso en el inicio de la quimioterapia intensiva**' no tuvo capacidad predictora sobre la evolución de las pacientes ($p=0,5646$) , en consonancia con un descenso del poder estadístico del estudio, al tomar esta variable valores próximos a la media , y ser la supervivencia global en ambos grupos similar. Análogos resultados se obtuvieron en otros estudios (147) , no pudiendo encontrar diferencias en la supervivencia global, entre los grupos con retraso mayor o menor de ocho meses. La interpretación de esta demora se pone de manifiesto por la asociación de esta variable con la administración de radioterapia ($\chi^2=5,802$ $p=0,016$) u hormonoterapia ($\chi^2=14,714$ $p=0,0001$) como primera opción terapéutica, siendo esperable una evolución peor al persistir clones celulares resistentes al tratamiento y menor cantidad de células a erradicar, sin embargo esta cuestión no esta definitivamente resuelta, y aunque todo parece indicar que la precocidad en el inicio de la quimioterapia intensiva puede desempeñar

un importante papel en los resultados finales, no hay estudios randomizados que aclaren esta cuestión.

La **‘ respuesta alcanzada tras el tratamiento de quimioterapia intensiva**

‘ influyó en la evolución de las pacientes, en particular, la SG de las pacientes sin evidencia de enfermedad fue 3,67 veces mayor ($p=0,0029$ RR 3,67 IC95% 1,56-8,62). De forma análoga, las pacientes con respuesta parcial tuvieron un riesgo relativo 0,29 veces menor ($p=0,00001$ RR 0,29 IC95% 0,16-0,53), y en sentido opuesto, las pacientes con respuesta completa aunque presentaron una supervivencia global más prolongada (mediana de 43,84 meses frente a 38,91 meses en la muestra completa) , no obtuvieron diferencias significativas con respecto al resto del grupo, posiblemente por la inclusión en el análisis de las enfermas con ‘ no evidencia de enfermedad ‘ . Resulta interesante observar que las pacientes con respuesta inicial parcial y posterior respuesta completa, tuvieron una supervivencia global más prolongada que las mujeres con repuesta parcial tras la terapia intensiva (mediana de 37,67 meses y 24,43 meses respectivamente) independientemente del número de órganos metastásicos ($\chi^2= 3,638$ $p=0,303$) o la localización tumoral ($\chi^2=0,325$ $p=0,564$), sin embargo dicha variable no fue significativa en el análisis univariante ($p=0,9350$) motivado también por la inclusión en el grupo comparativo de los pacientes con ‘ respuesta completa ‘ o ‘ no evidencia de enfermedad ‘ . En este sentido, de las 25 pacientes con supervivencia global más prolongada, 5 tuvieron una respuesta parcial inicial y posterior

respuesta completa. Esto pone de manifiesto la importancia durante la terapia de inducción de fármacos citotóxicos sin resistencia cruzada, como paclitaxel, docetaxel o anticuerpos anti-HER2 , que aumentarán el porcentaje de respuestas , especialmente en pacientes resistentes a antraciclinas .

El tratamiento de *radioterapia de consolidación* influyó significativamente en la SG de las pacientes de nuestra serie ($p=0,0468$), sin embargo no fue posible ponerla de manifiesto en el análisis multivariante, por la influencia de otras variables relacionadas entre sí . De hecho, la afectación ganglionar ($p=0,0049$), supraclavicular ($p=0,131$), respuesta completa ($p=0,0425$) o no evidencia de enfermedad tras la quimioterapia intensiva ($p=0,1521$) están relacionadas con esta variable, y su capacidad predictiva depende de las demás.

En tal sentido, los estudios que analizan esta variable no detectan influencia en los resultados por la propia naturaleza del estudio, requiriendo estudios prospectivos aleatorizados para dilucidar el valor de este tratamiento.

VI.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE :

VI.4.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL :

Los resultados del análisis de supervivencia global, de acuerdo al modelo de Cox , nos permiten identificar como covariables significativas de los datos

estudiados, en las pacientes de nuestra serie, la respuesta completa tras quimioterapia intensiva, la no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva y la afectación ósea.

Diversos estudios publicados , han puesto de manifiesto un subgrupo de pacientes con supervivencia prolongada, en su mayoría con respuesta completa o no evidencia de enfermedad después de la intensificación , sugiriendo que la respuesta lograda tras la terapia intensiva puede ser un importante factor pronóstico de la supervivencia global.

En nuestra serie un subgrupo de 25 pacientes (32% de la población global) lograron una supervivencia global prolongada, compuesto por once mujeres con no evidencia de enfermedad, ocho con respuesta completa y cuatro con respuesta parcial tras la quimioterapia de inducción. Después del tratamiento de quimioterapia intensiva trece mujeres obtuvieron no evidencia de enfermedad y once respuesta completa. El porcentaje de pacientes con supervivencia prolongada que recibieron quimioterapia adyuvante (62,5%) o quimioterapia adyuvante con adriamicina (25%) no diferió del resto de la población. Inversamente, las mujeres con mayor supervivencia global tuvieron una mayor proporción de afectación de un solo órgano (76%) y partes blandas (69%) que el resto de la población. Pacientes con afectación hepática, pulmonar, pleural o médula ósea tuvieron mal pronóstico, así como la mayoría de las mujeres con invasión de más de un órgano.

No esta claro el beneficio de la conversión a respuesta completa o no evidencia de enfermedad tras la quimioterapia intensiva, en pacientes que lograron una respuesta parcial inicial . De acuerdo a los datos de nuestra

serie, no poseemos argumentos contundentes para apoyar una u otra explicación, ya que aunque quince pacientes mejoraron la respuesta inicial tras la terapia intensiva, sólo tres lograron una supervivencia global prolongada. En el análisis multivariante se incluyeron sólo las variables independientes respuesta completa y no evidencia de enfermedad tras la intensificación por existir problemas de colinealidad con las variables respuesta completa, no evidencia de enfermedad inicial y la conversión de la respuesta, además de ser expresión del tratamiento de quimioterapia intensiva. En cualquier caso, sólo mediante estudios prospectivos aleatorizados se podrá dilucidar si estos pacientes con respuesta completa o no evidencia de enfermedad inicial pueden tener los mismos resultados sin intensificación.

Con respecto a la covariable afectación ósea, el análisis multivariante ha permitido poner de manifiesto el hallazgo de su influencia pronóstica, es decir, que las pacientes con metástasis óseas evolucionan de modo menos favorable que las pacientes con otras localizaciones metastásicas. La interpretación de este dato se debe a la existencia de una correlación entre la afectación ósea y el número de órganos metastásicos, de hecho el riesgo de existir más de tres órganos metastásicos cuando había lesiones óseas aumentaba 6,35 veces, lo que explica una peor evolución de las enfermas con dicha localización.

En nuestra serie, de los 25 pacientes con supervivencia global más prolongada, sólo cuatro tuvieron metástasis óseas, dos con afectación de un solo órgano, una con afectación ósea y hepática, y otra con metástasis en

hueso, hígado y pulmón; de hecho , el grupo de pacientes con afectación ósea tuvo una supervivencia global media inferior (28,4 meses) al resto de la población (38,91 meses), de acuerdo con lo comúnmente publicado.

VI.4.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION :

Mediante un modelo de regresión del riesgo proporcional , la supervivencia libre de progresión (SLP) se ha puesto en relación con la respuesta completa y la no evidencia de enfermedad tras quimioterapia intensiva .

En nuestra serie después de un seguimiento medio de 92 meses (rango 4 a 92 meses), la supervivencia libre de progresión desde el inicio de la quimioterapia intensiva fue de 25 meses. Sin embargo, el tiempo medio a la progresión de los pacientes con respuesta completa o no evidencia de enfermedad fue de 33 meses. La supervivencia libre de progresión a los 5 años para toda la población fue 18,9%, mientras que para los pacientes con respuesta completa o no evidencia de enfermedad tras la terapia intensiva fue del 27,8 % y 60%, respectivamente. El subgrupo de 16 pacientes con mayor supervivencia libre de progresión estuvo compuesto exclusivamente por mujeres con respuesta completa o no evidencia de enfermedad, y la mayoría recibieron radioterapia tras la quimioterapia intensiva.

En este mismo sentido , se han publicado estudios (140) que aportan resultados similares. Antman y col. encontraron como única variable significativa la respuesta completa lograda con la terapia de inducción, entre 5886 pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia intensiva .

Otro estudio, publicado por Ayash y col (143) identificaron esta variable como pronóstica de la evolución de las pacientes.

Aunque en nuestro análisis incluimos las variables respuesta completa y no evidencia de enfermedad tras la terapia intensiva, por ser expresión de la eficacia del tratamiento completo administrado, el significado de estas variables es similar a la respuesta completa y no evidencia de enfermedad tras el tratamiento de inducción, al existir colinealidad entre ellas.

Con respecto a la covariable radioterapia de consolidación , el análisis multivariante no ha permitido poner de manifiesto su valor pronóstico, aunque en el análisis univariante de los datos resulta significativa, posiblemente por existir una correlación con la variable no evidencia de enfermedad tras la terapia intensiva. En la literatura existen discrepancias en la interpretación de este dato , y así mientras que para algunos autores (147), esta variable no tiene valor pronóstico, para otros (218) el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar o enfermedad ósea localizada tiene una evolución más favorable si reciben radioterapia tras la terapia intensiva. Del mismo modo, nuestros datos dilucidan similares resultados : 33 pacientes recibieron radioterapia de consolidación, de los cuales, 11 lograron supervivencias prolongadas, la mayoría con afectación de un solo órgano , sobre todo partes blandas (piel, ganglios regionales, ganglios supraclaviculares u ósea).

VI.4.3 RESPUESTA COMPLETA :

El análisis de la variable ' respuesta completa' , de acuerdo al modelo de regresión logística , sólo nos ha permitido identificar como variable independiente significativa, la 'afectación ósea'. Sorprendentemente , otras variables como ' edad ' , ' receptor hormonal ' , ' uso de quimioterapia adyuvante ' , ' intervalo libre de enfermedad ' , ' número de órganos metastásicos ' , ' localización de las lesiones ' , ' esquema de quimioterapia de inducción ' , etc, no tuvieron capacidad predictiva.

Sin embargo, no existe acuerdo a lo comúnmente publicado, y mientras que para algunos autores (243) las enfermas con respuesta completa eran más jóvenes y con un intervalo libre de enfermedad más corto, para otros (169), los factores predictores de la respuesta completa fueron el sitio predominante de metástasis y el tipo de quimioterapia .

En nuestra serie , las características de los 20 pacientes que lograron una respuesta completa fue similar a la muestra global, diferenciando únicamente en la afectación ósea (15% en el grupo con respuesta completa y 36,6% en el resto). La interpretación de este dato es compleja, aunque posiblemente este relacionado con la dificultad de establecer la respuesta en la localización ósea y la existencia de correlación entre esta variable y el número de órganos metastásicos.

VI.4.4 NO EVIDENCIA DE ENFERMEDAD :

De acuerdo a los datos de nuestra serie , en el subgrupo de 16 pacientes con ' no evidencia de enfermedad ' , predominaron los tumores con receptores hormonales positivos (68%), afectación de partes blandas (81,3%) y localización metastásica ganglionar (50%) o en piel (31,3%). De tal modo que, siguiendo un modelo de regresión logística , se identificaron como factores predictores de la variable dependiente ' no evidencia de enfermedad ' , el ' número de órganos metastásicos ' y ' la afectación ganglionar ' , es decir, la probabilidad estimada de ' no evidencia de enfermedad' fue función de los valores que adoptara el conjunto de variables independientes.

Otras variables como ' afectación supraclavicular ' , ' localización ósea ' o 'metástasis en partes blandas ' fueron excluidas del modelo al no ser significativas, aunque cuando no se incluían las variables ' afectación ganglionar ' y ' número de órganos metastásicos ' , las tres variables predecían la probabilidad de 'no evidencia de enfermedad ' , con una sensibilidad y especificidad alta.

El significado de ambos modelos es similar expresando que los pacientes con metástasis en partes blandas, sobre todo ganglionar , tendrán una probabilidad elevada de lograr ' no evidencia de enfermedad ' .

En buena medida estos resultados están de acuerdo con lo descrito por otros autores (141), es decir, los pacientes con enfermedad metastásica

limitada al area locorregional (piel y ganglios linfáticos) tienen una alta probabilidad de lograr ' no evidencia de enfermedad' .

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES:

1. El tipo de esquema de quimioterapia de inducción no ha condicionado en nuestra experiencia diferencias significativas en la evolución de las pacientes.
2. Según nuestro estudio, la probabilidad de 'no evidencia de enfermedad' es superior en los pacientes con afectación de partes blandas, preferentemente ganglionar.
3. Del mismo modo, la posibilidad de lograr una 'respuesta completa' aumenta cuando no existen metástasis óseas, ya que se incrementa la probabilidad de afectación de múltiples órganos .
4. De acuerdo a los datos de nuestro estudio, las pacientes con respuesta parcial inicial que lograron una respuesta completa posterior tienen una evolución más favorable que las enfermas con respuesta parcial después de la quimioterapia intensiva .
5. La supervivencia global de las pacientes con metástasis óseas fue claramente peor al resto independientemente de la respuesta lograda al tratamiento, por lo que se deberían diseñar ensayos específicos para este grupo .

6. Conforme a nuestros resultados, el tratamiento de radioterapia de consolidación ha permitido reducir la tasa de recaídas postransplante.

7. En nuestro estudio, el 32% de la muestra permanece en remisión completa mantenida , mayor de 41 meses tras quimioterapia intensiva. Este porcentaje parece superior al esperado sólo con quimioterapia convencional.

8. Las pacientes con mejor evolución tras la terapia intensiva son las que lograron respuesta completa o no evidencia de enfermedad, por lo que deberían hacerse ensayos randomizados frente a la terapia estandar en este subgrupo de pacientes.

VIII. BIBLIOGRAFIA

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Izquierdo A, Viladiu P, Borrás J y col. El riesgo del cáncer de mama en Cataluña. Med Clin (Barc)1996, 107. 410/3.
2. Estevé J y col. Facts and Figures of Cancer in the European Community. Lyon International Agency Research on Cancer, 1993.
3. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, ed. Cancer Incidence in Five Continents, Vol VI. Lyon International Agency Research on Cancer,1992.
4. Caygill CP, Hill MJ. Trends in european breast cancer incidence and possible etiology. Tumori 1991 ; 77: 126/9.
5. Viladiu P (dir). Els registres hospitalaris de tumors. Barcelona > Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1992.
6. Navarro JF, Vioque J, Cuchi C y col. Supervivencia del cáncer de mama en Zaragoza (1960/ 1990) en relación con la edad, estadio clínico y período del tiempo en el diagnóstico. Med Clin (Barc) 1995 ; 105: 721/7.
7. Nab NW, Hop WCJ, Geomwelin MA y col. Improved prognosis of breast cancer since 1970 in South Eastern Netherlands. Brit J Cancer 1994; 70: 285/8.
8. Borrás JM, Ciurana R, Marzo M. Cribado del cáncer de mama. Med Clin (Barc) 199 ;102 (Supl 1):80/5.
9. Cold S, Jensen NV, Brintier H. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer> a population based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. Eur J Cancer 1993 ;29 A: 1146/52
10. Olivotto I, Bajdik C, Plenderleith I y cols. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. N Eng J Med 1994 ; 330 : 805-10.
11. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P y cols. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976 ; 294 : 405-10.
12. Fisher B, Carbone P, Economou SG, y cols. L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer : a report of early findings. N Engl J Med 1975 ; 292 : 117-22.
13. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. Lancet 1992 ; 339 : 1-15,71-85.

14. Extramural Committee to Assess Measures of Progress in Cancer. Measurement of progress against cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 825/35.
15. Viladau P, Izquierdo A, Cordon F. Epidemiología del cáncer de mama. *Atención Primaria*, 1992 ; 9 : 1033-1035.
16. Landys K, Persson S, Kovarik J, Hultborn R, Holmberg E. Valor pronóstico al inicio del diagnóstico de la biopsia de médula ósea en pacientes con cáncer de mama operable: resultados seguidos durante una media de 20 a;o. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49: 27/33.
17. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A y col. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer. The results of 20 years of follow up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901/6.
18. Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. *Cancer* 1991 ; 68 :1309-17.
19. Koscielny S, Le M, Tubiana M. The natural history of human cancer : The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases . *Br J Cancer*, 1989 ;59 :775.
20. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ;63 :181-87.
21. Clark GM, y col. Prognosis and predictive factors. En *Diseases of the breast*. Harris, JR, Morrow M, Hellman S, 3ª. De., Lippincott-Raven (eds.), Philadelphia,1996 ;16 :461.
22. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R y col. Breast cancer in the medial half : results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer*, 1983 ; 51 :1333.
23. Fisher B, Slack NH, Ausman RK y col. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 1969 ; 129 :705-719.
24. Haagensen CD y col. *Diseases of the Breast*. Rev 2nd de p 405. Phidadelphia, WB. Saunders,1971
25. Handley R. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl*, 1975 ; 57 :59.
26. Pierquin B, Mazon J, Glaubiger D. Conservative treatment of breast cancer in Europe : Report of the group Europeen du Curietherapie. *Radiother Oncol*, 1986 ;6 :187-198.
27. Fletcher GH, Montague E. Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supraclavicular nodes improve survival rates ? *Int J Radiat Oncol. Biol. Phys*, 1978 ; 4 : 481-492.

28. Jackson SM. Carcinoma of the breast- The significance of supraclavicular lymph node metastases. *Clin Radiol*,1966 ; 17 : 107-114.
29. Kiricuta IC, Willner J, Kölbl O, Bohndorf W. The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994 ; 28(2) : 387-393.
30. Fisher E, Redmond C, Fisher B y col. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4) VI. Discriminants for 5-year treatment failure. *Cancer*, 1980 ; 46 : 908-918.
31. Scarff RW, Torloni H. Histological typing of breast tumor (international histological classification of tumores, nº 2). Génova: World Health Organization,1968.
32. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. En *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Page,DL ; Anderson TJ (eds). Churchill Livingstone,1987,pp. 3000-3311.
33. Henson D, Oberman HA, Hutter RV. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with cancer of the breast : a publication of the Cancer Committee College of Americans Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 ;121 : 27-33.
34. Johnson H, Masood S, Belluco C. Prognostic factors in node-negative breast cancer. *Arch Surg* 1992 ;127 :1386-1391.
35. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
36. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wecker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984;133:1710-5.
37. Scott CS, Fey SJ, Larsen PM. Cytoplasmatic Ki-67 expression: a reply to Dario Campana, Elaine Constan-Smith and George Janossy. *Leukemia* 1989;3:397.
38. Kamel OW, Franklin WA, Ringus JC, Meyer JS. Thymidine labelling and Ki-67 growth fraction in lesions of the breast . *Am J Pathol* 1989;134:107-13.
39. Sasaki K, Matsumura K, Tsuji T, Shinozaki F, Takahashi M. Relationship between labelling indices of Ki-67 and BrdUrd in human malignant tumors. *Cancer* 1988;62:989-93.
40. Gershon-Cohen J, Berger SM, Klickstein HS. Roentgenography of breast cancer moderating concept of “ biological predeterminism “. *Cancer* 1963; 16: 961-4.

41. Lundgren B. The growth rate of breast cancer as a dynamic indicator of prognosis. *Australasian Radiology* 1983 ;27 :178-80.
42. Lellè RJ, Heidenreich W, Stauch G, Gerdes J. The correlation of growth fractions with histologic grading and lymph node status in human mammary carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 83-8.
43. Goodson WH, Britt-Marie Ljung, Moore DH, y cols. Tumor labeling indices of primary breast cancers and their regional lymph node metastases. *Cancer* 1993; 71 : 3914-3919.
44. Veronese SM, Gambacorta M. Detection of Ki-67 proliferation rate in breast cancer: correlation with clinical and pathologic features. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 30-4.
45. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3926-3931.
46. Clark GM, Dressler IG, Owens MA. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320: 627-633.
47. Kallioniemi O, Blanco G, Alaueikko M, y col. Improving the pronostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA index and S Phase fraction. *Cancer* 1988; 62: 2183-90.
48. Johnson H, Masood S, Belluco C, y col. Prognostic factors in node-negative breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1386-1391.
49. Ellis CN, Frey ES, Burnette JJ, y col. The content of tumor DNA as an indicator of prognosis in patients with T1N0M0 and T2N0M0 carcinoma of the breast. *Surgery* 1989; 106: 133-138.
50. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-7.
51. McGuire WL, Horwitz KB, Pearson OH, Segaloff A. Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer* 1977;39: 2934-47.
52. Knight WA III, Livingston RB, Gregory EJ. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Research* 1977; 37: 4669-71.
53. Manni A. Hormone receptors and breast cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 1383-1385.

54. Clark GM, MacGuire WL. Progesterone receptors and human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3: 157-63.
55. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6 : 1076-1087.
56. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer : adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996 ;14 :2843-2877.
57. Beckmann M, Niederacher D, Schnurch H, Gusterson B and Bender H. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumor heterogeneity. *J Mol Med* 1997, 75 : 429-439.
58. Fearon FR, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis . *Cell* 1990 ; 6 : 759-764.
59. Slamon DL, Clark GM, Won SGM et al. Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of her2/neu oncogene. *Science* 1987 ; 235 :177-182.
60. Plunkett et al. HER2 overexpression is a marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ; 50(3) :238.
61. Plunkett et al. HER2 overexpression is a marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1998 ;34 :476-481.
62. Perren TJ. c-erbB2 oncogene as a prognostic marker in breast cancer. *Br J Cancer* 1991 ;63 :328-332.
63. Brandt et al. EGFR/c-erbB-2 as dominant heterodimerization partners serve as motogenic switch in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ;50(3) :231
64. Guterson BA et al. Pronostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992 ;10 :1049-1056.
65. Nordenskjold B y col. Sphase fraction and c-erbB-2 expression related to the survival benefit from adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994, abstract 70.
66. Hayes. The CALGB experience with HER2 as a predictive marker. Mini-symposium presentation at the 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium,1998.

67. Paik et al. ErbB-2 overexpression and response to chemotherapy- NSABP study. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ;50(3) :231.
68. Paik et al. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 ;90(18) :1361-1370.
69. Yang et al. Different response to Adriamycin vs Cytoxan-based chemotherapy in erbB2 positive breast cancer is associated with alteration in topoisomerase expression. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ;50(3) :231.
70. Bacus S et al. Neu differentiation factor induces expression of topoisomerase II and enhances the cytotoxicity of topoisomerase II inhibitors in human mammary cell lines that overexpress neu/HER-2. *Proc Am Ass Cancer Res* 1994 ; abstract 236.
71. Eppenberger-Castori et al. Molecular epidemiology of erbB-2 overexpression and the ER/PR-status in 3238 primary breast tumours. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ;50(3) :238.
72. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994 ;54 :4855-4878.
73. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 1993 ;329 :1318-1327.
74. Marchetti A, Buttitta F, Pellerini S et al. p53 mutations and histological type of invasive breast carcinoma. *Cancer Res* 1993 ;53 :4665-4669.
75. Allred DC, Clark GM, Elledge R et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 ;85 :200-206.
76. Elledge RM, Clark GM, Fuqua SAW, Yu YY, Allred DC. p53 protein accumulation detected by five different antibodies : Relationship to prognosis and heat shock protein 70 in breast cancer. *Cancer Res* 1994 ;54 :3752-3757.
77. Borg A, Lennerstrand J, Stenmark-Askmal M, et al. Prognostic significance of p53 overexpression in primary breast cancer ; a novel luminometric immunoassay applicable on steroid receptor cytosols. *Br J Cancer* 1995 ;71 :1013-17.
78. Beck T, Weller EE, Weikel W, et al. Usefulness of immunohistochemical staining for p53 in the prognosis of breast carcinomas : correlation with established prognosis parameters and with the proliferation marker MIB-1. *Gynecol Oncol* 1995 ;57 :96-104.

79. Thor AD, Moore DH, Edgerton SM, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein : an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992 ;84 :845-855.
80. Lowe SW, Bodis S, McClatchey A, et al. p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* 1994 ;266 :807-810.
81. Koechli OR, Schaer GN, Seifert B, et al. Mutant p53 protein associated with chemosensitivity in breast cancer specimens. *Lancet* 1994 ; 344 :1647-1648.
82. Tominaa T, Inada K, Toi M. p53 protein expression is associated with lack of response to endocrine therapy in recurrent breast cancer patients.
83. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome : Are there age differentials ? *Monogr Natl Cancer Inst* 1994 ;16 :35-42.
84. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993 ;341 :1039-1043.
85. Bonnier P, Romain S, Charpin C et al. Age as a prognostic factor in breast cancer : relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995 ;62 :138-144.
86. Clark GM, Sledge GWJ, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence : relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987 ;5 :55-61.
87. Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, Tormey DC, et al. Ten year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer : an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995 ;13 :1453-1458.
88. Ramirez AJ, Towlson KE, Leaning MS, Richards MA, Rubens RD. Do patients with advanced breast cancer benefit from chemotherapy ? *Br J Cancer* 1997
89. A' Hern R, Smith I, Ebbs S. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer : the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993 ;67 :801
90. Crown J, Raptis G, Hamilton N, et al. High-dose chemotherapy of breast cancer : current status and developmental strategies. *Eur J Cancer* 1995 ;31A :809.
91. Muss H, Case L, Richards F, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl Med* 1991 ;325 :1342

92. Seidman A, Hudis C, Norton L. Memorial Sloan- Kettering Cancer Center experience with paclitaxel in the treatment of breast cancer : from advanced disease to adjuvant therapy. *Semin Oncol* 1995 ;22 :108.
93. Hudis C , Seidman A, Crown J, et al. Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ;14 :58.
94. Rodier JM, Chouaki N, Schlumberger M, et al. Gemcitabine and vinorelbine in solid tumores. Preliminary results of a phase I study. *Proceedings of ASCO* 1997 ;16 :249A (Abstract 881).
95. Lacave AJ, Esteban E, González de Sande LM, y cols. Ciclofosfamida, epiadriamicina y vinorelbina en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico : estudio fase II del Grupo Oncológico del Norte (GON). *Revista de Oncología* 1 (supl 1) :64,1999.
96. Rodríguez R, Cuevas JM, Machens I, et al. Docetaxel-vinorelbina en el carcinoma de mama diseminado y resistente a antraciclinas. *Revista de Oncología* 1 (supl 1) :64,1999.
97. Ranson MR, Carmichael J, o´Byrne K, ET AL. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin : results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997 ;15 :3185-3191.
98. Vogel et al. Efficacy and safety of Herceptin™ (trastuzumab, humanized Anti- Her2 antibody) as a single agent in first-line treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ;50(3) :232.
99. Twardowski P, and Gradishar WJ. Clinical trials of antiangiogenic agents. *Current Opin Oncol.* 1997 ;9 :584-589.
100. Skipper HE, Schabel FM, Mellet LB et al. Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. *Cancer Chemother Rep* 1950 ; 54 :431-450.
101. Skipper HE, SCHABEL FM, Wilcox WS. Experimental evaluation of potencial anticancer agents. XII. On criteria and Kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964 ;35 :1-111.
102. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumores to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979 ;63 :1727-1733.
103. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep.*1982 ;66 :439-449.

104. Luria SE, Delbruck M. Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics* 1943 ; 28 :491-511.
105. Frei E III, Canellos GP. Dose : A critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980 ; 69(4) :585-594.
106. De Vita VT : Dose-response is alive and well. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 1157-1159.
107. Schabel FM, Simpson-Herren L. Some variables in experimental tumor systems which complicate interpretation of data from in vivo kinetic and pharmacologic studies with anticancer drugs. *Antibiot Chemother* 1978 ; 23 :113-127.
108. Frei De, Teicher BA, Holden SA, Cathcart KN, Wang YY. Preclinical studies and clinical correlation of the effect of alkylating dose. *Cancer Res* 1988 ;48 :6417-6423.
109. Bruce WR, Meeker BE, Valeriote FA. Comparison of the sensitivity of normal hematopoietic and transplanted lymphoma colony-forming cells to chemotherapeutic agents administered in vivo. *JNCI* 1966 ; 37 :233-245.
110. Teicher B, Cucchi C, Lee J, et al. Alkylating agents : in vitro studies of cross-resistance patterns in human tumor cell lines. *Cancer Res* 1986 ; 46 : 4379-4383.
111. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981 ; 304 :10-15.
112. Bonadonna G, Brasamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976 ; 294 :405.
113. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant CMF in breast cancer : comparative 5 years results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1983 ;1 :2
114. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, et al. Ten year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985 ; 5 :95-115.
115. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1986 ;4 :1162-1170.
116. Hryniuk W. The impact of dose intensity on the design of clinical trials. *Semin Oncol* 1987 ; 14 :65-74.
117. Gelman RS, Henderson IC. A reanalysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *SAKK Bull* 1987 ; 1 :10-12.

118. Fleming RA, Miller AA, Stewart CF. Etoposide, an update. Clin Pharm 1989 ;8 :274-293.
119. Shpall EJ, Jones RB, Holland JF, et al. Intensive single-agent mitoxantrone for metastatic breast cancer. J Natl Cancer Inst 1988 ; 80 :204-208.
120. Stemmer SM, Cagnoni PJ, Shpall EJ. High dose paclitaxel, cyclophosphamide, and cisplatin with autologous hematopoietic progenitor cell support : a phase I trial. J Clin Oncol 1996 ; 14 :1463-1472.
121. Martín M, Casado A, Llorente L, y col. Quimioterapia intensiva con cuatro fármacos y trasplante autogénico de células progenitoras de sangre periférica en el cáncer diseminado de mama. Med Clin 1997 ;109 :775-781.
122. Livingston RB : High-Dose Cancer Therapy without Stem Cell Support Human Solid Tumores. In "High-Dose Cancer Therapy : Pharmacology, Hematopoietins and Stem Cells". Armitage J, Antman K (ed). Williams and Wilkins, Baltimore, 1996. Pp 195-210.
123. Martín M, Casado A, y col : Quimioterapia intensiva del cáncer de mama. En "Libro del año Oncología 1999 Cáncer de Mama ". Cruz Hernández JJ(ed). Saned, Madrid, 1999. Pp 81-95.
124. Antman KH : Dose-intensive therapy in breast cancer. In "High-Dose Cancer Therapy : Pharmacology, Hematopoietins and Stem Cells". Armitage J, Antman K (ed). Williams and Wilkins, Baltimore, 1996. Pp 701-718.
125. Kaizer H, Ghalie R, Adler SS, Koreblit AD, et al. High Dose Chemotherapy and bone marrow transplantation in the treatment of metastatic breast cancer. J Cell Bioch 1990 ; 14A :321.
126. Tajima T, Tokuda Y, Ohta M, et al. Role of autologous bone marrow transplantation in cancer chemotherapy. Low Temp Med 1989 ; 15 : 44-50.
127. Peters WP, Shpall EJ, Jones RB et al. High Dose Combination Cyclophosphamide, Cisplatin and Carmustine with Bone Marrow Support as initial treatment for metastatic breast cancer : Three-six year follow-up. Proc ASCO 1990 ;9 :10.
128. Peters WP, Shpall EJ, Jones RB. High-Dose Combination Alkylating Agents with Bone Marrow Support as initial Treatment for Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 1988 ;6 :1368-1376.
129. Eder JP, Antman K, Peters W et al. High-Dose Combination Alkylating Agent Chemotherapy with Autologous Bone Marrow Support for Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 1986 ; 4 : 1592-1597.

130. Dunphy FR, Spitzer G. Use of very High-Dose Chemotherapy with Autologous Bone Marrow Transplantation in Treatment of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992 ;84 :129
131. Jones RB, Shpall EJ, Ross M, Bast, et al. AFM induction chemotherapy followed by intensive alkylating agent consolidation with autologous bone marrow support for advanced breast cancer. Current results . *Proc ASCO* 1990;9 :9.
132. Williams SF, Mick R, Desser R, et al. High Dose consolidation Therapy with Autologous Stem Cell Rescue in Stage IV Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1989 ;7 :1824-1830.
133. Kennedy MJ, Beveridge RA, Rowley SD, et al. High Dose Chemotherapy with reinfusion of purged autologous bone marrow following dose-intense induction as initial therapy for metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991 ;83 :920-926.
134. Antman K, Ayash L, Elias A, et al. A Phase II Study of High Dose Cyclophosphamide, Thiotepa, and Carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard dose therapy. *J Clin Oncol* 1992 ;10 :102-110.
135. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD. High-Dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995 ;13 :2483-2489.
136. Peters W, Jones R, Vredenburgh J, et al. A large, prospective, randomized trial of high-dose combination alkylating agents (CBP) with autologous cellular support as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37:35.
137. Peters W, Jones R, Vredenburgh J, et al. A large, prospective, randomized trial of high-dose combination alkylating agents (CBP) with autologous cellular support as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Proc ASCO* 1996 ; 15 : A149 (meeting, abstract).
138. Rahman ZU, Aman U, Frye DK, et al. Impact of selection Process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997 ;15(10) : 3171-3177.
139. García Carbonero R, Hidalgo M, Paz-Ares L et al. Selección de pacientes en los ensayos con altas dosis de quimioterapia : su importancia en el cáncer de mama de alto riesgo. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 3178-3184.

140. Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP, et al. High-Dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North-America. *J Clin Oncol* 1997 ;15 :15 :1870-1879.
141. Greenberg P, Hortobagy G, Smith T, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastasis breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ;14(8) : 2197-2205.
142. Hayward H, Carbone PP, et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *Cancer* 1977 ; 39 :1289-1294.
143. Ayash L, Wheeler C, Fairclough D, et al. Prognostic factors for prolonged progression-free survival with high-dose chemotherapy with autologous stem cell support for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13(8) :2043-2049.
144. Dunphy FR, Spitzer G. Use of very High-dose Chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992 ;84 :129
145. Rizzieri DA, Vredenburgh R, Jones M, et al. Prognostic and predictive factors for patients with metastatic breast cancer undergoing aggressive induction therapy followed by high dose chemotherapy with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol* 1999 ;17(10) : 3064-3074.
146. Antman KA, Rowlings PA, Vaughan WP, et al. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 :1870-1879.
147. Rowlings PA, Williams S, Antman KA, Fields KK, et al. Factors correlated with progression free survival after high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer. *JAMA* 1999 ; 13(2) : 1335-1343.
148. Dunphy FR, Spitzer G, Rossiter J, et al. Factors predicting long term survival for metastatic breast cancer patients treated with-dose chemotherapy and bone marrow support. *Cancer* 1994 ; 73(8) :2157-2167.
149. Weaver CH, West WH, Schwartzberg LS, et al. Induction, mobilization of peripheral blood stem cells (PBSC), high-dose chemotherapy and PBSC infusion in patients with untreated stage IV breast cancer : outcomes by intent to treat analyses. *Bone Marrow Transplantation* 1997 ; 19 : 661-670.
150. Ljungman P, Björkstrand B, Fornander T, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with responding stage IV breast cancer. *Bone Marrow Transplantation* 1998 ;22 : 445-448.
151. Ries LAE, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review ,1973-1995. Bethesda, MD, National Cancer Institute,1998.

152. Carty NJ, Foggitt A, Hamilton R, Royle T, et al. Patterns of clinical metastasis in breast cancer : an analysis of 100 patients. *Eur J Surg Oncol* 1995 ; 21 : 607-608.
153. Kamby C, Vejborg I, et al. Metastatic pattern in recurrent breast cancer. *Cancer* 1988 ; 62(10) : 2227-2233.
154. Insa A, Lluch A, Prosper F et al. prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer : analysis of 439 patients. *J Clin Oncol* 1999; 56: 67-78.
155. Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, et al. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer* 1992 ; 70(1) : 129-135.
156. Fentiman IS, Matthews PN, Davison OW, et al. Survival following local skin recurrence after mastectomy. *Br J Surg* 1985 ; 72(1) : 14-16.
157. Tough ICK. The significance of recurrence in breast cancer. *Br J Surg* 1966 ;53 :877-900.
158. Dao TL, Nemoto T. The clinical significance of skin recurrence after radical mastectomy in women with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1963 ; 117 : 447-453.
159. Kaae S, Johansen H. Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of McWhirter for mamary carcinoma. *Ann Surg* 1969 ;6 :895-902.
160. The Cancer Research Campaing : management of early cancer of the breast. Report of an international multicenter trial. *Br Med J* 1976 ; 1 :1035-1044.
161. Fisher B, et al. Five years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J MED* 1985 ;312 :665-673.
162. Fisher B, et al. Comparasion of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective clinical trial. *Cancer* 1977 ;39 :2827-2839.
163. Tomiak E, Piccart M, Mignolet F, et al. Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer : a retrospective EORTC Breast Group Study. *Eur J Cancer* 1996 ;32A(11) : 1876-1887.
164. Fisher J, Rose CJ, Rubens RD. Duration of complete response to chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982 ;18 :747-754.
165. Clarke DH, Sarrazin D, Lacombe M, et al. Analysis of local-regional relapse in patients with early breast cancers treated by excision and

- radiotherapy. Experiences of the Institute Gustay-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; 11 : 137-145.
166. Fowble B, Solin L, Schultz D, et al. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ;17 :703-710.
167. Kiricuta IC, Willner J, Kölbl O, et al. The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 28(2) : 387-393.
168. McKinna F, Gothard L, Ashley S, et al. Lymphatic relapse in women with early breast cancer : a difficult management problem. *Eur J Cancer* 1999 ; 35(7) :1065-1069.
169. Pedrazzini A, Cavalli F, Brunner KW, et al. Complete remission following endocrine or combined cytotoxic and hormonal treatment in advanced breast cancer. *Oncology* 1987 ; 44 :51-59.
170. Park H, Wallerstein R, Dunphy F, et al. Five year follow up of 23 patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *ProASCO* 1992 ;11 :126 (abstract).
171. Zinser J, Hortobagyi GN, Buzdar AU, et al. Clinical Course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 773-782.
172. Kamby C, Vejborg I, Daugaard S, et al. Clinical and radiologic characteristics of bone metastasis in breast cancer. *Cancer* 1987 ; 60 : 2524-2531.
173. Yamashita K, Koyama H, Inaji H. Prognostic significance of bone metastasis from breast cancer. *Clin Orthop* 1995 ; 312 :89-94.
174. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women : patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 89-97.
175. Smalley R, Scogna D, Malmud L, et al. Advanced breast cancer with bone-only metastases. A chemotherapeutically responsive pattern of metastases. *Am J Clin Oncol* 1982 ; 5 :161-166.
176. Dunphy FR, Spitzer G, Buzdar AU, et al. Treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high dose chemotherapy intensification and bone marrow support. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1207-1216.
177. Ahmann FR, Jones SE, Moon TE, y cols. The effect of prior adjuvant chemotherapy on survival in metastatic breast cancer. *J Surg Oncol* 1988 ; 37 : 116-122.

178. Houston SJ, Richards MA, Bentley AE, y cols. The influence of adjuvant chemotherapy or outcome after relapse for patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A :1513-1518.
179. Ravdin PM, Burris HAI, Cook G, y cols. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ;13 : 2879-2885.
180. Valero V, Holmes FA, Walters RS, y cols. Phase II trial of docetaxel : a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2886-2894.
181. Schwartzberg L, Birch R, Weaver C, y cols. Neoadjuvant chemotherapy with or without paclitaxel and high dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell support for locally advanced breast cancer. *ProASCO* 1996 ;15 :124.
182. Clark GM, Sledge GW, Osborne K, et al. Survival from first recurrence : relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987 ; 5(1) : 55-61.
183. Swedish Breast Cancer Cooperative Group : randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen in postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Instit* 1996 ; 88 :1543-1549.
184. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 ; 351 : 1451-1467.
185. Current Trials Working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trial Group : preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Instit* 1996 ; 88 : 1834-1839.
186. Hull DF III, Clark GM, Osborne CK, et al. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res* 1983 ; 43 : 413-416.
187. Gross GE, Clark GM, Chamness GC, et al. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res* 1984 ; 44 : 836-840.
188. Falkson G, Gelman R, Falkson CI, Glick J, et al. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH : a prospective Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 2153-2161.
189. Singhakowinta A, Potter HG, Burcker TR, et al. Estrogen receptor and natural course of breast cancer. *Ann Surg* 1976 ; 183 : 84-88.

190. Lee YTN, Markland FS. Steroid receptors study in breast carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 1978 ; 5 : 153-166.
191. Stewart J, Roger J, King B, Sexton SA, et al. Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Europ J Cancer* 1981 ; 17(4) : 449-453.
192. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M, et al. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women : patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 89-97.
193. Lionetto R, Pronzato P, Bertelli GF, Ardizzoni A, et al. Survival of patients with relapsing breast cancer : analysis of 302 patients. *Oncology* 1986 ; 43 : 278-282.
194. Balducci L, Silliman RA, Baekey P. Breast Cancer : An oncological perspective. In *Comprehensive Geriatric Oncology* : Balducci L, Lyman GH, Ershler WR (eds) . London, England, Harwood Academic Publishers,1998 ; pp 629-660.
195. Holmes FF. Clinical evidence for changes in tumor aggressiveness with age. In *Comprehensive Geriatric Oncology* : Balducci L, Lyman GH, Ershler WR (eds) . London, England, Harwood Academic Publishers,1998 ; pp 223-226.
196. Holmberg L, Lindgren A, Norden T, et al. Age as a determinant of axillary node involvement in invasive breast cancer. *Acta Oncol* 1992 ; 31 : 533-538.
197. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient's age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 888-894.
198. Daidone MG, Luisi A, Silvertrini R, et al. Biologic characteristics of primary breast cancer in the elderly. In *Comprehensive Geriatric Oncology* : Balducci L, Lyman GH, Ershler WR (eds) . London, England, Harwood Academic Publishers,1998 ; pp 197-200.
199. Solin IJ, Fowble B, Schultz DJ, et al. Age as a prognostic factor for patients treated with definite irradiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 373-381.
200. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, Lacombe MJ, et al. Analysis of local-regional relapse in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy : Experience of the Institut Gustave Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; 11 : 137-145.
201. Halverson KJ, Perez CA, Taylor ME, et al. Age as a prognostic factor for breast and regional nodal recurrence following breast conserving surgery

- and irradiation in stage I and II breast cancer. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27 : 1045-1050.
202. Fourquet A, Campana F, Zafrani B y cols. Prognostic factors of breast recurrences in conservative management of early breast cancer : a 25 year follow-up at the Institut Curie. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 719-725.
203. Recht A, Connolly J, Schnitt SJ, Silver B, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 3-10.
204. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993 ; 341 : 1039-1043.
205. Bonnier P, Romain S, Charpin C, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer : relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995 ; 62 : 138-144.
206. Albain KS, Allred DC, Clark GM, et al. Breast cancer outcome and predictors of outcome : Are there age differentials ?. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994 ; 16 : 35-42.
207. Englesman E, Klijn JCM, Rubens RD, et al. Classical CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1991 ; 27 : 966.
208. Falkson G, Tormey DC, Carey P, et al. Long-term survival of patients treated with combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1991 ; 27 : 973-977.
209. Muss HB, Case LD, Richards F, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1342
210. Baselga J, for the Herceptin International Investigator Group Multi-national trials of Herceptin TM in HER2+ metastatic breast cancer : a phase III of Herceptin plus Chemotherapy Versus Chemotherapy alone, and a phase II of Herceptin alone. *Proceedings NCI/EORTC, Symposium on new drugs in cancer therapy, Amsterdam June 16-19, 1998, 047 (Abstract).*
211. Gisselbrecht C, Extra JM, Lotz JP, et al. Cyclophosphamide/mitoxantrone/melphalan regimen prior to autologous bone marrow transplantation in metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 18 : 857-863.
212. Eder JP, Antman K, Peters WP, et al. High dose combination alkylating agent chemotherapy with autologous bone marrow support for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1239-1245.

213. Peters WP, Eder JP, Henner WD, et al. High dose combination chemotherapy with autologous bone marrow support : a phase I trial. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 646-654.
214. Ayash LJ, Elias A, Schwartz G, et al. Double dose-intensive chemotherapy with autologous stem cell support for metastatic breast cancer : no improvement in progression-free survival by the sequence of high dose melphalan followed by cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2043-2049.
215. Dunphy FR, Spitzer G, Buzdar AU, et al. Treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high dose chemotherapy intensification and bone marrow support. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1207-1216.
216. Nabholz JA, Paterson A, Dirix J, Martín M, et al. A phase III randomized trial comparing Docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) to FAC as First Line Chemotherapy for patients with Metastatic Breast Cancer. (abstract 83). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:22^a.
217. Nieto Y, Shpall E. Autologous stem-cell transplantation for solid tumors in adults. In : *Hematology/Oncology clinics of North America*, 1999, pp 939-968.
218. Shah AB, Hartsell WF, Ghalie R, et al. Patterns of failure following bone marrow transplantation for metastatic breast cancer : the role of consolidative local therapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32(5) : 1433-1438.
219. Kaufmann DI, Costa SD, et al. Células de cáncer de mama micrometastásico en la médula ósea de la cirugía primaria : valor pronóstico en comparación con el estado ganglionar. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 1652-1664.
220. Molino A, Pelosi G, Turazza M, et al. Micrometástasis en médula ósea en 109 pacientes con cáncer de mama : correlaciones con las características clínicas y anatomopatológicas y el pronóstico. *Breast Cancer Res Treat* 1997 ; 42 :23-30.
221. Huan S, Dunphy F, Yau J, et al. Comparasion of relapse patterns following high dose chemotherapy with or without autologous bone marrow infusion in breast cancer patients. *ProAACR* 1990 ;31 :185.
222. Stadtmauer EA, Neill AO, Goldstein P, et al. Phase III randomized trial of high dose chemotherapy and stem cell support shows no difference in overall survival or severe toxicity caompared to maintenance chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil for women with metastatic breast cancer who responding to conventional induction

- chemotherapy. Philadelphia Intergroup Study (PBT-1) . Pro ASCO, 1999 ; 1 (abstract) .
223. Abad Esteve A, Santasusana JM. “ Evaluación de la respuesta en Oncología”. En: Diaz Rubio E (Ed). El Ensayo Clínico en Oncología. Ed Ergón, 1995; 97-104
224. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Assoc 1958: 457-481.
225. Mantel MN, Haenszel W. Statistical aspects of analysis of data from retrospective study of disease. J Natl Cancer Inst 1957;22:719-748.
226. Cox DR. Regressions models and life tables. J R Statist Soc B 1972;34:187-220.
227. Davidoff AM, Kerns BJ, Iglehart JD, et al. Maintenance of p53 alterations throughout stages of breast cancer progression. Cancer Res 1991; 51: 2605-2610.
228. Sledge GW, Neuberg D, Ingle J, et al. Phase III trial of doxorubicin vs Taxol vs doxorubicin plus Taxol as first line therapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16: 1
229. Nabholz JM, Falkson G, Campos D, et al. A phase III trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide as first line chemotherapy for metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 17: 485.
230. Pluzanska A, Jassem J, Jelic S, et al. Randomized open label phase III multicenter trial comparing Taxol/doxorubicin versus 5-fluorouracil/doxorubicin and cyclophosphamide as first line treatment for patients with metastatic breast cancer (abstract 1260). Proc ECCO 1999; .10: S314
231. Luck HJ, Thomssen C, Untch M, et al. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer, epirubicin/paclitaxel vs epirubicin/cyclophosphamide : a study of the AGO Breast Cancer Group. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 18:280.
232. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, et al. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin in HER2-over-expressing metastatic breast cancer (abstract 483). Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 127^a.
233. Shah AB, Hartsell WF, Ghalie R, Kaizer H. Patterns of failure following bone marrow transplantation for metastatic breast cancer: the role of consolidative local therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32(5): 1433-1438.

234. Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, et al. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: Prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 183-190.
235. Henderson IC. Endocrine therapy, chemotherapy, or both as adjuvant systemic treatment of patients with early breast cancer. In: American Society of Clinical Oncology. 2001 Educational Book. Thirty-seventh Annual Meeting May 12-15,2001 San Francisco, CA. Perry MC, Chung Mina A, Kornegay R. Alexandria,VA 2001; 53-60.
236. Devitt JE. The clinical stages of breast cancer- What do they mean ? *Can Med Assoc J* 1967; 97: 1257-1267.
237. Gross GE, Clark GM, Chamness GC, et al. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res* 1983; 43: 413-416.
238. Rutquist LE, Pettersson D, Johansson H. Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1993;26:104-110.
239. A'Hern R, Smith I, Ebbs S. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993; 67:801.
240. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3439-3460.
241. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Svetislav J, 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(6): 1707-1715.
242. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-2354.
243. Decker DA, Ahmann DL, Bisel HF et al. Complete responders to chemotherapy in metastatic breast cancer. *JAMA* 1979; 242: 2075-2079.
244. Lotz JP, Cure H, Janvier M, et al. High dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer: Results of the French protocol PEGASE 04. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 43 (abstr).
245. Madan B, Broadwater G, Rubin P, et al. Improved survival with high dose cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine (HD-CPB) compared with observation in women with metastatic breast cancer (MBC) and only bone metastases treated with induction adriamycin, 5-fluorouracil and

methotrexate (AFM): A phase III prospectively randomized comparative trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 48a (abstr).