

T25863

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



BIBLIOTECA

**CANCER DE MAMA DE ALTO RIESGO:
IMPACTO DE LA SELECCION DE PACIENTES
EN LA SUPERVIVENCIA**



TESIS DOCTORAL

**Rocío García Carbonero
1998**

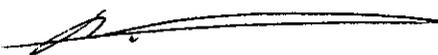
25863

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Los doctores Enriquez de Salamanca, Paz-Ares y Cortés-Funes informamos que hemos supervisado y dirigido personalmente los trabajos constitutivos de esta tesis doctoral: "Cáncer de mama de alto riesgo: impacto de la selección de pacientes en la supervivencia".

Consideramos que dichas investigaciones reúnen los requisitos exigibles para ser presentadas y defendidas como tesis doctoral.

Vº Bº
~~EL TUTOR (2)~~
CO-DIRECTOR



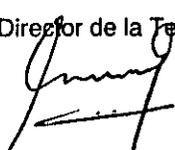
2-Abril-1998
Fdo.: R. Enriquez de Salamanca
(Fecha y firma)

DNI 1-464.335

El Director de la Tesis

2/4/98
Fdo.: H. Cortés Funes
(Fecha y firma)

2/4/98
Luis Paz-Ares
Luis Paz-Ares



DNI 33501116

DNI-7212993

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO, CATEDRÁTICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UCM

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D^a. ROCIO GARCÍA CARBONERO, titulado: "CÁNCER DE MAMA DE ALTO RIESGO: IMPACTO DE LA SELECCIÓN DE PACIENTES EN LA SUPERVIVENCIA", dirigido por los Profs. D. R. Enríquez de Salamanca, D. Luis Paz-Ares y D. Hernán Cortes-Funes, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

El Director del Departamento

15 ABR. 1998



Fdo.: _____
(Fecha y firma)

A Leandro Carbonero

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Hernán Cortés-Funes, maestro y director de esta tesis por su vocación oncológica. Su capacidad de fomento a la investigación ha sido el germen de éste y otros estudios.

Al Profesor Dr. Rafael Enriquez de Salamanca, codirector de esta tesis, por sus consejos, disponibilidad y colaboración en la recta final de este trabajo.

Al Dr. Luis Paz-Ares, codirector de esta tesis, por su estímulo, consejo y crítica.

A los doctores Javier Hornedo, Ramón Colomer, Manuel Hidalgo, Julia Calzas, Juan Antonio Guerra y Henry Gómez, por su inestimable ayuda en la elaboración de los resultados y la recogida de datos.

A todos los médicos, becarios, data manager, secretarias, enfermeras, auxiliares y psicólogos del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Doce de Octubre, por su amistad y apoyo.

A los miembros del Servicio de Radioterapia, Ginecología, y Cirugía, por su buena disposición y colaboración en este estudio.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

INDICE

1. INTRODUCCION	4
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	5
1.2 FACTORES DE RIESGO.....	7
1.2.1 Factores genéticos.....	8
1.2.2 Factores hormonales.....	10
1.2.2.1 Menarquia precoz.....	10
1.2.2.2 Menopausia tardía.....	10
1.2.2.3 Paridad y edad del primer embarazo.....	11
1.2.2.4 Hormonas exógenas.....	11
1.2.2.5 Otros factores hormonales.....	12
1.2.3 Enfermedades benignas de la mama.....	12
1.2.4 Factores dietéticos.....	13
1.2.5 Factores ambientales.....	13
1.3 DESPISTAJE.....	14
1.4 MANEJO DEL PACIENTE CON RIESGO ELEVADO DE DESARROLLAR CANCER DE MAMA Y PREVENCIÓN.....	16
1.5 CARCINOMA IN SITU.....	18
1.5.1 Carcinoma ductal in situ.....	18
1.5.2 Carcinoma lobulillar in situ.....	19
1.6 CARCINOMA DE MAMA INVASIVO.....	20
1.6.1 Histología.....	20
1.6.2 Evaluación clínica y estadiaje.....	21
1.6.3 Tratamiento de los estadios reseables.....	25
1.6.3.1 Tratamiento locorregional.....	25
1.6.3.1.1 Tratamiento quirúrgico.....	25
1.6.3.1.2 Selección de pacientes.....	28
1.6.3.1.3 Tratamiento de la axila.....	30
1.6.3.1.4 Secuencia del tratamiento sistémico y la radioterapia.....	34
1.6.3.1.5 Indicaciones de Radioterapia postmastectomía.....	36
1.6.3.1.6 Cirugía conservadora sin radioterapia.....	39
1.6.3.2 Factores pronósticos y predictivos.....	41
1.6.3.2.1 Factores morfológicos.....	42
1.6.3.2.2 Factores moleculares.....	45
1.6.3.3 Tratamiento sistémico.....	48
1.6.3.3.1 Quimioterapia adyuvante.....	48
1.6.3.3.1.1 Papel de la quimioterapia adyuvante.....	49
1.6.3.3.1.2 Papel de las antraciclinas en la adyuvancia.....	52
1.6.3.3.2 Nuevos fármacos.....	55
1.6.3.3.3 Hormonoterapia adyuvante.....	57
1.6.3.3.3.1 Ooforectomía adyuvante.....	57
1.6.3.3.3.2 Tamoxifeno adyuvante.....	57
1.6.3.3.4 Tratamiento sistémico: consideraciones prácticas.....	61
1.6.4 Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado.....	63
1.6.4.1 Definición.....	63
1.6.4.2 Tratamiento sistémico.....	64
1.6.4.3 Tratamiento local.....	65
1.6.5 Tratamiento del cáncer de mama metastásico.....	66
1.6.5.1 Generalidades.....	66
1.6.5.2 Tratamiento hormonal.....	66
1.6.5.3 Tratamiento con quimioterapia.....	68
1.6.5.3.1 Tratamiento convencional.....	68
1.6.5.3.2 Nuevos fármacos.....	69
1.6.5.3.3 Quimioterapia de intensificación.....	70
1.6.5.4 Nuevas estrategias.....	71
1.7 CANCER DE MAMA DE ALTO RIESGO.....	72

1.7.1 Definición.....	72
1.7.2 Tratamiento convencional.....	72
1.7.3 Nuevas estrategias.....	73
1.7.3.1 Consideraciones teórico-experimnatales.....	73
1.7.3.2 Escalada de dosis.....	75
1.7.3.3 Densidad de dosis.....	84
2. HIPOTESIS.....	88
2.1 JUSTIFICACION.....	89
2.2 HIPOTESIS.....	91
3. OBJETIVOS.....	92
4. MATERIAL Y METODOS.....	96
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	97
4.2 PACIENTES EVALUADAS.....	100
4.3 METODO DE EVALUACION.....	101
4.4 INVESTIGACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO.....	103
4.5 TRATAMIENTO APLICADO.....	105
4.6 SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES.....	109
4.7 ANALISIS ESTADISTICO.....	111
5. RESULTADOS.....	113
5.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION EN ESTUDIO.....	114
5.1.1 Pacientes incluidas.....	114
5.1.2 Pacientes excluidas.....	115
5.1.3 Pacientes tratadas con quimioterapia convencional.....	116
5.1.4 Pacientes tratadas con altas dosis de quimioterapia.....	122
5.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LAS PACIENTES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL.....	127
5.3 SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LAS PACIENTES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL.....	130
5.4 FACTORES PRONOSTICOS: ANALISIS UNIVARIANTE.....	132
5.4.1 Factores pronósticos para supervivencia libre de enfermedad.....	132
5.4.1.1 Edad.....	132
5.4.1.2 Estado menopáusico.....	133
5.4.1.3 Receptores hormonales.....	133
5.4.1.4 Histología.....	133
5.4.1.5 Grado de diferenciación.....	134
5.4.1.6 Tamaño tumoral.....	134
5.4.1.7 Número de ganglios axilares afectos.....	135
5.4.1.8 Tipo de cirugía.....	135
5.4.1.9 Radioterapia adyuvante.....	135
5.4.1.10 Esquema de quimioterapia adyuvante.....	136
5.4.1.11 Tipo de quimioterapia.....	136
5.4.1.12 Hormonoterapia adyuvante.....	137
5.4.1.13 Criterios de trasplante.....	137
5.4.2 Factores pronósticos para supervivencia global.....	137
5.4.2.1 Edad.....	137
5.4.2.2 Estado menopáusico.....	138
5.4.2.3 Receptores hormonales.....	138
5.4.2.4 Histología.....	138
5.4.2.5 Grado de diferenciación.....	139
5.4.2.6 Tamaño tumoral.....	139
5.4.2.7 Número de ganglios axilares afectos.....	140
5.4.2.8 Tipo de cirugía.....	140
5.4.2.9 Radioterapia adyuvante.....	140
5.4.2.10 Esquema de quimioterapia adyuvante.....	141
5.4.2.11 Tipo de quimioterapia.....	141
5.4.2.12 Hormonoterapia adyuvante.....	142

5.4.2.13 Criterios de trasplante.....	142
5.5 FACTORES PRONOSTICOS: ANALISIS MULTIVARIANTE.....	144
5.6 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LAS PACIENTES TRATADAS CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA.....	148
6. DISCUSION.....	153
6.1 CANCER DE MAMA DE ALTO RIESGO. RESULTADOS CON QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL.....	157
6.2 CANCER DE MAMA DE ALTO RIESGO. RESULTADOS CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA.....	162
6.3 SELECCION DE PACIENTES. IMPACTO PRONOSTICO.....	169
6.4 COMENTARIO CRITICO DE LOS RESULTADOS.....	172
6.5 PACIENTES CON CRITERIOS DE TRANSPLANTE: ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL.....	178
7. CONCLUSIONES.....	180
8. BIBLIOGRAFIA.....	182
9. ANEXOS.....	213
9.1 ANEXO 1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	214

1. INTRODUCCION

1.1 EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de mama constituye en los países industrializados un problema sanitario de primera magnitud dada su elevada incidencia y mortalidad. Una de cada 10-15 mujeres en Estados Unidos y Europa Occidental desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida, y un 3.5% fallecerá de dicha enfermedad¹. La incidencia es considerablemente menor, por el contrario, en países del lejano Oriente como China, Japón o la India².

Un tercio de los cánceres diagnosticados en la mujer son carcinomas de mama. El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer y la segunda causa de muerte por cáncer. La incidencia aumenta rápidamente durante la cuarta década de la vida, y a un ritmo menos pronunciado a partir de la menopausia. El cáncer de mama es la enfermedad que más muertes produce entre las mujeres de 35 a 55 años³.

La incidencia del cáncer de mama ha seguido un crecimiento progresivo a lo largo de las últimas décadas, tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo, con un incremento medio anual del 1.2%⁴. Los índices de mortalidad, por el contrario, han permanecido relativamente estables. Sin embargo, esta tendencia ha sido variable dependiendo de la edad al diagnóstico; desde 1950, los índices de mortalidad han aumentado un 15% entre las mujeres mayores de 55 años y

disminuido en un porcentaje similar entre aquellas menores de 45 años⁵. La relativa estabilidad de los índices globales de mortalidad a pesar del aumento de la incidencia del cáncer de mama en las últimas décadas, pudiera ser el resultado de un registro más completo de la incidencia, de un aumento en la incidencia de una forma más benigna de la enfermedad, del diagnóstico en estadios más precoces, y/o de los avances terapéuticos.

Algunos autores han postulado que el aumento en la incidencia del cáncer de mama ha sido, al menos parcialmente, consecuencia de la instauración de programas de despistaje. Sin embargo, los programas de despistaje pueden incrementar sólo temporalmente la incidencia a base de adelantar el tiempo del diagnóstico. Si el despistaje es realizado regularmente, se alcanza un nuevo estado estacionario en la incidencia similar al que ocurre en ausencia de despistaje. Debido a que los programas de despistaje causan como mucho un aumento temporal en la incidencia, y además su empleo no se extendió hasta principios de los años 80, no es probable que justifiquen el incremento constante registrado en las pasadas seis décadas.

La mayor parte del aumento observado entre 1960 y 1985 fue fundamentalmente a expensas de tumores con expresión de receptores hormonales⁶, lo cual sugería la posibilidad de un incremento en la incidencia de una forma más benigna de la enfermedad. A partir de principios de la década de los 80, el crecimiento en la incidencia fue casi exclusivamente

debido a un mayor número de tumores menores de 2 centímetros. El porcentaje de carcinoma *in situ* también aumentó notablemente. Estos incrementos han tendido a estabilizarse al final de la década. Todos estos hallazgos son compatibles con la difusión del empleo de mamografías de despistaje. Sin embargo, la incidencia de tumores más avanzados ha permanecido relativamente constante, con muy discreto descenso en los últimos años. No obstante, el descenso en la incidencia de tumores más avanzados esperable como consecuencia del mayor porcentaje de tumores diagnosticados en estadios más precoces, si la incidencia global permaneciera constante, ocurriría con una demora equivalente al tiempo aventajado asociado a un diagnóstico más temprano, estimado entre 1 y 5 años (más breve en las más jóvenes)^{7,8}.

La estabilidad de los índices de mortalidad en el contexto de un aparente incremento real en la incidencia, parece, por lo tanto, consecuencia de una mejoría en el pronóstico debido al diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos.

1.2 FACTORES DE RIESGO

Las grandes variaciones en la incidencia del cáncer de mama entre los distintos países⁹ y a lo largo del tiempo⁴, así como los importantes aumentos en la incidencia observados en poblaciones que han emigrado de un país de baja incidencia a otro de alta incidencia¹⁰, son indicativos de la

importancia de factores no genéticos en la patogénesis del cáncer de mama y por ende de su potencial para la prevención.

La identificación de factores de riesgo de desarrollar cáncer de mama es fundamental no sólo para comprender las variaciones geográficas y temporales observadas, sino para poder seleccionar subgrupos poblacionales de alto riesgo que pudieran beneficiarse de un seguimiento exhaustivo o de un tratamiento profiláctico o, en último término, para poder modificarlos y así reducir el riesgo y la mortalidad de esta frecuente enfermedad.

Se han identificado distintos factores que incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, aproximadamente el 50% de las mujeres no presentan ningún factor de riesgo conocido¹¹.

1.2.1 Factores genéticos

La existencia de una historia familiar de cáncer de mama ha sido desde hace tiempo identificada como un factor de riesgo relevante. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de padecer cáncer de mama es mayor si algún familiar de primer grado ha sido diagnosticado de dicha enfermedad (riesgo relativo global de 1.5-2). Este riesgo aumenta notablemente con el número de familiares afectos, o si éstos eran jóvenes o padecieron carcinoma de mama bilateral (el riesgo acumulado a lo largo de la vida puede superar el 50%)¹².

Se estima que los factores genéticos contribuyen a la patogénesis del cáncer de mama en aproximadamente un 5-10% de los casos, y hasta en un 35% de los casos diagnosticados antes de los 30 años¹³. La identificación en 1990 del gen BRCA1¹⁴, cuya mutación se asocia a un riesgo extremadamente alto de padecer cáncer de mama, ha arrojado nueva luz al entendimiento de la susceptibilidad genética que presentan algunos subgrupos poblacionales. A su vez ofrece nuevos instrumentos para la identificación precoz de subgrupos de mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, en las cuales sería prioritario el desarrollo de programas de prevención agresivos que pudieran disminuir la incidencia y mortalidad.

La mutación del gen BRCA1, localizado en el cromosoma 17, conlleva un riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida de la mujer portadora de un 85%, un riesgo de padecer un segundo tumor primario de mama del 65%, un riesgo de desarrollar un cáncer de ovario de un 44%, y se asocia a una incidencia aumentada de cáncer de colon o de próstata. No parece estar asociado, sin embargo, a un mayor riesgo de cáncer de mama masculino¹⁵.

El BRCA2 es otro gen supresor identificado más recientemente¹⁶, localizado en el cromosoma 13. Las portadoras de este gen mutado presentan un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, similar al que confiere la mutación del BRCA1, así como un discreto aumento del riesgo

de desarrollar cáncer de ovario, próstata o laringe. Al contrario que el BRCA1, el BRCA2 sí se asocia con una mayor incidencia de cáncer de mama masculino¹⁵.

Otras alteraciones involucradas en la susceptibilidad genética del cáncer de mama son mutaciones del gen supresor p53¹⁷.

1.2.2 Factores hormonales

Aunque la incidencia del cáncer de mama en números absolutos es mayor en mujeres postmenopáusicas, el llamativo enlentecimiento con la menopausia del índice de crecimiento de la incidencia en relación con la edad, sugiere que la función ovárica juega un papel fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad¹⁸.

1.2.2.1 Menarquia precoz

La menarquia precoz es un factor de riesgo bien establecido, aunque débil¹⁹. La aparición tardía de la menarquia está asociado a un retraso en la instauración de los ciclos ovulatorios en la mujer, lo cual se piensa que ejerce un efecto protector.

1.2.2.2 Menopausia tardía

La incidencia de cáncer de mama en las mujeres cuya menopausia natural sucedió después de los 55 años es el doble que en aquellas mujeres con menopausia precoz (antes de los 45 años). La ooforectomía bilateral antes de los 50 años disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama, tanto más cuanto menor sea la edad a la que se realiza²⁰. Por todo ello, parece probable que la duración total de la vida menstrual sea un importante factor de riesgo en el cáncer de mama.

1.2.2.3 Paridad y edad del primer embarazo

Las mujeres nulíparas presentan un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama que aquellas que han tenido hijos, con un riesgo relativo de 1.4. El efecto protector del embarazo depende de la edad. Las mujeres cuyo primer embarazo a término ocurre después de los 30 años, tienen un riesgo de padecer cáncer de mama de 2 a 5 veces superior que el de aquellas que tuvieron su primer hijo antes de los 20 años²¹.



BIBLIOTECA

1.2.2.4 Hormonas exógenas

El efecto del tratamiento hormonal sustitutivo y de la toma de anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer de mama ha sido extensamente estudiado. Dos metaanálisis recientes demuestran un pequeño pero estadísticamente significativo aumento de riesgo para las consumidoras de tratamientos hormonales sustitutivos o de anticonceptivos orales (riesgos

relativos de 1.3 y 1.06, respectivamente)^{22,23}. El riesgo parece aumentar con la duración del uso de estrógenos, y disminuye rápidamente cuando cesa su empleo.

1.2.2.5 Otros factores hormonales

Aunque los datos son inconsistentes, el aborto no parece disminuir el riesgo. En algunos estudios, incluso, parece aumentarlo²⁴.

El efecto de la lactancia tampoco está claramente establecido, si bien estudios recientes sugieren que la lactancia prolongada podría reducir el riesgo²⁵.

1.2.3 Enfermedades benignas de la mama

Las enfermedades benignas de la mama no proliferativas no se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama. Por el contrario, las enfermedades benignas proliferativas se asocian a un ligero incremento del riesgo (riesgo relativo de 1.5-2), que aumenta notablemente si se acompañan de atipias (riesgo relativo de 4-5), especialmente en mujeres con historia familiar²⁶.

1.2.4 Factores dietéticos

La ingesta nacional de grasa per cápita se correlaciona con la incidencia y mortalidad del cáncer de mama. Sin embargo, no se ha observado asociación, o ésta ha sido débil, entre la composición grasa de la dieta y el riesgo de cáncer de mama en varios estudios realizados de casos y controles²⁷.

La ingesta de alcohol también está asociada a un mayor riesgo de padecer cáncer de mama²⁸.

1.2.5 Factores ambientales

La exposición a radiación ionizante aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama, especialmente si esto ocurre a una edad temprana de la vida. El período de latencia puede ser muy prolongado¹⁷. Otros factores ambientales que pudieran aumentar el riesgo son la exposición a pesticidas organoclorados y a campos electromagnéticos¹⁷.

La cuestión de si modificaciones de estos factores de riesgo a lo largo del tiempo (disminución de la edad de la menarquia, difusión del empleo de anticonceptivos orales, aumento de la edad de la primera concepción, aumento en el consumo de grasas o alcohol por las mujeres jóvenes..) pueden justificar o no el aumento de incidencia del cáncer de

mama registrado en los últimos 50 años es difícil de contestar. En cualquier caso, los factores de riesgo más claramente establecidos hasta ahora no son modificables o su modificación sería culturalmente inaceptable, por lo que es fundamental la búsqueda de factores de riesgo alterables o reversibles.

1.3 DESPISTAJE

Una estrategia potencialmente importante para reducir la mortalidad por cáncer de mama es la detección precoz. El diagnóstico temprano persigue la ejecución del tratamiento antes de la diseminación metastásica de la enfermedad, lo cual en principio aumentaría las posibilidades de curación. Los principales métodos disponibles para el diagnóstico precoz son la mamografía y la exploración física por un profesional adecuadamente entrenado para ello. La autoexploración mamaria no ha demostrado ser un método eficaz para este fin²⁹. La mamografía es capaz de identificar lesiones tumorales mucho antes de que éstas puedan ser detectables clínicamente. Varios estudios randomizados han demostrado que el diagnóstico precoz mediante estrategias de despistaje, reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 25% en las mujeres entre 50 y 74 años³⁰⁻³¹.

El valor de la mamografía de despistaje en las mujeres entre 40 y 49 años es controvertido. En los estudios randomizados realizados hasta la fecha, no existe una clara reducción de la mortalidad en las mujeres en este rango de edad³⁰. Sin embargo, dado que la prevalencia en las mujeres jóvenes es menor, serían necesarios estudios con un mayor número de

pacientes y un mayor seguimiento para poder demostrar un beneficio, si es que existe. No obstante, la sensibilidad de la mamografía en la mujer joven es menor, y el periodo preclínico de la enfermedad es más corto, por lo que cabría esperar un beneficio en todo caso menor³².

El coste de los programas de despistaje depende en gran medida del porcentaje de biopsias positivas que se obtengan. La probabilidad de que una lesión no palpable, radiológicamente sospechosa, sea maligna en la biopsia, es de un 20 a un 30%. Se estima que si un 25% de las mujeres en Estados Unidos entre 40 y 75 años fueran sometidas a mamografías de despistaje, serían evitadas 4000 muertes por cáncer de mama por año, y los costes netos anuales serían de aproximadamente 1.3 billones de dólares³³.

La American Cancer Society recomienda a todas las mujeres mayores de 40 años una exploración física anual y una mamografía de despistaje bianual hasta los 50 años³⁴, y una vez al año de ahí en adelante. Muchos expertos opinan que, por el contrario, de hacerse mamografías de despistaje en mujeres menores de 50 años, éstas deberían realizarse anualmente, dado que la etapa preclínica es más corta en las más jóvenes, pudiéndose realizar cada 2 años a partir de los 50 años^{32,35}.

1.4 MANEJO DEL PACIENTE CON RIESGO ELEVADO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA Y PREVENCIÓN

Como hemos comentado en apartados previos, se han identificado un número importante de factores de riesgo de padecer cáncer de mama. No obstante, la interacción potencial entre los distintos factores de riesgo no ha sido bien establecida, por lo que resulta difícil la estimación del riesgo absoluto de una mujer de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida.

Algunos autores han elaborado modelos de estimación de riesgo que integran varios de estos factores³⁶. A pesar de ello, no existe consenso acerca de la definición precisa de “mujer de alto riesgo”, ni tampoco está del todo claro cuál debe ser su manejo. Las dos opciones actualmente disponibles son la mastectomía profiláctica o la observación estrecha³⁷. No existen indicaciones absolutas para una u otra aproximación. La mastectomía profiláctica se sabe que no elimina la totalidad del tejido mamario, y el riesgo subsiguiente de desarrollar cáncer de mama, aunque se reduce sustancialmente, no se conoce con exactitud. Por otro lado, el grado de riesgo considerado aceptable para una mujer es muy relativo en función de criterios subjetivos individuales. Por este motivo, la mayoría de las mujeres y de los médicos optan por el seguimiento estrecho, mediante la realización de una exploración mamaria cada 4 a 6 meses, y de una mamografía anual. Las mujeres con varios familiares con cáncer de mama u ovario, pueden ser referidas a centros especializados de consejo genético.

Por último, en los últimos años se han puesto en marcha distintos estudios cuyo objetivo es evaluar el papel de la quimioprevención. Actualmente, se están llevando a cabo tres grandes ensayos randomizados con tamoxifeno como quimioprolifáctico en mujeres de alto riesgo en Estados Unidos, Reino Unido e Italia. Datos recientes de laboratorio y clínicos sugieren que el tamoxifeno puede prevenir la iniciación y/o promoción del carcinoma de mama, o al menos impedir la progresión de células tumorales de manera que nunca lleguen a ser clínicamente evidentes. En estudios realizados en ratones, el tamoxifeno disminuye la incidencia del cáncer de mama espontáneo³⁸ y farmacológicamente inducido³⁹. En los estudios de adyuvancia, el tamoxifeno ha demostrado reducir aproximadamente un 40% el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral⁴⁰. Otro tipo de compuestos que se están ensayando son los retinoides. Los retinoides controlan la proliferación celular *in vitro*⁴¹ y reducen la incidencia de tumores mamarios en modelos animales⁴². El principal obstáculo para su uso crónico es su toxicidad hepática acumulativa. Recientemente se ha sintetizado un retinoide con un perfil de toxicidad mucho más favorable, el N-4-hidroxifenil-retanamide. El Instituto Nazionale di Tumori de Milán ha puesto en marcha un estudio en pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares negativos, para evaluar la eficacia potencial del retanamide en la reducción de la incidencia de segundos tumores primarios de mama⁴³.

1.5 CARCINOMA IN SITU

1.5.1 Carcinoma ductal in situ

El carcinoma in situ o intraductal es una proliferación de células de fenotipo maligno sin evidencia de invasión a través de la membrana basal. El modo de presentación más frecuente es en forma de microcalcificaciones patológicas en la mamografía⁴⁴⁻⁵⁰. Se estima que el riesgo de progresión a carcinoma invasivo es de al menos un 30% a los 10 años⁵¹⁻⁵².

Esta entidad ha sido tradicionalmente tratada y curada mediante mastectomía. Estudios posteriores han demostrado que el tratamiento mediante cirugía conservadora en combinación con radioterapia es una alternativa razonable⁵³⁻⁵⁴. El riesgo de recidiva local con esta estrategia terapéutica es de un 10% a los 10 años. De estas recurrencias, el 50% serán carcinoma invasivo, es decir, el 5%. Si la radioterapia es necesaria o no en todas las pacientes con carcinoma intraductal tratadas con cirugía conservadora aún está por definir⁵⁵⁻⁵⁸. Lo que sí parece que está claro, dado su nulo potencial metastásico, es que no existe indicación para el vaciamiento axilar⁵⁹. Por último, el NSABP ha puesto en marcha un estudio, el NSABP-B24, cuyo objetivo es evaluar el papel del tamoxifeno en la prevención de la recurrencia local en pacientes con carcinoma intraductal tratadas con lumpectomía y radioterapia.

1.5.2 Carcinoma lobulillar in situ

El carcinoma lobulillar in situ, al contrario que el carcinoma ductal in situ, carece de signos clínicos o radiológicos, y su diagnóstico es un hallazgo casual histológico cuando se biopsia el tejido mamario por otros motivos⁶⁰⁻⁶². Es multicéntrico en un 60-80% de los casos, y frecuentemente bilateral^{63,64}. Aunque está asociado a un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, no existe evidencia de que se trate de una lesión preinvasiva. El tiempo de latencia hasta la aparición de carcinoma invasivo en aquellas mujeres que lo desarrollan es aproximadamente 10 a 15 años. El riesgo de padecer un cáncer de mama es similar en la mama biopsiada que en la mama contralateral, y en la mayoría de los casos se trata de carcinoma ductal infiltrante, lo que sugiere que el carcinoma lobulillar in situ es más un marcador de riesgo que una lesión premaligna⁶⁵⁻⁶⁸.

Por todo ello, la extirpación de la lesión o la mastectomía unilateral carece de sentido. Su manejo es similar al de cualquier mujer con otros factores de riesgo (historia familiar, etc.), es decir, la monitorización estrecha mediante exploración mamaria semestral y mamografía anual, con el objetivo de diagnosticar y tratar precozmente el carcinoma invasivo si éste se desarrolla. Para las mujeres que no están dispuestas a asumir dicho riesgo, la mastectomía simple bilateral profiláctica, generalmente seguida de reconstrucción mamaria inmediata, es una alternativa válida. Finalmente, estas mujeres serían buenas candidatas para ensayos de quimioprevención con tamoxifeno o retinoides.

1.6 CARCINOMA DE MAMA INVASIVO

1.6.1 Histología

La inmensa mayoría de los carcinomas de mama son adenocarcinomas, y se clasifican en función de su apariencia microscópica fundamentalmente en dos subtipos: ductal y lobulillar. El carcinoma ductal infiltrante es con diferencia el tipo histológico más frecuente, constituyendo el 75% de los cánceres de mama⁶⁹. Le sigue en frecuencia el carcinoma lobulillar infiltrante, que representa el 5-10% del total. Clínicamente suele presentarse, a diferencia del carcinoma ductal que habitualmente se manifiesta como una tumoración dura bien delimitada, como un área de engrosamiento en la mama de límites mal definidos. Su pronóstico es similar al del carcinoma ductal infiltrante, aunque con mayor frecuencia es multicéntrico, y presenta mayor tropismo que el carcinoma ductal por meninges, superficies serosas y otras localizaciones atípicas⁶⁹.

Otros tipos histológicos menos frecuentes son el carcinoma tubular, el carcinoma medular y el carcinoma mucinoso o coloide, que en general presentan una evolución clínica más indolente que el carcinoma ductal o el lobulillar.⁶⁹

1.6.2 Evaluación clínica y estadiaje

Una vez confirmado histológicamente el diagnóstico, es imprescindible una evaluación cuidadosa de la extensión de la enfermedad para decidir la estrategia terapéutica apropiada. Esta evaluación debe incluir una historia clínica y una exploración física detalladas, una analítica que incluya hemograma y bioquímica hepática, y una radiografía de torax. También debe realizarse una mamografía bilateral, con el fin de valorar la factibilidad de una cirugía conservadora, y descartar posibles focos de carcinoma en la mama contralateral (2,4% de los casos)¹⁷.

La gammagrafía ósea no debe emplearse de rutina. Se ha visto que en pacientes asintomáticas con cáncer de mama estadio I ó II, menos del 5% presentan gammagrafías óseas positivas. Además, existe un porcentaje no desdeñable de falsos positivos, especialmente en mujeres mayores. En pacientes con estadios III posiblemente sí sea un procedimiento rentable, ya que el 20-25% de las pacientes asintomáticas tienen metástasis óseas¹⁷.

El scanner abdominal es aún menos rentable que la gammagrafía ósea, y su uso debe reservarse para las pacientes con alteraciones del perfil hepático en la analítica o con signos o síntomas que sugieran disfunción hepática¹⁷.

La clasificación TNM actual de estadiaje clínico y patológico definida por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su 4ª

edición fue publicada en 1992⁷⁰ (Tabla 1). Su aplicabilidad está limitada por su complejidad y porque no considera factores pronósticos esenciales como el número de ganglios, los receptores hormonales, etc. Algunos autores están intentando desarrollar nuevos sistemas de estadiaje más útiles⁷¹.

Tabla 1. Estadíaje del cáncer de mama (AJCC, 1992)

TNM	
Tumor primario	
Tx	El tamaño del tumor primario se desconoce
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T1a	Menor de 0.5 cm
T1b	Mayor de 0.5 cm pero no mayor de 1 cm
T1c	Mayor de 1 cm pero no mayor de 2 cm
T2	Tumor mayor de 2 cm pero no mayor de 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel
T4a	Extensión a pared torácica
T4b	Edema, úlcera de la piel o nódulos satélites en la mama
T4c	T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios linfáticos regionales	
<i>Clinico</i>	
Nx	Afectación linfática regional se desconoce
N0	No existe afectación linfática regional
N1	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales fijos
N3	Metástasis a ganglios de la mamaria interna ipsilaterales
<i>Patológico</i>	
pNx	Afectación linfática regional se desconoce
pN0	No existe afectación linfática regional
pN1	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales móviles
pN1a	Micrometástasis (ninguna mayor de 0.2 cm)
pN1b	Metástasis mayores de 0.2 cm
pN1bi	Metástasis en 1 a 3 ganglios, alguno >0.2 cm
pN1bii	Metástasis en más de 3 ganglios, entre 0.2 y 2 cm
pN1biii	Metástasis <2cm con extensión extracapsular
pN1biv	Metástasis ganglionar mayor de 2 cm
pN2	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales fijos
pN3	Metástasis a ganglios de la mamaria interna ipsilaterales
Metástasis a distancia	
Mx	Metástasis a distancia se desconoce
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia (incluidos ganglios supraclaviculares ipsilaterales)
ESTADIOS	
estadio 0	Tis N0 M0
estadio I	T1 N0 M0
estadio IIA	T0-1 N1 M0
	T2 N0 M0
estadio IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
estadio IIIA	T0-2 N2 M0
	T3 N1-2 M0
estadio IIIB	T4 ó N3 M0
estadio IV	T N M1

1.6.3 Tratamiento de los estadios resecables

1.6.3.1 Tratamiento locorregional

1.6.3.1.1 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento local del cáncer de mama en estadio precoz tiene como principales objetivos la erradicación del tumor primario, y la minimización de las posibilidades de recurrencia de la enfermedad en la mama o pared torácica y en los ganglios regionales.

Históricamente, la evolución del tratamiento local del cáncer de mama ha sido el reflejo de las teorías prevalentes acerca del comportamiento biológico de la enfermedad. La mastectomía radical, popularizada por Halsted hace un siglo⁷², consistía en la resección en bloque de la mama, la piel supradyacente, los músculos pectorales, y los ganglios linfáticos axilares, y reflejaba la hipótesis dominante que entendía que el cáncer de mama era una enfermedad local que se extendía por contigüidad y a través de los vasos linfáticos. Se creía que la diseminación hematógena jugaba un papel secundario, y la recidiva locorregional era considerada un fracaso del tratamiento local, más que una manifestación de una enfermedad sistémica.

El fracaso de este tipo de cirugía en un porcentaje importante de pacientes, y en concordancia con este concepto “locorregional” de la enfermedad, llevó al desarrollo en los años 50 de una cirugía aún más radical, la mastectomía radical extendida, que incluía la resección en bloque de los ganglios de la mamaria interna. Estudios randomizados demostraron que no mejoraba la supervivencia y aumentaba notablemente la morbilidad⁷³.

La constatación de que un tratamiento local más agresivo no conseguía mejorar la supervivencia fue la primera evidencia de que un considerable número de pacientes fallecía por la presencia de diseminación sistémica previa a la cirugía más que por un tratamiento quirúrgico inadecuado, en contra de las teorías Halstedianas hasta entonces universalmente aceptadas, y sentó las bases para el desarrollo de un tratamiento quirúrgico más conservador y del tratamiento sistémico. La mastectomía radical modificada surgió como consecuencia de esta nueva concepción de la enfermedad. Consistía en una mastectomía total con disección axilar, pero con preservación del pectoral menor, lo cual disminuía la incidencia de edema braquial mejorando la funcionalidad del hombro y el resultado estético. Dos estudios randomizados comparando la mastectomía radical con la mastectomía radical modificada demostraron resultados similares en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global^{74,75}. Otro estudio adicional del NSABP confirmó este concepto⁷⁶. En él se randomizaron 1700 pacientes con axila clínicamente negativa a tres

tipos de tratamiento local: mastectomía tipo Halsted, mastectomía simple con disección axilar diferida sólo en caso de progresión axilar, y mastectomía simple seguida de radioterapia sobre los ganglios regionales. No se observaron diferencias en supervivencia entre las 3 ramas, a pesar de que el 40% de las pacientes tratadas con mastectomía radical presentaron ganglios axilares positivos. Aunque no comparaba directamente la mastectomía radical con la mastectomía radical modificada, este estudio muestra las limitaciones de la noción Halstediana de la enfermedad y apoya la idea de que variaciones en el tratamiento quirúrgico locorregional es poco probable que modifiquen la supervivencia.

Los mismos principios que condujeron al empleo de la mastectomía radical modificada, contribuyeron al desarrollo de la cirugía conservadora. Adicionalmente se comprobó que bajas dosis de radioterapia eran capaces de eliminar focos subclínicos de tumor tras la mastectomía. El principal objetivo de la cirugía conservadora es optimizar el resultado estético sin disminuir las posibilidades de curación. La cirugía conservadora consiste en la resección quirúrgica de la tumoración primaria preservando la mama, junto con disección axilar y radioterapia sobre el lecho mamario para erradicar la posible enfermedad residual. Desde 1970, se han llevado a cabo 6 estudios randomizados comparando el tratamiento con mastectomía radical modificada con el tratamiento con cirugía conservadora y radioterapia⁷⁷⁻⁸². Todos ellos demuestran similares índices de supervivencia, hecho confirmado en un reciente metaanálisis⁸³. El índice de recidivas

locales tampoco difiere significativamente entre las dos estrategias terapéuticas. No obstante, si bien la mayoría de las recidivas locales tras la mastectomía ocurren dentro de los 3 primeros años, las recurrencias tras el tratamiento conservador pueden suceder muchos años después de la cirugía. Es posible que algunos casos de recidiva tardía tras la cirugía conservadora sean realmente segundos tumores.

1.6.3.1.2 Selección de pacientes

Varios autores han intentado identificar factores de riesgo asociados a un mayor índice de recurrencias locales en pacientes tratadas con cirugía conservadora, con el fin de poder seleccionar aquellas pacientes que tal vez se beneficiarían de una mastectomía. La presencia de un componente intraductal extenso (más del 25% de la masa tumoral), ha sido asociado en varios estudios con un mayor índice de recidivas locales en la vecindad del tumor primario^{84,85}. Estos estudios, no obstante, fueron realizados en una época en la cual la evaluación de los márgenes de resección de la pieza de tumorectomía no era realizada de una manera sistemática. Estudios más recientes, por el contrario, han observado que la existencia de un componente intraductal extenso no tiene valor pronóstico de recidiva local si los márgenes de resección son negativos^{86,87}. La afectación tumoral de los márgenes, cuando es extensa, sí ha demostrado ser un factor pronóstico independiente^{86,87}. Sin embargo, cuando la afectación es únicamente focal, la tasa de recurrencias en el lecho mamario es aceptablemente baja.

Otros factores que han sido asociados con un mayor índice de recidivas locales en pacientes tratadas con cirugía conservadora, como la edad joven, o la presencia de invasión linfática, también se asocian a un aumento de las recidivas locales tras la mastectomía, y, por lo tanto, tampoco deben ser considerados como una contraindicación para la realización de una lumpectomía o cuadrantectomía.

La selección de pacientes para una cirugía conservadora debe incluir una evaluación de la factibilidad de la resección del tumor primario con márgenes negativos y un aceptable resultado estético. Esto requiere una cuidadosa exploración física y mamográfica, tanto previa a la cirugía como después de la misma, y un riguroso estudio patológico de la pieza resecada.

Existe poca controversia acerca de las contraindicaciones absolutas para una cirugía conservadora⁸⁸, como son la presencia de 2 ó más tumores grandes en distintos cuadrantes de la mama, la gestación (1° ó 2° trimestres del embarazo), antecedentes de radioterapia regional previa, o la existencia de microcalcificaciones difusas de aspecto maligno o indeterminado en la mamografía.

Por el contrario, las contraindicaciones relativas son motivo de gran debate. Estas incluyen la localización retroareolar del tumor, gran tamaño de la mama, desproporción entre el tamaño tumoral y el tamaño de la mama,

y antecedentes de enfermedades del tejido conectivo. La localización retroareolar del tumor no debe ser una contraindicación para un tratamiento quirúrgico conservador, ya que se puede realizar la reconstrucción del pezón una vez finalizada la radioterapia, y, a diferencia de la reconstrucción mamaria tras la mastectomía completa, queda preservada la sensibilidad de la mama. La desproporción mama/tumor también ha sido justificada como contraindicación por las bajas probabilidades de obtener un resultado cosmético aceptable. Esto es muy variable en función de la localización del tumor y, en cualquier caso, lo que pueda ser considerado inaceptable debe decidirlo en último término la propia paciente. Una mama de gran tamaño, si existen los recursos técnicos para su adecuada inmovilización durante el tratamiento con radioterapia y para la distribución homogénea de la dosis, tampoco debe ser una indicación de mastectomía. Por último, sólo existen casos anecdóticos de intensas reacciones fibróticas con la radioterapia en pacientes con antecedentes de lupus o esclerodermia. Se desconoce el número de casos con esta enfermedad irradiados que no desarrollaron este tipo de reacciones, y en una pequeña serie no se observó mayor riesgo de complicaciones con la radioterapia en este tipo de pacientes.

1.6.3.1.3 Tratamiento de la axila

El tratamiento adecuado de la axila es controvertido. Tradicionalmente, la disección axilar se ha venido realizando con intención pronóstica y terapéutica. Datos relativamente recientes, sin embargo,

sugieren que su impacto en la supervivencia, si alguno, es limitado. El ejemplo más claro de ello es el estudio del NSABP-B4⁷⁶. En él se randomizaron pacientes con axila clínicamente negativa a recibir tratamiento mediante mastectomía radical, mastectomía simple con disección ganglionar diferida sólo en caso de progresión axilar, o mastectomía simple con radioterapia sobre los ganglios regionales sin disección axilar. Tras 10 años de seguimiento, y a pesar de que en la rama con disección axilar de entrada el 40% de las pacientes presentaban ganglios positivos, no se observaron diferencias en supervivencia entre los 3 grupos.

Otro aspecto aún no claramente definido es la extensión óptima del vaciamiento axilar. Aunque la incidencia de metástasis en los ganglios axilares más altos (nivel III) es muy baja en ausencia de infiltración tumoral de las adenopatías de los niveles I y II, existe gran variabilidad en la literatura respecto al riesgo de metástasis al nivel II cuando las adenopatías del nivel I son negativas. Por este motivo, hay autores que opinan que la disección ganglionar del nivel I es suficiente para un adecuado estadiaje⁸⁹, mientras otros (la mayoría) defienden que es necesario el vaciamiento axilar de los niveles I y II⁹⁰. Además de la información pronóstica que aporta, la extensión del vaciamiento ganglionar se correlaciona con el control local. El Danish Breast Cancer Group analizó la relación entre el número de ganglios disecados y el riesgo de recurrencia axilar en más de 3000 pacientes con axila negativa⁹¹. El índice de recidiva axilar a los 5 años fue del 20% para las pacientes en las que no se realizó linfadenectomía, del 10% para aquellas

en las que se resecaron 1 ó 2 ganglios negativos, y del 3% en las que el vaciamiento axilar fue de al menos 5 ganglios negativos. Basado en estos datos, se considera que deben ser resecados entre 6 y 10 ganglios para optimizar el estadiaje y el control local.

El número de adenopatías axilares afectas continúa siendo el factor pronóstico más importante, y en el pasado, esta información era crucial a la hora de establecer la indicación o no de tratamiento sistémico. Además, la linfadenectomía proporciona un excelente control local tanto para las pacientes con axila clínicamente positiva como negativa. Sin embargo, teniendo en cuenta su dudoso impacto en la supervivencia, el hecho de que cada vez con más frecuencia se diagnostiquen tumores pequeños, no palpables, y la tendencia cada vez mayor a indicar tratamiento adyuvante sistémico independientemente de si existe o no afectación axilar, algunos autores cuestionan la necesidad de realizar disección axilar en todas las pacientes, dado que no es una práctica exenta de morbilidad (edema braquial, parestesias e hipoestesia, y alteraciones en la movilidad del hombro).

La posibilidad de evitar la linfadenectomía tiene especial importancia en dos subgrupos de pacientes: aquellos con un riesgo lo suficientemente bajo de metástasis axilares que hagan que este procedimiento sea innecesario, y aquellos en los que la información obtenida del grado de afectación axilar no vaya a cambiar la indicación de tratamiento sistémico.

La incidencia de metástasis ganglionares está relacionada principalmente con el tamaño del tumor primario. No obstante, incluso los tumores menores de 1 centímetro, presentan afectación axilar en un 12 a un 37% de los casos⁹²⁻⁹⁴. El único grupo de pacientes en los que en menos del 5% de las ocasiones se objetivan metástasis axilares son los tumores microinvasivos⁹⁵ y los carcinomas tubulares puros menores de 1 centímetro⁹⁶.

La falta de contribución del grado de afectación axilar a las decisiones terapéuticas ha sido reforzada por los resultados del metaanálisis⁴⁰, en el cual se demuestra que incluso las pacientes sin metástasis ganglionares se benefician de un tratamiento sistémico. Hoy en día, la mayoría de las pacientes con axila clínicamente negativa y tumores mayores de 2 centímetros reciben tratamiento adyuvante. En estas pacientes, la irradiación de los niveles I y II axilares es una alternativa razonable a la resección quirúrgica ganglionar para el control local.

Por último, basados en los datos obtenidos en pacientes con melanoma, se están iniciando estudios piloto de linfadenectomía del ganglio centinela. El objetivo es que la resección del ganglio axilar más próximo sea capaz de identificar de manera fiable a las pacientes con axila positiva, que serían las que se beneficiarían de una linfadenectomía para un control local y para cuantificar el número de ganglios afectados. Giullano et al⁹⁷ estudiaron

174 pacientes, en los cuales identificaron un ganglio centinela en 114. En éstos, el ganglio centinela predecía el estado de afectación axilar en un 96% de los casos. Si estos resultados se confirman, tal vez esta técnica ayude a evitar un número importante de linfadenectomías realizadas con fines pronósticos. No obstante, un porcentaje considerable de pacientes continúa beneficiándose de una disección axilar, incluidos aquellos que participen en ensayos clínicos, aquellos en los cuales el tipo de tratamiento sistémico difiera en función del número de ganglios afectados, y aquellos en los que se vaya a realizar una mastectomía.

1.6.3.1.4 Secuencia del tratamiento sistémico y la radioterapia

Aunque parece lógico pensar que la demora en la iniciación del tratamiento sistémico o de la radioterapia puede aumentar el riesgo de desarrollar metástasis a distancia o de recidiva local, respectivamente, los datos hasta ahora disponibles en la literatura son escasos y no permiten afirmar esto con seguridad.

Entre los pocos estudios prospectivos realizados hasta la fecha especialmente diseñados para contestar esta pregunta, se encuentra el del Joint Committee of Radiation Therapy (JCRT)⁹⁸. En él, 244 pacientes tratadas con cirugía conservadora, la mayoría con axila positiva, fueron randomizadas a recibir 4 ciclos de quimioterapia tipo CAMFP antes o después de la radioterapia. Con una mediana de seguimiento de 5 años, los índices globales de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia

global no fueron significativamente diferentes, aunque el porcentaje de recidivas locales fue mayor en las pacientes que recibieron quimioterapia antes de la radioterapia, y el porcentaje de fracaso sistémico fue más alto en las que recibieron la quimioterapia después (37% versus 25%, $p=0.05$). Esto último probablemente refleje tanto el retraso en la administración de la quimioterapia, como la menor intensidad de dosis recibida en la rama que recibió radioterapia primero. Aunque estos resultados requieren confirmación, sugieren que, en las pacientes tratadas con cirugía conservadora, la radioterapia probablemente deba emplearse una vez finalizado el tratamiento con quimioterapia. No obstante, dejan sin contestar una serie importante de cuestiones, como es si la radioterapia puede ser diferida más de 12 semanas (muchos esquemas de quimioterapia incluyen al menos 6 ciclos de tratamiento, es decir, 18 semanas), si los mismos resultados serían aplicables a pacientes de menor riesgo de recidiva (pacientes con axila negativa), o si la administración concurrente de quimioterapia y radioterapia es mejor que cualquiera de las 2 secuencias mencionadas.

Aunque no especialmente diseñado para ello, un estudio del International Breast Cancer Study Group (IBCSG)⁹⁹ aporta información adicional sobre alguna de estas cuestiones. En él se randomizaron a pacientes premenopáusicas tratadas con cirugía conservadora a recibir 3 ó 6 ciclos iniciales de CMF, con o sin 3 ciclos adicionales diferidos. En todas ellas, la radioterapia era recibida una vez finalizada la quimioterapia inicial.

El índice de recidivas locales fue similar en aquellas que recibieron la radioterapia tras 6 ciclos de CMF que en las que la recibieron tras 3 ciclos de CMF, lo cual sugiere que la radioterapia puede ser retrasada hasta completar 6 ciclos de quimioterapia sin perjudicar el control local.

Finalmente, existe un pequeño estudio llevado a cabo en pacientes tratadas con mastectomía, en el que 240 pacientes fueron randomizadas a 6 ciclos de CMF seguido de radioterapia, radioterapia seguido de 6 ciclos de CMF, o un esquema tipo “sandwich”, en el que 3 ciclos de CMF se daban antes de la radioterapia y 3 ciclos después¹⁰⁰. Los mejores resultados se obtuvieron en la rama del esquema tipo “sandwich”.

Hasta que estas cuestiones se resuelvan con datos más sólidos, las decisiones en relación a la secuencia de administración de la radioterapia y la quimioterapia deben ser individualizadas en cada paciente, según el riesgo estimado de recidiva local y a distancia, en función de distintos factores, como el número de ganglios axilares afectos, el estado de los márgenes de resección de la pieza de tumorectomía, etc.

1.6.3.1.5 Indicaciones de Radioterapia postmastectomía

El empleo de radioterapia tras la mastectomía tiene como objetivo tratar la enfermedad microscópica residual, de manera que se reduzca el riesgo de recidiva locorregional, y, en el hipotético caso de que ésta fuera la

única localización de enfermedad residual, disminuir el riesgo de diseminación metastásica subsiguiente.

El riesgo de recidiva locorregional, en ausencia de radioterapia, depende fundamentalmente del grado de afectación axilar. Aproximadamente el 25% de las pacientes con infiltración tumoral de las adenopatías axilares recurren en la pared torácica o en los ganglios regionales, mientras que sólo un 5% de las pacientes con axila negativa recidivan localmente¹⁰¹.

La radioterapia postoperatoria disminuye el riesgo de recidiva local en un 67%^{83,102}. El impacto de la radioterapia en la supervivencia es más controvertido. Dos metaanálisis recientes concluyeron que la radioterapia disminuye significativamente la mortalidad por cáncer de mama, pero este beneficio se contrarresta con un aumento en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares observado en las pacientes tratadas con radioterapia, de manera que globalmente no mejora la supervivencia^{83,102,103}. Estos metaanálisis, no obstante, analizaron los estudios randomizados iniciados antes de 1985, y las técnicas de radioterapia empleadas en muchos de ellos son obsoletas para los estándares actuales. Además, en el análisis del impacto de la radioterapia en la supervivencia no se subdividieron los estudios en función de un factor fundamental: la administración adicional o no de tratamiento adyuvante sistémico.

Existen pocos estudios randomizados de radioterapia postquirúrgica en ausencia de tratamiento sistémico adicional¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. De ellos cabe destacar el estudio de Estocolmo¹⁰⁶. En él se concluye, con un seguimiento de 15 años, que la radioterapia adyuvante en pacientes con axila negativa disminuye la recidiva local pero no aumenta la supervivencia. En las pacientes con ganglios axilares positivos, sin embargo, la radioterapia disminuía tanto el índice de recurrencias locales como de metástasis a distancia. La mortalidad por cáncer de mama también fue significativamente menor para las pacientes con axila positiva irradiadas, si bien el aumento de mortalidad por cardiopatía isquémica neutraliza el efecto global de la radioterapia en la supervivencia (70% versus 61%, $p=0.2$). Esta cardiotoxicidad de la radioterapia observada en estudios antiguos, probablemente sea considerablemente menor con las técnicas de radioterapia empleadas actualmente.

La cuestión radica ahora en si, en presencia de tratamiento sistémico, la radioterapia adicional juega algún papel. Existen al menos 8 estudios randomizados publicados comparando el tratamiento combinado con quimioterapia sólo¹⁰⁷⁻¹¹⁴. De ellos, merecen especial atención los realizados en Dinamarca¹¹³ y Canadá¹¹⁴, por el número de pacientes incluidos y por las modernas técnicas de radioterapia empleadas. En el estudio canadiense¹¹⁴, 318 pacientes premenopáusicas con ganglios axilares positivos tratadas mediante mastectomía, fueron randomizadas a recibir quimiorradioterapia o quimioterapia sólo (CMF). Con un seguimiento de 15 años, las pacientes que recibieron el tratamiento combinado presentaron una

reducción del 33% en el riesgo de recidiva, y del 29% en el riesgo de mortalidad por cáncer de mama, ambas significativas, respecto a las pacientes que fueron tratadas sólo con quimioterapia. El riesgo relativo de muerte por cualquier causa fue 0.74 ($p=0.07$). El mayor beneficio fue observado en el subgrupo de pacientes con afectación de más de 4 adenopatías axilares. En el estudio danés¹¹³, se randomizaron 1708 pacientes premenopáusicas con carcinoma de mama estadios II ó III a recibir quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia. Con un seguimiento mediano de casi 10 años, el índice de recidivas locorregionales, con o sin metástasis a distancia, fue significativamente menor para las pacientes que recibieron radioterapia (9% versus 32%, $p<0.001$). En la rama de tratamiento con quimiorradioterapia también se observó un aumento significativo en la supervivencia global (54% versus 45%, $p<0.001$).

De todo ello se puede concluir que la radioterapia mejora el control local y probablemente aumente la supervivencia en pacientes premenopáusicas con axila positiva y/o tumores localmente avanzados (estadios II y III) tratadas mediante mastectomía y quimioterapia adyuvante.

1.6.3.1.6 Cirugía conservadora sin radioterapia

Si la radioterapia es necesaria o no en todas las pacientes tratadas con cirugía conservadora continúa siendo un tema por resolver. Cuatro estudios randomizados han intentado contestar esta pregunta. En ellos se

comparaba el tratamiento con lumpectomía o cuadrantectomía seguido o no de radioterapia¹¹⁵⁻¹¹⁸. Todos ellos demostraron consistentemente que la radioterapia reduce el riesgo de recidiva local en un 85%. Aunque la supervivencia es discretamente superior en las ramas de radioterapia, las diferencias no alcanzan significación estadística en ninguno de los estudios mencionados. El índice de recidivas locales en los pacientes tratados con cirugía conservadora únicamente, oscila entre un 9% a los 3 años y un 40% a los 9 años. En general, aquellos estudios con mayor seguimiento y con una cirugía local menos extensa (lumpectomía frente a cuadrantectomía) tienden a tener los índices más elevados de recurrencias. Estos índices de recidiva local en pacientes tratadas con cirugía conservadora únicamente, teniendo en cuenta la discreta morbilidad de la radioterapia y que el objetivo de este tipo de cirugía es preservar la mama, son inaceptablemente altos, y justifican el empleo de radioterapia aunque ésta no tenga un impacto en la supervivencia.

Se han intentado identificar subgrupos de pacientes en los cuales tal vez el índice de recurrencias locales sea lo suficientemente bajo como para que la radioterapia pueda ser obviada. En el estudio de Milán¹¹⁶, se observó que la tasa de recurrencias en las mujeres mayores de 55 años era del 3.8%, frente a un 17.5% en las más jóvenes. El JCRT¹¹⁹ inició un estudio no controlado que incluía pacientes con tumores muy seleccionados: tumores unicéntricos menores de 2 centímetros, sin componente intraductal extenso ni invasión linfática, y con ganglios axilares histológicamente negativos. Estas pacientes fueron tratadas con lumpectomía sin radioterapia. Este

estudio fue cerrado prematuramente con 87 pacientes incluidas y un seguimiento de 5 años, porque el índice de recidivas locales fue considerado demasiado elevado (16%), con una tasa media anual del 3.6%. Asumiendo que este riesgo fuera relativamente constante, el índice estimado de recidiva local a los 8 años sería del 25%. De este estudio se concluyó que incluso pacientes altamente seleccionadas presentan un riesgo de recidiva precoz considerablemente alto.

El hecho de que el tamoxifeno adyuvante, a diferencia de la quimioterapia, disminuye significativamente la incidencia de recurrencias locales⁴⁰, ha despertado un interés creciente en relación al empleo de tamoxifeno adyuvante en pacientes de avanzada edad tratadas con cirugía conservadora obviando la radioterapia. Varios estudios no controlados han corroborado un bajo índice de recidivas locales en pacientes mayores tratadas con esta estrategia terapéutica¹²⁰⁻¹²². Con el fin de confirmar estos hallazgos, se han puesto en marcha varios estudios prospectivos randomizados, entre ellos el del NSABP-B21, en el que pacientes con tumores menores de 1 centímetro resecaos mediante lumpectomía son randomizadas a recibir radioterapia adyuvante, tamoxifeno, o ambos.

1.6.3.2 Factores pronósticos y predictivos

La historia natural del cáncer de mama es muy heterogénea, con una expectativa de vida en pacientes en el mismo estadio clínico que puede

oscilar de meses a décadas. Por ello, es de vital importancia identificar marcadores biológicos que puedan predecir la historia natural de la enfermedad (factores pronósticos), y que permitan predecir la respuesta a determinados tratamientos (factores predictivos). De esta manera tendremos la posibilidad de elegir el tratamiento óptimo en cada caso, y podremos identificar subgrupos de pacientes con especial buen pronóstico, en los cuales el tratamiento sistémico pueda ser evitado, o, por el contrario, podremos considerar el empleo de estrategias terapéuticas más efectivas, aunque tal vez más tóxicas, en aquellos subgrupos de peor pronóstico. A pesar de las numerosas investigaciones en este sentido, excepto los factores patológicos clásicos, pocos de los factores que a continuación comentamos tienen un valor pronóstico suficientemente establecido en la práctica clínica rutinaria.

1.6.3.2.1 Factores morfológicos

El número de ganglios axilares positivos es el más útil y consistente de todos los factores pronósticos conocidos. A medida que el número de ganglios axilares afectados es mayor, aumenta el índice de recidivas y disminuye la supervivencia¹²³. En algunos estudios recientes se ha visto que en adenopatías axilares aparentemente no infiltradas por tumor, se pueden detectar metástasis ocultas mediante técnicas de inmunohistoquímica, lo

cual tiene un valor pronóstico^{123a}. De los datos obtenidos en las series quirúrgicas o en las ramas control de los ensayos de adyuvancia, se sabe que, en ausencia de tratamiento sistémico, la supervivencia libre de enfermedad a 10 años en pacientes con adenopatías axilares negativas es del 75%, y del 25% en aquellas con axila positiva. Si estas últimas se subdividen en función del número de ganglios axilares afectados, la supervivencia libre de enfermedad es del 35% para las pacientes con 1 a 3 ganglios axilares positivos, y de tan sólo un 15% si existe infiltración tumoral en más de 4¹²³. Se entiende como cáncer de mama de alto riesgo todo carcinoma de mama en estadio II ó III con afectación tumoral de 10 ó más adenopatías axilares. Este subgrupo de pacientes, a pesar de tratarse teóricamente de estadios localizados, tienen un altísimo riesgo de diseminación metastásica, y menos del 5% sobreviven 10 años en ausencia de tratamiento sistémico. A pesar del demostrado beneficio en la supervivencia obtenido en el cáncer de mama resecable con quimioterapia adyuvante⁴⁰, y probablemente también con radioterapia^{106,113-114}, el 50-75% de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo recidivan, y la supervivencia global a los 5 años es del 40-65%, y de menos del 30% a los 10 años, a pesar del tratamiento combinado con cirugía, quimioterapia y radioterapia.

El segundo lugar en importancia lo ocupa el tamaño del tumor primario, que se correlaciona con el número de ganglios axilares afectados, y tiene significación pronóstica independiente^{123b}. La localización tumoral

también tiene importancia pronóstica. Las lesiones mediales en la mama tienen algo peor pronóstico que las laterales. Esto es posiblemente debido a que los tumores mediales metastatizan con mayor frecuencia a ganglios de la mamaria interna y no de la axila, y son por tanto infraestadiados, ya que estos tumores son considerados como N0 por ser axila negativa, cuando en verdad presentan metástasis ganglionares¹⁷.

Determinados subtipos histológicos, como el carcinoma medular puro, el carcinoma coloide, el carcinoma tubular o el papilar, presentan mejor pronóstico que el carcinoma ductal o lobulillar. Una diferenciación histológica pobre, y la presencia de invasión vascular o linfática, son también factores relacionados con un peor pronóstico, aunque su valoración está sujeta a considerables variaciones entre los distintos observadores, y es menos consistente¹⁷.

La presencia de aneuploidía se correlaciona con una pobre diferenciación histológica, y parece que predice un peor pronóstico^{123c}. La citometría de flujo también es útil para estimar la fracción de células en fase S, es decir, la fracción de células sintetizando DNA previo a la mitosis, que también puede ser determinada por técnicas de marcaje con timidina. Una alta fracción de células en fase S se correlaciona con una pobre diferenciación histológica y mayor tamaño tumoral, y es posible que demuestre ser un factor pronóstico independiente fiable^{123d}. No obstante, existen dificultades a la hora de unificar el estudio de neoplasias con

múltiples subpoblaciones con distinta cinética tumoral. Hasta que estas dificultades no se superen, no debe emplearse este factor en la práctica clínica diaria.

La ventaja de emplear criterios patológicos macro y microscópicos para determinar el pronóstico, es que las técnicas necesarias para su determinación son fáciles de usar y están ampliamente difundidas. Estos fenotipos fácilmente identificables e interpretables, realmente son el producto de procesos moleculares complejos que dan lugar a la tumorigénesis. La investigación de estos mecanismos moleculares ha dado lugar al desarrollo de una nueva generación de factores pronósticos: los marcadores moleculares.

1.6.3.2.2 Factores moleculares

Entre los nuevos marcadores moleculares se encuentra la sobreexpresión o activación de genes que promueven la transformación celular, el crecimiento tumoral y/o la diseminación, como son el neu, c-myc, prad-1, EMS, etc. De ellos, el más extensamente estudiado ha sido el oncogen neu, que se encuentra amplificado en un 15-30% de los cánceres de mama, y su sobreexpresión se correlaciona con una proliferación tumoral más rápida, con un mayor tamaño tumoral, y con la pérdida de receptores hormonales. En la mayoría de los estudios se asocia a un peor pronóstico. Además, es útil como factor predictivo de respuesta al tratamiento. Las

células tumorales con amplificación del neu son más resistentes in vitro a algunos citotóxicos como la doxorubicina o el cisplatino. El CALGB observó en su estudio de CAF adyuvante, que en las pacientes con tumores que sobreexpresaban HER-2/neu obtenían mejores resultados con dosis mayores de CAF¹²⁵. Esto puede ser interpretado como que la sobreexpresión de HER-2 implica una mayor quimiosensibilidad (y, por tanto, mejores resultados son obtenidos con incrementos de dosis), o, por el contrario, que refleja una mayor quimiorresistencia (necesidad de mayores dosis para observar algún efecto). En relación al paclitaxel, los resultados son contradictorios. Seidman et al observaron en pacientes con cáncer de mama metastásico, que la sobreexpresión de HER-2, a pesar de conllevar un peor pronóstico, se asociaba, paradójicamente, con una mejor respuesta a los taxanos¹²⁶. Gianni et al obtuvieron unos resultados similares en pacientes tratadas con doxorubicina/paclitaxel¹²⁷. Colomer et al, por el contrario, observaron que la sobreexpresión de HER-2/neu, evaluada mediante la determinación de los niveles circulantes del dominio extracelular, se correlacionaba con mayor resistencia al tratamiento con doxorubicina/paclitaxel¹²⁸. Por último, estos receptores de factores de crecimiento son también importantes como diana de nuevas estrategias terapéuticas (anticuerpos monoclonales, etc)¹²⁴.

Otra vía de desregulación del ciclo celular es la pérdida de genes supresores críticos. De ellos, el más estudiado en el cáncer de mama es el p53, que se encuentra mutado en un 40-50% de los casos si se determina por inmunohistoquímica. La existencia de un p53 mutado se asocia a mayor

tamaño tumoral, mayor índice proliferativo, amplificación de oncogenes y, a veces, a ausencia de receptores hormonales. En algunos estudios se correlaciona con una peor supervivencia. In vitro, la mutación del p53 se ha asociado a resistencia a agentes citotóxicos que dañan el DNA celular, como la ciclofosfamida, la doxorubicina, o la radioterapia, pero no a antimetabolitos como el 5-FU o el metotrexate¹²⁴.

Además de las alteraciones genéticas, una gran variedad de proteínas que intervienen en la diferenciación celular, la proliferación y/o la invasión, son expresadas de manera diferente en el tejido mamario normal y en las células tumorales. Entre las más conocidas se encuentran los receptores hormonales, cuyo valor como factor pronóstico es controvertido, y cuya importancia radica fundamentalmente en su valor como factor predictivo de respuesta a terapias endocrinas. Otros factores de crecimiento y/o sus receptores, como el neu, EGF, etc, es posible que, además de jugar un papel relevante en el proceso de carcinogénesis, tengan también valor pronóstico¹²⁴.

Las enzimas proteolíticas son un componente indispensable en el proceso de invasión tumoral, y, por tanto, podrían ser hipotéticamente buenos marcadores de la presencia de micrometástasis. Entre ellas se encuentran la catepsina D, la estromolisina-3, el activador del plasminógeno (uPA) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). Los datos acerca de su aplicabilidad clínica son aún muy preliminares¹²⁴.

Finalmente, el crecimiento tumoral por encima de los 0.2 centímetros requiere neovascularización. Datos preliminares sugieren que la densidad de los microvasos en el tumor primario, determinado por inmunohistoquímica (marcadores de células endoteliales: factor VIII, CD34, CD31), se correlaciona con una pobre diferenciación histológica y mayor probabilidad de metástasis, aunque esto no ha sido confirmado en todos los estudios¹²⁴.

1.6.3.3 Tratamiento sistémico

1.6.3.3.1 Quimioterapia adyuvante

Un alto porcentaje de pacientes con carcinoma de mama en estadio precoz va a desarrollar recurrencia de la enfermedad local o a distancia en algún momento de su evolución, a pesar de un tratamiento locorregional adecuado. El supuesto teórico sobre el que se basa la terapia adyuvante es la posibilidad de que dicho tratamiento pueda erradicar las eventuales micrometástasis ya presentes al diagnóstico. Desde un punto de vista biológico, se ha observado en modelos de tumores sólidos que la fracción de células en crecimiento es mayor cuanto menor es el volumen tumoral¹²⁹. Teóricamente, según esto, la enfermedad micrometastásica, por tener una mayor fracción de células en crecimiento, sería más sensible al tratamiento sistémico. Además, según el modelo de Goldie y Coldman, el porcentaje de células quimiorresistentes es directamente proporcional a la masa

tumoral¹³⁰, y por tanto, cuanto más precozmente se inicie el tratamiento sistémico mayores serán las posibilidades de éxito.

1.6.3.3.1.1 Papel de la quimioterapia adyuvante

Desde la década de los 50 han sido numerosos los ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia de distintas estrategias de tratamiento sistémico adyuvante. Estos estudios son muy heterogéneos tanto en número de pacientes incluidas, características de las mismas, estrategias terapéuticas empleadas, etc. Con el objetivo de homogeneizar los resultados y su interpretación, el Early Clinical Trialists' Collaborative Group llevó a cabo un metaanálisis que incluía el análisis ponderado de 33 estudios randomizados en los cuales se incluyeron 75.000 pacientes, con un seguimiento mediano de 10 años⁴⁰ (los resultados a 15 años, fruto de la reunión sostenida en Oxford en septiembre de 1995, están aún pendientes de publicación).

Las conclusiones del metaanálisis de la adyuvancia en el tratamiento del cáncer de mama están resumidos en la Tabla 2 (pag.52). Globalmente, los resultados obtenidos con esquemas de poli-quimioterapia fueron claramente superiores que los obtenidos con mono-quimioterapia. El régimen de quimioterapia más ampliamente empleado fue el CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo). El esquema CMF original del grupo de Bonadonna en Milán, continúa demostrando tras 20 años de seguimiento, un beneficio claro en supervivencia libre de enfermedad y en

supervivencia global¹³¹, tanto en mujeres premenopáusicas como en mujeres postmenopáusicas que recibieron una intensidad de dosis mayor del 85%. Estudios posteriores han establecido la duración óptima del tratamiento con CMF en 6 meses¹³². En el metaanálisis se concluye que la duración óptima de la adyuvancia debe ser de 4 a 6 meses. No está claro cuál de las múltiples versiones existentes del régimen CMF es superior. En enfermedad avanzada, el esquema con ciclofosfamida oral es superior a un esquema intravenoso trisemanal¹³³, pero esta comparación no se ha realizado en adyuvancia, y requeriría un gran número de pacientes y un largo seguimiento, ya que la diferencia esperada, si alguna, no puede ser muy grande. Otra conclusión del metaanálisis es que la adición al CMF de otras drogas, como la vincristina, la doxorubicina o la prednisona, no ha demostrado ser superior que el CMF sólo.

La reducción que produce el tratamiento adyuvante con quimioterapia en las *odds ratio* anuales de recidiva o muerte fueron similares en mujeres con ganglios axilares positivos o negativos, pero el aumento absoluto en la supervivencia a 10 años fue casi el doble en las primeras que en las segundas. La quimioterapia es más eficaz en pacientes premenopáusicas, aunque se observó beneficio en todos los grupos de edad con suficiente número de pacientes (mujeres < 70 años). La quimioterapia reducía el riesgo de recidiva un 37% en mujeres menores de 50 años frente a un 22% en las mayores de 50 años, y disminuía el riesgo de muerte un 27% en las primeras y un 14% en las segundas. Por ello, el empleo de

quimioterapia en mujeres postmenopáusicas está indicado fundamentalmente en aquellas con tumores pobres en receptores hormonales, o en combinación con tamoxifeno en aquellas con receptores estrogénicos positivos cuyo riesgo de recidiva sea considerablemente alto a pesar de la hormonoterapia.

Se ha postulado que el mayor beneficio de la quimioterapia en mujeres premenopáusicas es debido a su efecto quimiocastrante. No obstante, en las mujeres más jóvenes, que es en las que mayor impacto tiene el empleo de quimioterapia, es en las que menor incidencia se registra de amenorrea quimioinducida. Además, la ablación ovárica prolonga la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en mujeres premenopáusicas, pero no parece añadir ninguna ventaja a los beneficios obtenidos con quimioterapia. No obstante, es necesario obtener información adicional acerca del papel de añadir quimioterapia a la ablación ovárica, y acerca del valor relativo de ambas aproximaciones terapéuticas mediante una comparación directa.

Tabla 2. Porcentaje de reducción del odds ratio anual de recurrencia o muerte por cualquier causa en distintos subgrupos de pacientes con cáncer de mama en función del tratamiento adyuvante recibido.

Edad (años)	Tratamiento	Recurrencia (media +/- DS)	Mortalidad (media +/- DS)
< 50	Tam vs nada	27 +/- 07	NE
	QT vs nada	37 +/- 05	27 +/- 06
	QT+Tam vs QT	NS	NS
	QT+Tam vs Tam	NE	NE
≥ 50	Tam vs nada	30 +/- 02	19 +/- 03
	QT vs nada	22 +/- 04	14 +/- 05
	QT+Tam vs QT	28 +/- 03	20 +/- 04
	QT+Tam vs Tam	26 +/- 05	NS
Cualquiera	Tam vs nada		
	RE<10 fm/mg	13 +/- 04	11 +/- 05
	RE≥10 fm/mg	32 +/- 03	31 +/- 03

Abreviaturas: DS-desviación estándar; Tam-tamoxifeno; QT-quimioterapia; RE-receptores de estrógeno; NS-no significativo; NE-no evaluable.

1.6.3.3.1.2 Papel de las antraciclinas en la adyuvancia

Hasta el descubrimiento de los taxanos hace poco más de una década, la doxorubicina ha sido durante muchos años el fármaco conocido más activo en el cáncer de mama avanzado. A pesar de ello, su papel en la adyuvancia es controvertido. El metaanálisis no encontró una evidencia consistente a favor de la sustitución o adición de la doxorubicina al CMF⁴⁰. La mayoría de los estudios analizados en el metaanálisis incluyen la doxorubicina en esquemas convencionales de combinación de varios fármacos simultáneamente. El Southeast Oncology Group comparó el FAC (fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida) adyuvante con el CMF, sin encontrar diferencias significativas entre ambos tratamientos¹³⁴. Datos preliminares de un estudio similar¹³⁵, por el contrario, reflejan la

superioridad del FEC (fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) frente al CMF, si bien el FEC se dió a mayor intensidad de dosis que el CMF, por lo que el significado de estos hallazgos es incierto. En otro estudio publicado recientemente, en el que comparaban 2 versiones de FEC con 2 versiones de CMF en mujeres premenopáusicas con axila positiva, una de las versiones del FEC demostró superioridad en el límite de la significación estadística frente a una de las versiones de CMF¹³⁶. También se observó un discreto beneficio para un esquema que consistía en FAC más vincristina comparado con una versión del CMF con menor intensidad de dosis¹³⁷. Pero uno de los mayores estudios realizados comparando un esquema con antraciclinas con el CMF, el NSABP-B15¹³⁸, no demostró diferencias significativas. En él se randomizaron pacientes con axila positiva a recibir 6 ciclos de CMF ó 4 ciclos de AC (adriamicina, ciclofosfamida). La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fue similar en las 2 ramas. El NSABP concluyó que era mejor el AC por la mayor brevedad en la duración del tratamiento. De todos estudios lo único que se puede concluir es que, si algún beneficio ofrecen las antraciclinas en adyuvancia, éste es limitado. No obstante, en los esquemas de quimioterapia de combinación de varias drogas simultáneamente, cada una de ellas debe ser usada a un nivel de dosis inferior al que sería posible en monoterapia. Tanto en enfermedad avanzada como en el tratamiento adyuvante, existen datos que sugieren una relación dosis-respuesta para la doxorubicina en el rango de dosis estándar^{139,140}. Todo ello podría tal vez justificar la ausencia de beneficio

claro encontrado en el tratamiento adyuvante para una de las drogas más activas en el cáncer de mama.

Una estrategia diferente, que ha ofrecido resultados más consistentes a favor de la adriamicina, es el empleo secuencial de distintas combinaciones de fármacos. En un estudio realizado por el Cancer and Leukemia Group B (CALG-B), comparando 14 meses de tratamiento con CMFVP (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo, vincristina, prednisona), con 8 meses de CMFVP seguidos de 6 meses de VATH (vinblastina, doxorubicina, tiotepa, fluoximesterona), demostró mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global para la rama con antraciclinas, en las mujeres con más de 4 ganglios axilares afectos¹⁴¹. En un segundo estudio del mismo grupo, el tratamiento alternante con CMFPT (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo, prednisona, tamoxifeno) y VATH fue superior al tratamiento con CMFPT sólo, en mujeres premenopáusicas con axila positiva¹⁴². Dos estudios adicionales con esquemas de quimioterapia secuencial fueron llevados a cabo por el Instituto Nazionale di Tumori de Milán. En el primero de ellos, pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios axilares fueron randomizadas a recibir 12 ciclos de CMF ó 8 ciclos de CMF seguidos de 4 ciclos de adriamicina¹⁴³. El segundo estudio del grupo de Milán fue realizado en mujeres con infiltración tumoral de más de 4 adenopatías axilares. Una de las ramas de tratamiento consistía en 2 ciclos de CMF alternados con 1 ciclo de adriamicina, hasta un total de 12 ciclos. La segunda rama consistía en 4 ciclos de adriamicina iniciales, seguidos de 8

ciclos de CMF. Ambas ramas de tratamiento recibían la misma dosis total de los mismos fármacos, la única diferencia era el esquema de administración, alternante versus secuencial. Con un seguimiento de 10 años, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fue significativamente mejor para el esquema secuencial¹⁴⁴. Si se considera el tiempo total de administración de los 12 ciclos de quimioterapia, la intensidad de dosis sería similar en las 2 ramas. Si se considera el tiempo de administración de cada fármaco en particular, la intensidad de dosis de la adriamicina fue mucho mayor en la rama de tratamiento secuencial, y éste hecho diferencial ha sido argumentado por la mayoría de los autores como el justificante de la superioridad de este esquema de tratamiento. Asumiendo que el esquema de administración alternante es al menos tan eficaz como es tratamiento con CMF sólo, como sugiere el estudio del CALG-B antes mencionado¹⁴², muchos oncólogos han adoptado el esquema secuencial de Milán (Adriamicina x 4 => CMF x 6) como el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama estadio II y afectación de 4 ó más adenopatías axilares. Este esquema, sin embargo, no ha sido comparado directamente con CMF o FAC en este subgrupo de pacientes, y no está claro si es el hecho de contener antraciclinas o la mayor densidad de dosis el responsable de su beneficio terapéutico.

1.6.3.3.2 Nuevos fármacos

La vinorelbina, el paclitaxel y el docetaxel, son nuevos agentes citotóxicos muy prometedores, que han demostrado una actividad en el cáncer de mama avanzado que parece al menos similar a la observada con las antraciclinas¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Por este motivo, están empezando a ser incorporadas en el tratamiento adyuvante.

El Intergupo ha diseñado un estudio en el que randomiza a pacientes con axila positiva a recibir AC a 3 niveles de dosis, seguido o no de paclitaxel. El M.D.Anderson ha puesto en marcha un estudio en el que comparan 4 ciclos de paclitaxel con 4 ciclos de FAC, en ambos casos seguido de 4 ciclos de FAC. El MSKCC ha diseñado un esquema secuencial con adriamicina, paclitaxel y ciclofosfamida, administrando 3 ciclos de cada fármaco a las dosis máximas tolerables cada 2 semanas con G-CSF. En base a datos preliminares prometedores¹⁴⁹, este esquema va a ser comparado con 4 ciclos de AC seguido de consolidación con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea en pacientes con estadio II y afectación de 4 a 9 ganglios axilares. El NSABP también ha puesto en marcha dos estudios incorporando los taxanos: uno en el que compara AC seguido o no de paclitaxel, y otro en neoadyuvancia en el que randomiza a AC seguido o no de docetaxel. Los taxanos han sido incorporados asimismo en el ensayo de neoadyuvancia del Instituto Nazionale di Tumori de Milán. En él se compara el tratamiento con adriamicina adyuvante seguido de CMF, frente a adriamicina/taxol adyuvante seguido de CMF, frente a adriamicina/taxol

seguido de CMF neoadyuvantes, en mujeres con cáncer de mama susceptible de cirugía mayor de 2 cm.

1.6.3.3.3 Hormonoterapia adyuvante

1.6.3.3.3.1 Ooforectomía adyuvante

La ooforectomía fue el primer tratamiento sistémico eficaz empleado en el manejo del cáncer de mama metastásico. La mayoría de los estudios de ooforectomía adyuvante, quirúrgica o radioinducida, fueron realizados con bajo número de pacientes en la era pre-quimioterapia, cuando la determinación de los receptores hormonales aún no era una técnica disponible. No obstante, el metaanálisis reveló que la ooforectomía reducía significativamente el riesgo de recidiva en un 30%, y el riesgo de muerte en un 28%⁴⁰, beneficio bastante similar al obtenido con quimioterapia, aunque no existen estudios que comparen directamente estas dos estrategias terapéuticas. Si las pacientes hubieran sido seleccionadas en función de los receptores hormonales, es posible que el beneficio hubiera sido aún mayor. Por este motivo, existen actualmente varios ensayos en marcha con el fin de valorar el papel de la ablación ovárica, bien quirúrgica, radioinducida, o

quimioinducida (análogos de la LHRH), sólo o en combinación con quimioterapia y/o tamoxifeno.

1.6.3.3.3.2 Tamoxifeno adyuvante

Más de 30.000 mujeres han participado en ensayos randomizados de tamoxifeno adyuvante, en los cuales se ha demostrado que el tamoxifeno aumenta significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, disminuyendo un 32% el riesgo de recidiva y un 21% el riesgo de muerte, tanto en pacientes con ganglios axilares positivos como negativos⁴⁰. Aunque el beneficio fue mayor en las pacientes postmenopáusicas, en las mujeres menores de 50 años también se observó una reducción significativa del riesgo de recidiva. El efecto sobre la mortalidad en mujeres premenopáusicas no fue valorable por insuficiente número de pacientes. De la misma manera, la ventaja fue más llamativa en las pacientes con receptores estrogénicos positivos, aunque también se observó un discreto beneficio en las mujeres con receptores hormonales negativos.

La combinación de quimioterapia y tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas mejora la supervivencia libre de enfermedad respecto al tratamiento con quimioterapia o tamoxifeno solos, y aumenta la supervivencia respecto al tratamiento con quimioterapia sola.

El tamoxifeno parece, por lo tanto, y dada su menor toxicidad, el tratamiento de elección en mujeres postmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos. Aunque globalmente en mujeres mayores de 50 años la quimiohormonoterapia no mejora la supervivencia respecto al tratamiento sólo con hormonoterapia, el estudio llevado a cabo con mayor número de pacientes por el NSABP, en el cual comparaban el tratamiento con tamoxifeno con o sin quimioterapia en mujeres postmenopáusicas con ganglios axilares y receptores hormonales positivos, sí demuestra una reducción de la mortalidad para el tratamiento combinado¹⁴⁹. Por ello, tal vez en aquellas pacientes con alto riesgo de recidiva, esté indicado añadir quimioterapia a la hormonoterapia.

Como la quimioterapia es eficaz en las mujeres postmenopáusicas independientemente del estado de los receptores hormonales, éste parece el tratamiento de elección en aquellas con receptores estrogénicos negativos. Algunos autores postulan en este último caso, especialmente si el riesgo de recidiva es elevado, el añadir tamoxifeno, dado que ejerce un efecto, si bien discreto, también en las pacientes con receptores hormonales negativos, y, globalmente, la quimiohormonoterapia mejora la supervivencia frente al tratamiento sólo con quimioterapia.

En las mujeres premenopáusicas, el tamoxifeno reduce el riesgo de recurrencia en menor medida que la quimioterapia (27% versus 37%), y no está claro que reduzca la mortalidad. Además, la combinación de

quimiohormonoterapia no parece ofrecer beneficio alguno frente al tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia solas. Por todo ello, la quimioterapia es el tratamiento de elección en mujeres premenopáusicas, siendo razonable como segunda alternativa el tamoxifeno si el tumor es rico en receptores hormonales, especialmente en las premenopáusicas de mayor edad.

En relación a la dosis y la duración del tratamiento con tamoxifeno, aún no está todo contestado. Del metaanálisis se concluye que la dosis no debe ser mayor a 20 mgr diarios, durante un mínimo de 2 años⁴⁰. Comparaciones indirectas sugieren que incluso la administración durante mayores periodos de tiempo puede ofrecer beneficios adicionales. El metaanálisis de los 5 estudios randomizados comparando el tratamiento con tamoxifeno durante 3 a 5 años frente a 1 a 2 años, mostró una reducción significativa del riesgo de recidiva (22%+/-8%), pero no una disminución significativa del riesgo de muerte (7%+/-11%). Otro estudio posterior del NSABP en pacientes con axila negativa concluyó que más de 5 años no eran mejor que 5 años¹⁵¹. A la espera de la publicación de varios estudios similares actualmente en marcha, parece razonable el empleo de tamoxifeno durante 5 años. Cuando se da en combinación con quimioterapia, la mayoría de los autores prefieren administrarlo secuencialmente, para evitar toxicidades aditivas y la posibilidad de interacciones negativas entre ambas terapias, aunque no existen estudios que apoyen esta práctica habitual.

Otros efectos del tamoxifeno observados en el metaanálisis⁴⁰, son un discreto aumento en la incidencia de carcinoma de endometrio, y una reducción del 39% de riesgo de desarrollar carcinoma de mama contralateral. Asimismo, parece que el tamoxifeno podría reducir la osteoporosis y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Esto último está aún por confirmar (metaanálisis de 1995, pendiente de publicación).

1.6.3.3.4 Tratamiento sistémico: consideraciones prácticas

La decisión de cuándo indicar un tratamiento sistémico adyuvante y cuál, es un ejercicio complejo que requiere la estimación del riesgo de recidiva y de la toxicidad esperada en cada paciente concreto. Para ello es necesario tener en cuenta y valorar de manera conjunta múltiples factores: el tamaño tumoral, el número de ganglios axilares afectos, la edad, los receptores hormonales, la existencia de enfermedades médicas o psiquiátricas asociadas, etc, por lo que es difícil dar pautas generales de tratamiento. El tratamiento sistémico adyuvante puede ser obviado en aquellas pacientes con un riesgo de recidiva inferior al 10%, ya que el beneficio esperado en términos absolutos es tan bajo que no justifica el coste y la toxicidad del mismo.

En pacientes con ganglios axilares negativos, especialmente aquellas con tumores bien diferenciados menores de 1 centímetro, receptores hormonales positivos y mayores de 35 años, la abstención terapéutica es una opción razonable, ya que el riesgo estimado de recurrencia oscila entre en 5 y un 15%. Para otro tipo de pacientes con axila negativa, 6 meses de CMF, tamoxifeno, o ambas, son alternativas válidas de tratamiento en función de distintos factores como el tamaño del tumor primario, la edad, los receptores hormonales o el grado de diferenciación histológica. Para las pacientes premenopáusicas, generalmente el CMF es el tratamiento de elección, aunque el tamoxifeno es una alternativa razonable si el tumor es rico en receptores hormonales, especialmente si es pequeño, o si no es aconsejable el empleo de quimioterapia por existir patología médica asociada que lo contraindique. La combinación de ambos tratamientos no añade ningún beneficio adicional al empleo de cualquiera de los dos individualmente, en mujeres premenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas con axila negativa, el tamoxifeno es generalmente el tratamiento de elección, aunque puede ser combinado con CMF si el riesgo estimado de recidiva es alto (tumor primario grande, mal diferenciado, etc)¹⁵².

En pacientes premenopáusicas con metástasis axilares, el tratamiento indicado es la quimioterapia, siendo el esquema más comunmente empleado el CMF; algunos autores recomiendan otro régimen con mayor intensidad de dosis, como el esquema secuencial de Milán (Adr x 4=>CMF x 8), en las

mujeres de alto riesgo, especialmente en aquellas con afectación de más de 4 adenopatías axilares. Cuatro ciclos de AC son equivalentes a 6 ciclos de CMF, y, a pesar de la alopecia que produce y su potencial cardiotóxico, muchos especialistas lo prefieren por su corta duración. El empleo de seis ciclos de FAC no es más eficaz, es más tóxico y requiere el mismo tiempo de administración que el CMF, por lo que la amplia difusión de su empleo no está justificada. De la misma manera que en las pacientes sin metástasis ganglionares, no existe indicación de tratamiento combinado con quimiohormonoterapia en las mujeres premenopáusicas. En las pacientes postmenopáusicas con ganglios axilares positivos, puede emplearse el tamoxifeno como única modalidad terapéutica, especialmente si el tumor es rico en receptores hormonales, la edad es avanzada, no existe afectación de muchos ganglios axilares, o existe alguna enfermedad médica concomitante. En las pacientes de mayor riesgo de recidiva, en las más jóvenes o en aquellas con tumores pobres en receptores hormonales la combinación de quimioterapia y tamoxifeno es el tratamiento de elección¹⁵².

1.6.4 Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado

1.6.4.1 Definición

La definición de carcinoma de mama localmente avanzado es imprecisa, e incluye pacientes con estadios IIIB en todos los casos, y, en

algunas series, también estadios III operables (IIIA) y estadios IV por adenopatías supraclaviculares ipsilaterales.

Esta entidad abarca un conjunto de pacientes con tumores de comportamiento biológico muy heterogéneo, desde aquellos con tumores de lento crecimiento localmente avanzados por un diagnóstico tardío, circunstancia que ocurre con más frecuencia en países no industrializados, hasta tumores de crecimiento y evolución extraordinariamente agresivos (carcinoma inflamatorio).

Aproximadamente un 10-20% de los cánceres de mama diagnosticados en países industrializados se presentan en estadios localmente avanzados¹⁷. El tratamiento de estos pacientes y su pronóstico depende de la definición empleada. Los estadios III operables deben manejarse siguiendo las mismas pautas que en los estadios II. Los pacientes con metástasis supraclaviculares deben ser tratados como cualquier estadio IV por metástasis en otras localizaciones, aunque su pronóstico es discretamente mejor. En esta sección nos centraremos en el manejo de los estadios III inoperables.

1.6.4.2 Tratamiento sistémico

Los resultados obtenidos históricamente con cirugía o radioterapia como única modalidad de tratamiento en el cáncer de mama localmente

avanzado son muy pobres^{153,154}. Esto hizo que fuera en esta entidad donde primero se ensayara el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama. El índice de respuestas obtenidas con distintos esquemas de quimioterapia, generalmente basados en antraciclinas, oscilan entre un 70 y un 90%, con un 10-15% de respuestas completas patológicas^{155,156}. Los resultados de las series tratadas con quimioterapia neoadyuvante, tanto en relación a la supervivencia libre de enfermedad como a la supervivencia global, son considerablemente superiores a los obtenidos con cirugía o radioterapia en las series históricas.

1.6.4.3 Tratamiento local

Lo que está aún por definir es cuál es la modalidad de tratamiento local que debe seguir al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante: la cirugía, la radioterapia, o ambas. Dos estudios randomizados han comparado la mastectomía frente a la radioterapia tras 3 ciclos de tratamiento con quimioterapia, no observando diferencias significativas ni en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global^{157,158}. Excelentes índices de control local han sido obtenidos en series no controladas tratadas con quimioterapia seguida de cirugía y radioterapia pre o postquirúrgica¹⁵⁹, aunque no existen estudios randomizados que comparen la combinación de ambos tratamientos locales con cirugía o radioterapia sólo.

El enfoque terapéutico más ampliamente difundido es el empleo de un esquema con antraciclinas hasta máxima respuesta, seguido de mastectomía, quimioterapia adyuvante y, finalmente, radioterapia de consolidación. Los índices de control local obtenidos de esta manera oscilan en torno al 70%, con índices de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global a 5 años del 35% y el 50%, respectivamente.

1.6.5 Tratamiento del cáncer de mama metastásico

1.6.5.1 Generalidades

El cáncer de mama metastásico es incurable con los tratamientos convencionales. El impacto que tiene el tratamiento sistémico en la supervivencia es una cuestión difícil de contestar. Uno de los principales obstáculos a la hora de responder a esta pregunta radica en la ausencia de estudios randomizados de tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia versus observación. Dado el claro potencial cuando menos paliativo del tratamiento sistémico, dichos estudios ya no son éticamente realizables. La heterogeneidad del comportamiento biológico del cáncer de mama hace que la selección adecuada de controles históricos sea una tarea complicada. No caben dudas, sin embargo, que las pacientes que responden al tratamiento viven más que las que no, aunque es posible que las pacientes respondedoras tuvieran una supervivencia mayor también sin tratamiento. De hecho, las pacientes con mayor tasa de respuestas, es decir, las pacientes con bajo número de localizaciones metastásicas, metástasis no viscerales, y tumores ricos en receptores hormonales, tienen mejor supervivencia global independientemente de la respuesta al tratamiento¹⁶³.

1.6.5.2 Tratamiento hormonal

Debido a su menor toxicidad, el tratamiento endocrino es el tratamiento de elección en las pacientes que reúnen características de

hormonodependencia. Aproximadamente un tercio de las pacientes sin seleccionar reponen a un tratamiento hormonal, y las candidatas adecuadas lo hacen en un 70% de los casos. Además de la edad, el estado menopáusico y la positividad de los receptores hormonales, son factores predictores de respuesta la localización ganglionar o cutánea de las metástasis, el presentar un intervalo libre de enfermedad prolongado (mayor de 12 meses), y el haber respondido a un tratamiento hormonal previo¹⁷. La duración de la respuesta generalmente oscila entre 6 meses y 2 años. No existe evidencia de que la combinación de varios tratamientos hormonales sea superior a su empleo secuencial.

Existe poca evidencia de que unas formas de hormonoterapia sean más efectivas que otras, y la indicación de una u otra se hace en función de su perfil de toxicidad y del estado menopáusico. Así, la ooforectomía, ya sea quirúrgica, radioinducida, o química (análogos de la LHRH), sólo es eficaz en pacientes con ovario funcionante, es decir, pacientes premenopáusicas. Por el contrario, los inhibidores de las aromatasas ejercen su acción antitumoral preferentemente en pacientes en las cuales la producción de estrógenos es principalmente periférica, es decir, en mujeres postmenopáusicas. En pacientes premenopáusicas, el tratamiento hormonal de elección es la ablación ovárica. Por su menor morbilidad y su reversibilidad, el empleo de análogos de la LHRH ha desplazado a la ooforectomía quirúrgica. El tamoxifeno es otra alternativa eficaz en las pacientes premenopáusicas, aunque es más activo, y de hecho es el

tratamiento de elección, en pacientes postmenopáusicas. Otras alternativas de tratamiento en las pacientes postmenopáusicas, relegadas a segundas o sucesivas líneas por su mayor toxicidad, son el acetato de megestrol o la aminoglutetimida, recientemente desplazados por los nuevos inhibidores de la aromataza, menos tóxicos (4-hidroxiandrostendiona, letrozole, anastrozole,...)¹⁶⁶.

1.6.5.3 Tratamiento con quimioterapia

1.6.5.3.1 Tratamiento convencional

El tratamiento con quimioterapia está indicado en pacientes hormonorrefractarias, o de entrada si existe afectación visceral extensa o progresión tumoral rápida. El cáncer de mama metastásico es moderadamente sensible a más de 30 agentes citotóxicos, con actividad que oscila en torno al 20-30% en monoterapia, a excepción de las antraciclinas que es algo superior (40%)¹⁶⁷. La duración de la respuesta a la quimioterapia oscila entre 6 meses y un año, y la supervivencia mediana de los respondedores entre 15 y 33 meses. Aunque la combinación de varios fármacos produce una mayor tasa de respuestas (respuestas globales del 50-80% con un 10-25% de respuestas completas), estudios randomizados no han demostrado de manera consistente un beneficio en términos de supervivencia¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Estudios randomizados comparando regímenes de poliquimioterapia con y sin adriamicina muestran, en general, mayor tasa de

respuestas y una discreta ganancia en supervivencia para los primeros, si bien a expensas de una mayor toxicidad¹⁷² (fundamentalmente alopecia y cardiotoxicidad).

La duración óptima del tratamiento es aún una cuestión no del todo aclarada. Estudios prospectivos randomizados han mostrado que el tratamiento ininterrumpido hasta la progresión puede prolongar el intervalo libre de progresión y la calidad de vida en pacientes sintomáticas, sin aumentar la supervivencia y a expensas de una mayor toxicidad^{174,175}.

1.6.5.3.2 Nuevos fármacos

Desde la introducción de la doxorubicina en la década de los 70, ningún fármaco había demostrado una actividad al menos equivalente hasta la aparición de los taxanos a finales de los 80. El paclitaxel y el docetaxel han demostrado un índice de respuestas del 30-65% en primera línea, y son activos en pacientes antraciclín-resistentes (25-45% de respuestas)¹⁷⁶. En estudios iniciales, aunque posteriormente no confirmado por otros autores, la combinación de la doxorubicina y el paclitaxel obtuvo una tasa de respuestas del 90% con un 40% de respuestas completas¹⁷⁷. Los resultados preliminares de un estudio randomizado han demostrado que la adriamicina y el paclitaxel en monoterapia tienen una actividad terapéutica similar (índice de respuestas del 33%), y que la combinación de ambos, si bien

aumenta el porcentaje de respuestas (46%) y el intervalo libre de progresión, no prolonga la supervivencia¹⁷⁸.

Otros nuevos fármacos con actividad prometedora en el cáncer de mama metastásico son la vinorelbina, las antrapirazonas (diseñadas para disminuir la cardiotoxicidad de las antraquinonas), y las fluoropirimidinas orales¹⁷⁹.

1.6.5.3.3 Quimioterapia de intensificación

Otra nueva estrategia en el manejo del cáncer de mama metastásico es el empleo de altas dosis de quimioterapia con rescate con células progenitoras hematopoyéticas. En la mayoría de los estudios es empleada en pacientes quimiosensibles tras un tratamiento con quimioterapia convencional de inducción. Los resultados obtenidos en estudios no controlados es de un 80% de respuestas globales, con una conversión de respuestas parciales en respuestas completas de un 25%, y un 20% de pacientes libres de enfermedad a los 5 años¹⁸⁰. Los resultados preliminares de un pequeño estudio randomizado mostraron que la supervivencia fue significativamente superior en las pacientes tratadas con altas dosis de quimioterapia que en las que fueron tratadas con quimioterapia convencional¹⁸¹. En un segundo estudio, 98 pacientes en remisión completa tras un tratamiento convencional fueron randomizadas a recibir altas dosis de quimioterapia con transplante de médula ósea de consolidación o a observación y tratamiento con altas dosis de quimioterapia a la recidiva. La

supervivencia libre de enfermedad fue superior en las pacientes que fueron transplantadas de entrada, pero la supervivencia global, por el contrario, fue significativamente mayor en las que fueron randomizadas a observación y trasplante en la progresión (3.2 años versus 1.9 años, $p=0.04$)¹⁸². Varios estudios randomizados están actualmente en marcha en Estados Unidos y Europa. Hasta que no se disponga de datos más concluyentes, es tratamiento con altas dosis de quimioterapia debe ser considerado experimental.

1.6.5.4 Nuevas estrategias

Los receptores de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el HER-2/neu, frecuentemente sobreexpresados en el cáncer de mama, se han convertido en una nueva diana terapéutica. Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, en estudios preclínicos realizados en xenoinjertos, potencian la actividad de la doxorubicina, el cisplatino o el paclitaxel. Anticuerpos monoclonales frente al HER-2/neu inhiben el crecimiento de xenoinjertos BT-474 de carcinoma de mama. En un estudio fase II con anticuerpos anti-HER-2/neu, realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico intensamente pretratadas, se observó una tasa de respuestas del 12%. En otro estudio realizado en el mismo tipo de pacientes en combinación con cisplatino, se obtuvo un 25% de repuestas¹⁷⁹. Otra líneas de investigación prometedoras en desarrollo son las vacunas contra antígenos comunmente expresados en adenocarcinomas

(muc-1), las toxinas o radioisótopos conjugados con factores de crecimiento o anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la angiogénesis, etc..

1.7 CANCER DE MAMA DE ALTO RIESGO

1.7.1 Definición

El factor pronóstico más importante en el cáncer de mama es el número de ganglios axilares afectados. Se entiende como cáncer de mama de alto riesgo todo carcinoma de mama en estadio II ó III con afectación tumoral de 10 ó más adenopatías axilares. Este subgrupo de pacientes, a pesar de tratarse teóricamente de estadios localizados, tienen un altísimo riesgo de diseminación metastásica, y menos del 5% sobreviven 10 años en ausencia de tratamiento sistémico¹⁸⁸.

1.7.2 Tratamiento convencional

Las indicaciones para el manejo terapéutico del carcinoma de mama con afectación de 10 ó más adenopatías axilares son similares a las comentadas para estadios precoces en secciones anteriores de esta tesis. El tratamiento consiste, por lo tanto, en resección quirúrgica mediante mastectomía o cirugía conservadora y vaciamiento axilar, seguida de quimioterapia adyuvante con esquemas basados en antraciclinas, y,

finalmente, radioterapia sobre la mama o la pared torácica y cadenas ganglionares de drenaje. A pesar del tratamiento multidisciplinario, el 50-75% de las pacientes recidivan, y la supervivencia global a los 5 años es del 40-65%, y de menos del 30% a los 10 años¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Estos subóptimos resultados obtenidos con quimioterapia convencional en este subgrupo de pacientes han llevado al desarrollo, a lo largo de la última década, de nuevas estrategias terapéuticas más agresivas, como es el empleo de altas dosis de quimioterapia.

1.7.3 Nuevas estrategias

1.7.3.1 Consideraciones teórico-experimentales

Skipper et al observaron en modelos animales de leucemia que los tumores crecían de manera exponencial en un porcentaje constante por unidad de tiempo, independientemente del número de células presentes. Así mismo, demostraron que el tratamiento con agentes citotóxicos en estos modelos tumorales animales, producía la muerte celular en una fracción de células constante, no relacionada con el volumen tumoral, y que existía una relación logarítmica lineal entre la dosis de fármaco administrada y la muerte celular¹⁹². Hallazgos similares han sido observados en modelos animales de tumores sólidos, como el carcinoma de pulmón de Lewis, el carcinoma de colon 38, el sarcoma osteogénico de Ridgeway, y el adenocarcinoma de mama C34¹⁹³. En este modelo lineal, existe cierta

relación dosis-respuesta en prácticamente todos los fármacos. Existe una dosis por debajo de la cual no se produce ningún efecto antitumoral; por encima de este umbral se da un incremento lineal de actividad con incrementos sucesivos de dosis, y, finalmente, se llega a una dosis más allá de la cual no se obtiene beneficio terapéutico adicional y sí continúa aumentando la toxicidad (fase meseta). Es muy importante, por lo tanto, determinar para cada fármaco y en cada tipo de tumor, en qué rango de dosis se encuentra la fase lineal de la curva dosis-respuesta, la amplitud de dicho rango, y la pendiente de la curva a ese nivel. Así, por ejemplo, el rango es mucho más estrecho con fármacos como los antimetabolitos, alcanzándose rápidamente la fase meseta con pequeños incrementos de dosis, que con agentes alquilantes o con la radioterapia.

No obstante, muchos modelos experimentales, especialmente de tumores sólidos, no siguen una cinética exponencial. Un modelo de cinética tumoral alternativo es el Gompertziano, según el cual el tiempo que tarda un tumor en duplicar su volumen no es constante, sino que va aumentando a medida que el tumor crece¹⁹⁴. El crecimiento celular, por lo tanto, es mucho más rápido cuanto menor volumen tumoral existe. Según este modelo, las células tumorales residuales tras un tratamiento con quimioterapia tenderían a recrecer muy rápidamente. Una interpretación pesimista de esta hipótesis, es que un tratamiento más agresivo, si no logra erradicar completamente toda la enfermedad, se traduciría en un beneficio real en supervivencia mínimo. En cualquier caso, si la regresión neoplásica en respuesta al

tratamiento es proporcional al índice de crecimiento tumoral, la quimioterapia a altas dosis debería tener su mayor impacto cuando la enfermedad tumoral es mínima. Independientemente del modelo cinético, exponencial o Gompertziano, la administración frecuente de quimioterapia impediría el recrecimiento de las células tumorales residuales y el desarrollo de líneas celulares resistentes¹⁹⁵, y aumentaría teóricamente las posibilidades de una erradicación completa de la enfermedad tumoral.

Basado en estos modelos teórico-experimentales, se ha ido desarrollando un nuevo concepto que ha despertado creciente interés: el aumento de la intensidad de dosis. La intensidad de dosis fue definida por Hriniuk como la cantidad de fármaco administrado por unidad de tiempo¹⁹⁶. Existen dos estrategias para incrementar la intensidad de dosis : aumentar la dosis de fármaco administrada (escalada de dosis), o disminuir el intervalo de tiempo entre cada ciclo (densidad de dosis).

1.7.3.2 Escalada de dosis

El método más comunmente empleado para aumentar la intensidad de dosis ha sido el incrementar la cantidad de fármaco o fármacos administrados, manteniendo el intervalo entre las dosis constante. En estudios retrospectivos parece existir una correlación entre la intensidad de dosis recibida y la supervivencia, en pacientes con carcinoma de mama

estadio II tratadas con quimioterapia adyuvante, dentro del rango de dosis convencional^{197,198}.

Los estudios prospectivos randomizados diseñados para valorar la dosis como variable independiente no ofrecen resultados muy concluyentes. En el cáncer de mama metastásico, varios ensayos randomizados han demostrado que una reducción de dosis respecto a la dosis estándar compromete la tasa de respuestas y la supervivencia^{199,200}. Sin embargo, ensayos que comparan el tratamiento estándar con dosis superiores, como el trabajo de Marscher escalando la dosis de epirrubicina²⁰¹, o el de Hortobagyi escalando la dosis de FAC²⁰², no han observado beneficio significativo a favor de la rama de tratamiento más intensivo.

Existen 2 estudios que evalúan el papel de la intensidad de dosis de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama en estadio precoz con ganglios axilares positivos. En el estudio B22 del grupo cooperativo NSABP, 2300 pacientes fueron randomizadas a recibir 3 niveles de dosis de ciclofosfamida dentro del esquema AC: 4 ciclos de AC a dosis estándar, 4 ciclos de AC con la misma dosis total de ciclofosfamida que el primer grupo pero administrada únicamente en los 2 primeros ciclos, ó 4 ciclos de AC con el doble de dosis de ciclofosfamida por ciclo en los 4 ciclos (es decir, el doble de dosis total). No se observaron diferencias significativas ni en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global entre ninguna de las 3 ramas, con un seguimiento mediano de 5 años²⁰³. En un segundo

estudio, llevado a cabo por el grupo cooperativo CALGB, 1600 pacientes fueron randomizadas a recibir 3 esquemas distintos de FAC: 6 ciclos de FAC a dosis estándar, 4 ciclos de FAC con mayor intensidad de dosis que el primer grupo pero la misma dosis total, ó 4 ciclos de FAC cuya dosis total e intensidad de dosis eran el 50% que las del segundo grupo. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron significativamente superiores en los 2 primeros grupos comparados con el tercero, pero las diferencias observadas en los 2 primeros grupos entre sí no fueron significativas²⁰⁴. Estos resultados son compatibles al menos con la existencia de un umbral terapéutico, por debajo del cual reducciones de dosis comprometen la supervivencia, y tal vez proporcionen cierta evidencia de una relación dosis-respuesta. Otros autores interpretan, por el contrario, que probablemente las dosis estándar de FAC estén próximas al “plateau” terapéutico de la curva dosis-respuesta, por lo que mayores incrementos de la dosis ofrecerían escasos beneficios adicionales.

Los grandes avances producidos en las últimas dos décadas en el tratamiento de soporte, con el desarrollo de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) y de las técnicas de extracción y preservación de células progenitoras hematopoyéticas, tanto de médula ósea como de sangre periférica, han permitido la aplicación de dosis de quimioterapia de 3 a 20 veces superiores a las convencionales, especialmente de fármacos cuya toxicidad limitante de dosis es la hematológica. Si una escalada de dosis importante es posible mediante un

tratamiento de soporte que minimice la toxicidad, la fase linear de la curva dosis-respuesta podría teóricamente ser explorada en fármacos con escasa actividad a dosis estándar, asumiendo que el rango de dosis convencional se encontrara por debajo de su umbral terapéutico. En el caso de fármacos cuya pendiente de la fase linear de la curva dosis-respuesta sea muy prominente y/o abarque un amplio rango de dosis, la escalada de dosis iría acompañada de un aumento notable de su actividad terapéutica.

A principios de la década de los 80 se iniciaron una serie de estudios fase I con agentes alquilantes y rescate con células progenitoras hematopoyéticas en distintos tumores malignos. En ellos se observó una tasa de respuestas mucho mayor de la esperada en pacientes con carcinoma de mama refractario²⁰⁵. Las distintas toxicidades no hematológicas de diferentes agentes alquilantes, y la ausencia de resistencia cruzada entre ellos, incluso su actividad sinérgica en algunos modelos experimentales²⁰⁶, llevó al desarrollo de esquemas de altas dosis de fármacos alquilantes en combinación. El alto índice de respuestas observado en pacientes con carcinoma de mama quimiorresistente, motivó su empleo como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama metastásico. En un estudio precoz, en el cual 22 pacientes premenopáusicas con carcinoma de mama estadio IV fueron tratadas con un sólo ciclo de altas dosis de ciclofosfamida, cisplatino y carmustina y trasplante de médula ósea, se observaron una tasa de respuestas globales del 72% con un 54% de respuestas completas. Con un seguimiento superior a 8 años, 3 de ellas (14%) permanecen vivas sin

evidencia de enfermedad²⁰⁷. Aunque es difícil sacar conclusiones dado el bajo número de pacientes, estos resultados iniciales sugerían que un pequeño porcentaje de pacientes podían alcanzar remisiones duraderas.

En estos trabajos preliminares se observó que las pacientes que más se beneficiaban de esta estrategia terapéutica eran aquellas con tumores sensibles a la quimioterapia convencional y con bajo volumen tumoral, por lo que el siguiente paso fue el ensayo de altas dosis de quimioterapia con rescate celular en pacientes con carcinoma de mama avanzado respondedoras a un tratamiento de inducción con quimioterapia a dosis estándar. En distintos estudios fase II se observaron una tasa de respuestas del 80%, con más de un 50% de respuestas completas. A favor de una relación dosis-respuesta iría el hecho de que un 28% de respuestas parciales tras el tratamiento convencional de inducción se convertían en respuestas completas tras la quimioterapia de altas dosis. A pesar del alto índice de respuestas, no obstante, la mayoría de las pacientes recidivaban en el transcurso de un año, generalmente en zonas de enfermedad tumoral previa, y la supervivencia mediana era de aproximadamente 14 meses, no muy diferente de la observada con quimioterapia convencional. Un 10-30% de las pacientes permanecían libres de progresión a los 3 años²⁰⁸⁻²¹⁰. La mortalidad tóxica fue del 10-12%, porcentaje que ha tendido a reducirse en los últimos años. Los resultados preliminares de un pequeño estudio randomizado monoinstitucional, mostraron una supervivencia significativamente superior para la rama de tratamiento con altas dosis de

quimioterapia comparado con el tratamiento con quimioterapia a dosis estándar¹⁸¹. Varios estudios randomizados multicéntricos están actualmente en marcha en Estados Unidos y Europa.

Bajo las asunciones teóricas previamente comentadas, el contexto clínico donde la aplicación de altas dosis de quimioterapia tiene mayores posibilidades de mostrar una ventaja terapéutica es en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama de alto riesgo. En este contexto, el volumen tumoral es mínimo (microscópico), y el índice de crecimiento celular teóricamente máximo, y, por lo tanto, la sensibilidad a la quimioterapia mayor. Entre las series con un seguimiento más largo se encuentra la de la Universidad de Duke en Estados Unidos. En este estudio fase II llevado a cabo por Peters et al, 85 pacientes con carcinoma de mama con afectación de 10 ó más adenopatías axilares (64 pacientes en estadio II, 21 pacientes en estadio III) fueron tratadas con 4 ciclos de CAF adyuvante a dosis estándar seguidos de un ciclo de consolidación con altas dosis de carmustina, ciclofosfamida y cisplatino y transplante de médula ósea. La mayoría de las pacientes recibieron radioterapia locorregional, y aquellas con receptores hormonales positivos recibieron además tamoxifeno. Los resultados preliminares, publicados con un seguimiento mediano de 2.5 años, mostraron una supervivencia libre de enfermedad del 72% y una supervivencia global del 79%, con una mortalidad tóxica del 12%²¹¹. Una actualización reciente de los datos tras 5 años de seguimiento mostraba una supervivencia libre de enfermedad prácticamente sin cambios²¹². Estos

resultados fueron comparados con los de un grupo control de pacientes, seleccionadas en función de la edad y del número de ganglios axilares afectos de 3 estudios con quimioterapia convencional del grupo CALG-B. Las pacientes tratadas con quimioterapia a dosis estándar presentaban una supervivencia libre de enfermedad a 2.5 y 5 años del 50% y 35%, respectivamente, datos significativamente inferiores a los obtenidos con quimioterapia de altas dosis.

En otro estudio no controlado realizado por Somlo et al, 114 pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo (40 estadios II con ≥ 10 ganglios axilares, 52 estadios IIIA y 22 estadios IIIB), fueron tratadas, después de un tratamiento adyuvante convencional, con altas dosis de etopósido, ciclofosfamida y adriamicina o cisplatino con rescate con células progenitoras hematopoyéticas. Con un seguimiento mediano de 46 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue del 71%, 57% y 50%, y la supervivencia global del 82%, 79% y 72%, para las pacientes en estadios II, IIIA y IIIB, respectivamente. La mortalidad tóxica fue del 1%²¹³. Resultados similares fueron observados en el estudio llevado a cabo por el North American Bone Marrow Transplant Group, en el cual 91 pacientes con estadios II/III de alto riesgo recibieron quimioterapia adyuvante estándar con antraciclinas seguido de altas dosis de tiotepa y ciclofosfamida y soporte con células madre hematopoyéticas. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 75% y la mortalidad tóxica del 4%²¹⁴. El grupo cooperativo español SOLTI y el grupo del Hospital Universitario de

Valencia, asimismo, trataron a 93 pacientes con estadios II/III y afectación de más de 10 adenopatías axilares afectas, con 6 ciclos de FEC adyuvante seguido de un ciclo de altas dosis de CTC (ciclofosfamida, tiotepa, y carboplatino) o CEM (ciclofosfamida, etopósido y melfalán), y soporte con células madre de sangre periférica. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 80%²¹⁵, significativamente superior a su control histórico (60%).

Recientemente, se ha publicado una recopilación de los resultados de 662 pacientes con cáncer de mama tratadas con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea en 33 instituciones diferentes de Estados Unidos. El 78% de las pacientes tenían afectación de 10 ó más adenopatías axilares, el 16% entre 4 y 9, y el 6% menos de 4. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 69% y la supervivencia global del 79%²¹⁶.

El único estudio randomizado cuyos resultados preliminares han sido presentados, es el llevado a cabo por el grupo holandés de Rodenhuis et al. Noventa y siete pacientes con estadios II/III de alto riesgo, definido en su estudio como la presencia de una adenopatía apical axilar positiva determinada por biopsia infraclavicular, fueron incluidas en el estudio. El tratamiento consistía en 3 ciclos de FEC seguidos, en las pacientes con al menos mínima respuesta clínica local, por resección quirúrgica con vaciamiento axilar. Después de la cirugía, las pacientes se randomizaban a

un 4º ciclo de FEC o a altas dosis de ciclofosfamida, tiotepa y carboplatino, y soporte con células madre hematopoyéticas de sangre periférica. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los 5 años (seguimiento mediano de 42 meses), fueron similares en ambas ramas de tratamiento. Las 2 ramas del estudio tenían mejor supervivencia que los controles históricos²¹⁷.

Actualmente hay dos estudios randomizados en marcha en Estados Unidos. En el estudio del CALG-B, las pacientes con carcinoma de mama y más de 10 adenopatías axilares positivas son randomizadas a recibir tratamiento adyuvante con CAF seguido de cisplatino, carmustina, y ciclofosfamida a dosis aplasiantes con rescate con células madre hematopoyéticas, o a los mismos fármacos a dosis que no requieren soporte celular. El estudio del ECOG randomiza a las pacientes a recibir tratamiento con quimioterapia convencional seguido o no de quimioterapia a altas dosis y trasplante de médula ósea. Los resultados de estos estudios serán de vital importancia para definir el papel de la quimioterapia a altas dosis en el tratamiento del cáncer de mama de alto riesgo.

1.7.3.3 Densidad de dosis

Otra estrategia posible para aumentar la intensidad de dosis es reducir el intervalo de tiempo entre la administración de un ciclo de quimioterapia y el siguiente, es decir, aumentar la densidad de dosis. Teóricamente, la administración frecuente de quimioterapia impediría el recrecimiento de las células tumorales residuales y el desarrollo de líneas celulares tumorales resistentes, aumentando las posibilidades de una erradicación completa de la enfermedad tumoral. Para algunos autores, esta estrategia es más factible que tenga un impacto en la supervivencia, ya que la enfermedad tumoral es un conjunto de sublíneas celulares con distintas fracciones de crecimiento y distinta sensibilidad a la quimioterapia, difícilmente erradicables con un sólo ciclo de quimioterapia, aunque éste se dé a muy altas dosis. Además, permite la administración de una gran intensidad de dosis sin soporte de progenitores hematopoyéticos.

En general, la administración simultánea de varios fármacos en combinación es más efectiva que el empleo de agentes únicos, si todos los agentes citotóxicos utilizados pueden ser administrados a dosis adecuadas. Sin embargo, los esquemas de poliquimioterapia habitualmente requieren una reducción de la dosis de los fármacos respecto a su dosis óptima. El empleo secuencial de los fármacos, sólo o en combinación, es una alternativa que permite, sin alterar la dosis total, el intervalo entre ciclos, ni la duración del tratamiento, aumentar notablemente la densidad de dosis. Valga como ejemplo

ilustrativo de esto el estudio de Milán realizado en mujeres con cáncer de mama con infiltración tumoral de 4 ó más ganglios axilares. En este estudio se comparaba la administración alternante de 1 ciclo de adriamicina con 2 ciclos de CMF, hasta un total de 12 ciclos, con la administración secuencial de 4 ciclos de adriamicina seguidos de 8 ciclos de CMF. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron significativamente superiores en la rama de tratamiento secuencial¹⁸⁹. La dosis total recibida de cada fármaco así como la duración total del tratamiento eran idénticas en las 2 ramas. Sin embargo, la densidad de dosis era muy superior en la rama de tratamiento secuencial comparado con el tratamiento alternante.

Otra alternativa para aumentar la densidad de dosis, además de la administración secuencial de los fármacos, es reducir el intervalo de tiempo entre ciclos, hoy en día posible gracias a los avances en el tratamiento de soporte y al empleo de G-CSF. De esta manera, aunque la curva dosis-respuesta fuera plana, aumentaría la efectividad del tratamiento impidiendo el recrecimiento entre ciclos de la población tumoral residual. En este sentido, el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ha llevado a cabo un estudio fase II en pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo estadios II y IIIA, con un esquema secuencial con adriamicina, paclitaxel y altas dosis de ciclofosfámid (ATC). Tres ciclos de cada fármaco eran administrados cada 2 semanas con G-CSF. De las 42 pacientes incluidas con afectación de 4 ó más ganglios axilares, el 80% permanecen libres de enfermedad a los 4 años de seguimiento²¹⁸. Estos buenos resultados han originado la puesta en marcha de 2

estudios randomizados por el CALG-B. El CALG-B 9741 randomiza a pacientes con estadios II/IIIA a recibir uno de los 4 esquemas siguientes de quimioterapia adyuvante: AC seguido de paclitaxel cada 3 semanas, AC seguido de paclitaxel cada 2 semanas, ATC cada 3 semanas, ATC intensivo cada 2 semanas. El CALG-B 9640 randomiza a pacientes con 4 ó más adenopatías axilares afectas al esquema ATC intensivo, o a 4 ciclos de AC seguido de un ciclo de consolidación con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea. Siguiendo la misma estrategia terapéutica, investigadores del Johns Hopkins trataron a 53 pacientes con cáncer de mama con afectación de 10 ó más adenopatías axilares con un esquema intensivo de 16 semanas de tratamiento (8 ciclos administrados cada 2 semanas) empleando 5 citotóxicos: doxorubicina, ciclofosfamida, metotrexate, vincristina y fluorouracilo. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 61%²¹⁹.

Por último, hay autores que están explorando el empleo de ambas estrategias terapéuticas: la escalada de dosis junto con la densidad de dosis. El Instituto Nazionale di Tumori ha publicado recientemente un estudio fase II realizado en 67 pacientes con más de 10 ganglios axilares positivos, que fueron tratadas con un esquema secuencial de altas dosis de ciclofosfamida, metotrexate, cisplatino, vincristina y melfalán seguido de rescate con células progenitoras hematopoyéticas y radioterapia locorregional. Con un seguimiento mediano de 5 años, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron del 56% y del 78%, respectivamente²²⁰.

Basados en estos resultados preliminares prometedores, el tratamiento con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea está siendo cada vez más frecuentemente empleado como consolidación tras el tratamiento adyuvante con quimioterapia a dosis estándar en el cáncer de mama de alto riesgo. Entre 1989 y 1995, fueron registrados 19291 autotransplantes en el Autotransplant Bone Marrow Transplant Registry en Estados Unidos. De ellos, 5886 fueron realizados en pacientes con cáncer de mama. Desde 1989 a 1995, el número de trasplantes realizados en cáncer de mama aumentó 6 veces, siendo la indicación más frecuente desde 1992. La mortalidad tóxica descendió del 22% al 5% durante este periodo de tiempo. Únicamente el 11% de las pacientes transplantadas con cáncer de mama en estadios II/III, y menos del 1% de las pacientes en estadio IV, participaron en estudios nacionales prospectivos randomizados²²¹.

2. HIPOTESIS

2.1 JUSTIFICACION

Las mujeres con cáncer de mama y afectación de más de 10 adenopatías axilares tienen un pronóstico particularmente desfavorable, con menos de un 20% de supervivientes libres de enfermedad a los 10 años a pesar del tratamiento adyuvante combinado con quimioterapia y radioterapia¹⁸⁹.

A lo largo de la última década se han desarrollado estrategias terapéuticas más agresivas en este subgrupo de pacientes con el objetivo de mejorar su bajo índice de supervivencia. Los resultados obtenidos en distintos estudios de fase II con esquemas de quimioterapia a altas dosis (QAD) y soporte con células progenitoras hematopoyéticas o trasplante de médula ósea (TMO) son esperanzadores, con tasas de supervivencia libre de enfermedad de hasta un 70% a los 5 años²¹².

Basados en estos resultados preliminares prometedores, el tratamiento con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea está siendo empleado cada vez más frecuentemente como consolidación tras el tratamiento adyuvante con quimioterapia a dosis estándar²¹⁹. No obstante, el grado de certeza de la evidencia científica no es aún la adecuada. Todavía no existen estudios randomizados publicados que comparen la eficacia relativa de la adyuvancia con QAD con el tratamiento con quimioterapia convencional. Los estudios con QAD mencionados han sido realizados en una sola institución y sin

brazo control, y presentan dos problemas fundamentales a la hora de poder establecer el verdadero impacto en la supervivencia a largo plazo de esta estrategia terapéutica. En primer lugar, el seguimiento de estas series es aún muy corto. En segundo lugar, existe un marcado proceso de selección de las pacientes a la hora de su inclusión en estos ensayos, tanto pretratamiento (estudios de extensión exhaustivos para descartar la existencia de enfermedad metastásica, edad < 60 años y ausencia de enfermedad médica concomitante), como durante el tratamiento (las pacientes que recurren durante la adyuvancia con quimioterapia convencional- recidivas precoces - no son candidatas a consolidación con QAD).

Los pacientes candidatos a tratamiento con QAD podrían constituir, por tanto, una subpoblación seleccionada de pacientes con un perfil pronóstico *per sé* (independientemente del tratamiento recibido) probablemente más favorable que los controles históricos. Esto hace que las comparaciones con controles históricos de los resultados obtenidos en estudios fase II con QAD no sean un método fiable para determinar la eficacia relativa de ambos tratamientos, ya que no se trata de poblaciones comparables. Todo ello sugiere que los prometedores resultados obtenidos en estudios fase II no controlados con esquemas de QAD en pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo, pudieran estar sobreestimados debido a un sesgo en la selección de pacientes.

2.2 HIPOTESIS

Las hipótesis de este estudio son las siguientes:

1. Los criterios de selección de pacientes empleados en los ensayos fase II no controlados con QAD en mujeres con cáncer de mama de alto riesgo son un factor pronóstico independiente para supervivencia.
2. El impacto en la supervivencia de los criterios de selección de pacientes empleados en los ensayos fase II con QAD en mujeres con cáncer de mama de alto riesgo, explicaría, al menos parcialmente, los aparentemente mejores resultados obtenidos con esta nueva terapia cuando se comparan con los obtenidos con quimioterapia convencional en las series históricas.

3. OBJETIVOS

El propósito de este estudio es evaluar el impacto de los criterios de selección empleados en los estudios con altas dosis de quimioterapia (QAD) y soporte con células progenitoras hematopoyéticas o trasplante de médula ósea, en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional. Para ello revisaré de modo retrospectivo la casuística del Hospital Universitario 12 de Octubre en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama de alto riesgo, con los objetivos concretos que expongo a continuación:

1. Determinar la evolución clínica (supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional.
2. Analizar separadamente la evolución clínica de las pacientes tratadas con quimioterapia convencional que cumplan los criterios de consolidación con QAD (<60 años, no enfermedades médicas concomitantes, no progresión durante el tratamiento adyuvante con quimioterapia convencional) con la de aquellas que no reúnan tales criterios, y determinar si el hecho de reunir criterios de QAD es un factor pronóstico independiente en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional.

3. Analizar la evolución clínica (supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo que fueron tratadas con QAD.

4. Estimar el posible beneficio en la supervivencia del tratamiento con QAD respecto al tratamiento con quimioterapia a dosis convencionales, mediante la comparación de los resultados obtenidos en las pacientes tratadas con QAD con una cohorte de control seleccionada con unas características pronósticas similares: aquellas pacientes que reúnen criterios de QAD pero que fueron tratadas con quimioterapia convencional.

Aunque el método óptimo para comparar la eficacia relativa del tratamiento con quimioterapia a dosis convencionales con el tratamiento con QAD con TMO en el carcinoma de mama de alto riesgo es mediante un estudio fase III prospectivo randomizado, los resultados de los estudios multiinstitucionales actualmente en marcha en USA y Europa no van a estar disponibles hasta dentro de al menos 3 años.

A la espera de dichos resultados, nuestro estudio puede ayudar a clarificar los siguientes puntos de interés:

- Determinar si el hecho de reunir criterios de QAD es un factor pronóstico independiente en la supervivencia. Si así fuera, esto podría

explicar, al menos parcialmente, los prometedores resultados obtenidos en los estudios fase II no controlados de tratamiento con QAD, lo cual pondría en tela de juicio la asunción altamente extendida entre los oncólogos médicos de que esta nueva estrategia terapéutica es mucho más eficaz que el tratamiento con quimioterapia convencional.

- Estimar de una manera más fiable el posible beneficio en la supervivencia del tratamiento con QAD respecto al tratamiento con quimioterapia a dosis convencionales, mediante la comparación de los resultados obtenidos en las pacientes tratadas con QAD con una cohorte de control seleccionada con unas características pronósticas similares: aquellas pacientes que reúnen criterios de QAD pero que fueron tratadas con quimioterapia convencional.
- Si esta última comparación no ofrece diferencias significativas, reforzaremos nuestra idea intuitiva inicial de esperar varios años hasta la comunicación de los resultados de los estudios fase III randomizados actualmente en marcha, antes de establecer como tratamiento estándar esta estrategia no libre de costes y morbilidad en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama de alto riesgo.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El análisis de los objetivos de este trabajo se ha realizado mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas de todas las pacientes con carcinoma de mama histológicamente documentado tratadas en el Hospital Universitario 12 de Octubre entre 1975 y 1995. La población objeto de este estudio incluye todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia a dosis estándar. El cáncer de mama de alto riesgo fue definido como todo carcinoma de mama no metastásico con infiltración de 10 o más adenopatías axilares.

La población ha sido dividida en dos subgrupos: las pacientes que hoy en día hubieran sido candidatas a tratamiento con altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas, y las que no (Figura 1). Se consideraba que las pacientes reunían criterios de consolidación con altas dosis de quimioterapia y TMO si su edad era inferior a 60 años, no presentaban enfermedades médicas y/o psiquiátricas concomitantes severas, y la enfermedad no progresaba durante el tratamiento adyuvante con quimioterapia convencional.

Por otro lado, se ha evaluado la evolución clínica de una cohorte independiente de pacientes que, en los últimos años del periodo en estudio (1992-1995), reuniendo criterios de TMO fueron tratadas con quimioterapia a altas dosis.

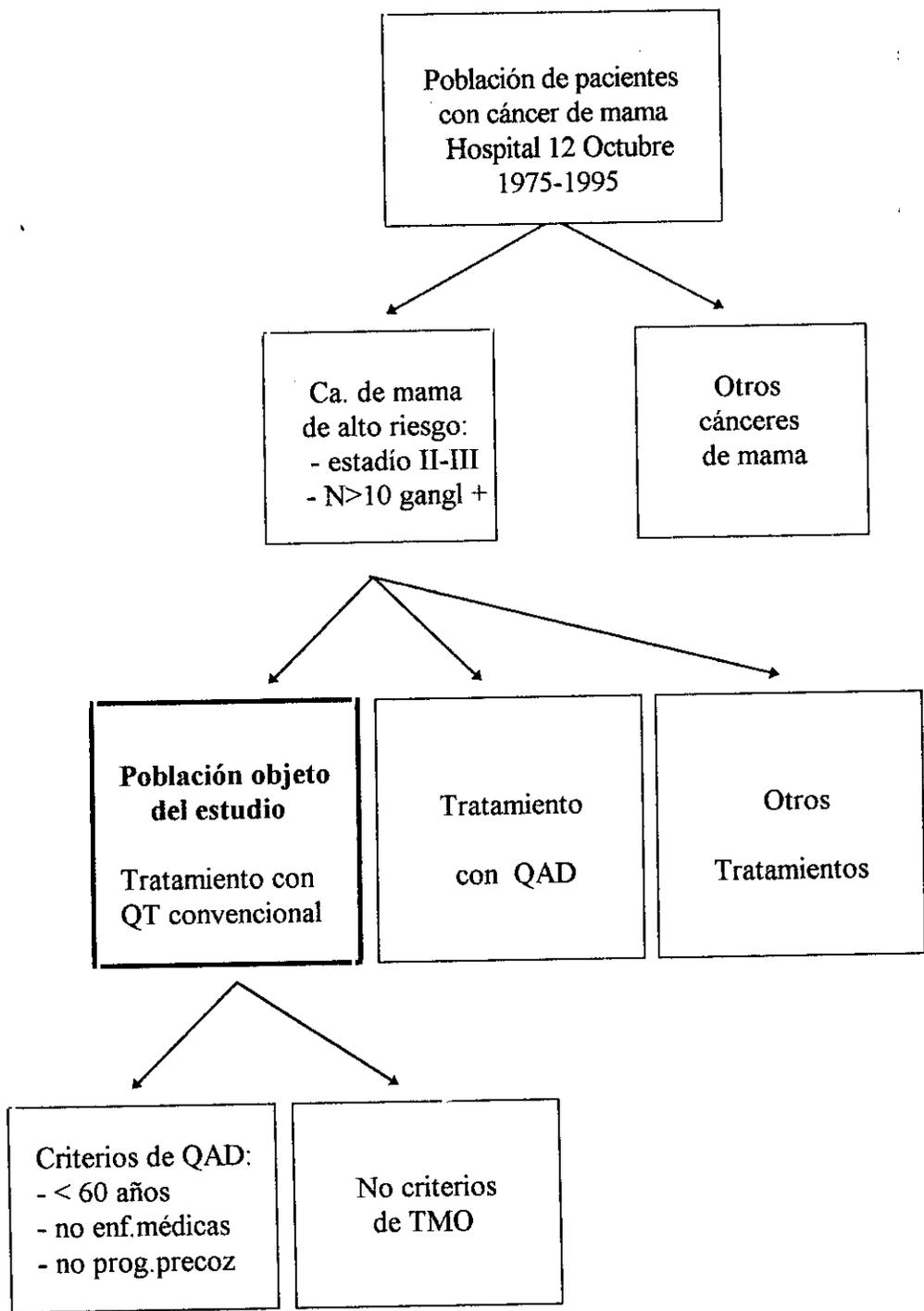


Figura 1. Esquema del estudio

4.2 PACIENTES EVALUADAS

Desde enero de 1975 a diciembre de 1995, 3175 pacientes con carcinoma de mama fueron tratadas en el Servicio de Oncología Médica y Oncología Radioterápica del Hospital 12 de Octubre de Madrid, de las cuales 265 presentaban cáncer de mama de alto riesgo. De las 265 pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo, 171 fueron tratadas con quimioterapia convencional (esquemas tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexate, y fluorouracilo) o sus variantes, o esquemas basados en antraciclinas), y este grupo constituyó la población objetivo de este estudio.

Cincuenta y cinco pacientes no recibieron quimioterapia adyuvante alguna, o recibieron lo que hoy en día es considerado un tratamiento sistémico subóptimo: bien un sólo ciclo de quimioterapia perioperatoria o quimioterapia adyuvante con un sólo fármaco. Estas pacientes fueron excluidas del estudio.

Por último, entre enero de 1992 y diciembre de 1995, una cohorte adicional de 39 pacientes fueron tratadas, tras 6 ciclos de quimioterapia adyuvante convencional, con un ciclo de consolidación con altas dosis de quimioterapia y soporte con células progenitoras hematopoyéticas. Este grupo fue analizado separadamente.

4.3 METODO DE EVALUACION

La recogida de datos de las pacientes candidatas a este estudio se obtuvo de la historia clínica de acuerdo a un protocolo previamente diseñado (apéndice I), que incluía la siguiente información:

- a.- Datos de filiación: nombre y apellidos, número de historia clínica.
- b.- Antecedentes personales: patología médica y/o psiquiátrica concomitante.
- c.- Edad
- d.- Estado menopáusico
- e.- Subtipo histológico
- f.- Estadío TNM
- g.- Número de ganglios axilares resecados e infiltrados por tumor
- h.- Receptores hormonales
- i.- Grado histológico
- j.- Fecha y tipo de cirugía: cirugía conservadora, mastectomía simple, mastectomía radical modificada, mastectomía radical.
- k.- Radioterapia: fecha de inicio y finalización, campos, dosis.
- l.- Quimioterapia: fecha de inicio y finalización, esquema, número de ciclos.
- m.- Hormonoterapia: fecha de inicio y finalización, fármaco, dosis
- n.- Fecha y localización de la progresión

o.- Fecha de la última revisión

p.- Estado: vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad, fallecido

q.- Fecha de exitus

r.- Causa de exitus: tumoral, tóxica, otras enfermedades.

En cada caso se determinaba, además, si la paciente hubiera sido candidata, después del tratamiento adyuvante convencional, a consolidación con altas dosis de quimioterapia y soporte con células progenitoras hematopoyéticas.

Las pacientes eran consideradas candidatas a trasplante si cumplían todos los siguientes criterios: edad menor de 60 años, ausencia de progresión durante el tratamiento con quimioterapia adyuvante a dosis estándar, ausencia de enfermedades médicas y/o psiquiátricas concomitantes severas, incluidas enfermedades neoplásicas previas o sincrónicas a excepción de carcinomas espinocelulares o basocelulares de la piel y/o carcinoma in situ de cervix adecuadamente tratados.

La decisión de si una paciente hubiera sido elegible o no para un tratamiento con altas dosis de quimioterapia era determinada por dos investigadores de manera independiente. En caso de desacuerdo, cada caso fue discutido por un panel de 4 oncólogos.

4.4 INVESTIGACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO

La evaluación inicial de las pacientes, una vez realizada la resección quirúrgica de la tumoración primaria mediante mastectomía o mediante cirugía conservadora y vaciamiento axilar, incluyó los siguientes procedimientos:

a.- Historia clínica

b.- Exploración física

c.- Hemograma con recuento diferencial (realizado con Technicon H)

d.- Bioquímica sanguínea (realizada con Hitachi 717)

e.- Mamografía de la mama contralateral

f.- Ecografía o gammagrafía hepática: realizada en caso de alteración del perfil hepático en la analítica sanguínea, hepatomegalia en la exploración física, o datos de la anamnesis sugestivos de afectación hepática tumoral. A partir de 1991, era realizada sistemáticamente en todas las pacientes como parte del estadiaje inicial.

g.- Ganmagrafía ósea: realizada en caso de dolor óseo, elevación de la fosfatasa alcalina, u otros datos clínicos o analíticos que hicieran sospechar la existencia de metástasis óseas. En los últimos años del periodo en estudio era realizada sistemáticamente en todas las pacientes como parte del estadiaje inicial.

h.- Otros: se indicaron otros procedimientos diagnósticos en función de los hallazgos de la anamnesis, la exploración física o las pruebas complementarias realizadas de rutina.

4.5 TRATAMIENTO APLICADO

El tratamiento de las pacientes incluidas en este estudio consistió en la resección quirúrgica del tumor primario mediante mastectomía radical o mastectomía radical modificada, o bien mediante tumorectomía o cuadrantectomía y vaciamiento axilar seguido de radioterapia sobre el lecho mamario.

Dentro de las 6 semanas siguientes a la cirugía se inició el tratamiento sistémico con quimioterapia. Dependiendo del periodo del estudio, el esquema de quimioterapia empleado fue uno de los que a continuación se enumeran: de 6 a 12 ciclos de un esquema tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo (CMF), ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo y prednisona (CMFP), ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo, vincristina y prednisona (CMFVP)); de 6 a 12 ciclos de ciclofosfamida, fluorouracilo y adriamicina o epirrubicina (FAC/FEC); o 4 ciclos de adriamicina seguidos de 8 ciclos de CMF (Tabla 3).

Tabla 3. Esquemas de quimioterapia

<i>ESQUEMA QT</i>	<i>Fármacos</i>	<i>Dosis</i>		<i>Periodicidad</i>
CMF oral	Ciclofosfamida	100mg/m ² /día vo	días 1-14	cada 4 semanas
	Metotrexate	40mg/m ² /día iv	días 1 y 8	
	5-Fluorouracilo	600mg/m ² /día iv	días 1 y 8	
CMF iv	Ciclofosfamida	600mg/m ² /día iv	días 1 y 8	cada 4 semanas
	Metotrexate	40mg/m ² /día iv	días 1 y 8	
	5-Fluorouracilo	600mg/m ² /día iv	días 1 y 8	
CMFP	Ciclofosfamida	600mg/m ² /día iv	días 1 y 8	cada 4 semanas
	Metotrexate	40mg/m ² /día iv	días 1 y 8	
	5-Fluorouracilo	600mg/m ² /día iv	días 1 y 8	
	Prednisona	0.75 mg/kg/día vo 5mg/día vo	días 1-10 días 11-56	
CMFVP	Ciclofosfamida	2mg/kg/día vo		
	Metotrexate	0.7mg/kg/sem iv	* 8 sem	
	5-Fluorouracilo	12mg/kg/2 sem iv		
	Vincristina	35mcg/kg/sem iv	* 4-5 sem	
	Prednisona	0.75 mg/kg/día vo 5mg/día vo	días 1-10 días 11-56	
ADR/CMF	Adriamicina	75mg/m ² /día iv	día 1	cada 3 sem / ciclos 1° a 4°
	Ciclofosfamida	100mg/m ² /día vo	días 1-14	cada 4 sem / ciclos 5° a 8°
	Metotrexate	40mg/m ² /día iv	días 1 y 8	
FAC	5-Fluorouracilo	750mg/m ² /día iv	día 1	cada 3 sem
	Adriamicina	50mg/m ² /día iv	día 1	
	Ciclofosfamida	600mg/m ² /día iv	día 1	
FEC	5-Fluorouracilo	750mg/m ² /día iv	día 1	cada 3 sem
	Epirubicina	75mg/m ² /día iv	día 1	
	Ciclofosfamida	600mg/m ² /día iv	día 1	

Las pacientes que recibieron tratamiento de consolidación con quimioterapia a dosis altas y rescate con células progenitoras hematopoyéticas, recibieron tratamiento adyuvante previo con esquemas basados en antraciclinas.

Todas las pacientes recibieron, una vez finalizada la quimioterapia, radioterapia sobre el lecho mamario y las cadenas regionales de drenaje linfático, excepto aquellas incluidas en ensayos del International Breast Cancer Study Group (IBCSG) en los cuales el tratamiento con radioterapia no estaba permitido. La dosis total administrada fue entre 45 y 50 Gy, con un fraccionamiento de 2 Gy por día, en 5 sesiones semanales.

El tratamiento hormonal con tamoxifeno, a dosis diarias de 20 a 40 mg según el periodo del estudio, era considerado en pacientes postmenopáusicas y/o en pacientes con receptores hormonales positivos o desconocidos.

El tratamiento a la progresión fue individualizado en cada paciente en función de la localización de la recidiva, el volumen tumoral, el tratamiento recibido previamente, el intervalo libre de enfermedad, la edad, el estado general, etc.

4.6 SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES

Una vez finalizado el tratamiento con quimioterapia y radioterapia adyuvantes, y en ausencia de síntomas, el seguimiento fue realizado cada 3 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses los 3 años siguientes, y anualmente a partir del 5º año, mediante los procedimientos que a continuación se exponen:

- a.- Entrevista médica
- b.- Exploración física
- c.- Hemograma y recuento diferencial
- d.- Bioquímica sanguínea

Otras pruebas complementarias solicitadas de manera programada fueron las siguientes:

- e.- Radiografía de torax: cada 6 meses los 5 primeros años, y una vez al año posteriormente.
- f.- Mamografía: anualmente

g.- Gammagrafia ósea: a partir de 1991 era solicitada
anualmente

h.- Otros: se realizaron otros procedimientos diagnósticos a
juicio del investigador en función de los hallazgos
observados en la anamnesis, la exploración física o en
las pruebas complementarias programadas.

4.7 ANALISIS ESTADISTICO



BIBLIOTECA

La supervivencia libre de enfermedad fue calculada desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la primera evidencia documentada de fracaso terapéutico (recidiva local o sistémica, o muerte tóxica) o hasta la fecha de la última visita en ausencia del mismo. La supervivencia global fue calculada desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa (progresión tumoral, toxicidad por el tratamiento, o enfermedad no tumoral o accidente), o hasta la fecha de la última visita en las pacientes que permanecían vivas.

La evaluación del posible imbalance en la distribución de factores pronósticos potenciales conocidos (la edad, el estado menopáusico, los receptores hormonales, el tamaño del tumor primario, el número de adenopatías con infiltración tumoral, los esquemas de quimioterapia empleados, el tratamiento con radioterapia, la hormonoterapia) entre los subgrupos poblacionales del estudio, ha sido realizado mediante el test de la "chi-cuadrado"²²² para las variables categóricas, y mediante el test de la "t de Student" para las variables cuantitativas continuas²²².

La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global han sido estimadas por el método de Kaplan-Meier²²³ tanto para todo el conjunto de la población del estudio como para los distintos subgrupos evaluados: pacientes tratadas con quimioterapia convencional que no cumplen criterios de trasplante, pacientes tratadas con quimioterapia convencional que sí cumplen criterios de trasplante, y pacientes tratadas con altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas.

La significación de las diferencias observadas en supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia global entre los distintos subgrupos ha sido calculada mediante el test de rangos logarítmicos (log-rank-test)²²⁴.

Para eliminar los sesgos potenciales producidos por el imbalance de las variables de confusión, y para determinar la importancia relativa de distintos factores pronósticos en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global, se ha realizado un análisis multivariante por el método de Cox²²⁵.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION EN ESTUDIO

5.1.1 Pacientes incluidas

Durante los 20 años que abarca el periodo en estudio (1975-1995), 265 pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo fueron tratadas en el Servicio de Oncología Médica y Oncología Radioterápica del Hospital 12 de Octubre de Madrid. De ellas, 171 fueron consideradas elegibles para el estudio por haber recibido tratamiento con quimioterapia óptima a dosis convencionales. De las 171 pacientes tratadas con quimioterapia estándar, 128 reunían criterios de selección para consolidación con altas dosis de quimioterapia y soporte celular, y 43 no. Los motivos por los cuales estas 43 pacientes no fueron consideradas candidatas a trasplante fueron los siguientes: edad mayor de 60 años en 32 pacientes, progresión durante el tratamiento con quimioterapia adyuvante en 4 pacientes, y enfermedad concomitante severa en 7 pacientes (2 pacientes por cardiopatía, 1 paciente por insuficiencia renal severa, 1 paciente por hepatopatía crónica, 1 paciente por esquizofrenia, 1 paciente por hipoplasia medular y 1 paciente por una segunda neoplasia).

Entre 1992 y 1995, una cohorte adicional de 39 pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo fueron tratadas, después de la quimioterapia adyuvante estándar, con un ciclo de consolidación con altas dosis de quimioterapia, y estas pacientes han sido analizadas separadamente.

5.1.2 Pacientes excluidas

Cincuenta y cinco pacientes fueron excluidas del estudio por haber recibido lo que hoy en día es considerado un tratamiento subóptimo: 2 pacientes fueron tratadas con melfalán, 10 pacientes fueron tratadas con un sólo ciclo de CMF perioperatorio, y 43 pacientes no recibieron ningún tipo de quimioterapia adyuvante.

5.1.3 Pacientes tratadas con quimioterapia convencional

Las características de las 171 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional están resumidas en las tablas 4, 5 y 6.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 49 años. Las pacientes candidatas a trasplante fueron más jóvenes que las que no, ya que la edad era uno de los criterios de selección. El 55% de la población era premenopáusica. De la misma manera, en el subgrupo de pacientes candidatas a trasplante hubo una proporción mucho mayor de pacientes premenopáusicas, dado que este es un factor ligado a la edad. La determinación de los receptores hormonales no era una técnica disponible en la primera etapa del periodo en estudio; por ello, en más de la mitad de la población los receptores hormonales fueron desconocidos. El porcentaje de pacientes con receptores hormonales desconocidos fue significativamente mayor en aquellas pacientes que reunían criterios de trasplante. En las pacientes con receptores hormonales conocidos, éstos fueron positivos en dos tercios de los casos (Tabla 4).

El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (80% de los casos), seguido por el carcinoma lobulillar

infiltrante (11%) y el carcinoma medular (2%). El grado histológico no fue determinado en el 65% de las pacientes, correspondientes a aquellas de la primera etapa del periodo incluido en estudio. Un 61% de las pacientes con grado histológico conocido tenían tumores pobremente diferenciados. Casi la mitad de la población presentaba tumores T1 o T2, y aproximadamente el 60% tenía menos de 15 ganglios axilares afectados. No se observaron diferencias en la distribución de las distintas características histológicas entre las pacientes que reunían criterios de consolidación con altas dosis de quimioterapia y las que no, salvo el porcentaje de pacientes con grado histológico desconocido que fue significativamente mayor en las pacientes candidatas a trasplante (Tabla 4).

En la gran mayoría de las pacientes (92%), la resección del tumor primario se realizó mediante mastectomía. Los esquemas de quimioterapia empleados fueron los estándar de cada periodo del estudio. El 46.2% de las pacientes fueron tratadas con esquemas de quimioterapia tipo CMF y el 53.8% con esquemas basados en antraciclina. De las pacientes tratadas con quimioterapia convencional, el 50.8% de las que reunían criterios de consolidación con altas dosis de quimioterapia y el 62.8% de las que no, recibieron tratamiento con antraciclina (Tabla 5). Una vez finalizada la quimioterapia adyuvante, todas las pacientes recibieron radioterapia

locorregional, excepto aquellas incluidas en ensayos del IBCSG en los cuales la irradiación no estaba permitida (30% de los casos). Ochenta y cinco pacientes fueron tratadas además con hormonoterapia. Las pacientes que no hubieran sido candidatas a trasplante recibieron, en un mayor porcentaje que las que reunían criterios de trasplante, tratamiento con antraciclinas (63% versus 51%, $p=0.09$) y tratamiento hormonal (70% versus 43%, $p<0.01$). No se observaron diferencias, sin embargo, en relación a la distribución de la radioterapia entre los dos subgrupos del estudio (Tabla 6).

Tabla 4. Características de las pacientes tratadas con quimioterapia convencional

	QUIMIOTERAPIA DOSIS ESTANDAR			p
	TODAS	NO CRITERIOS DE QAD	CRITERIOS DE QAD	
Pacientes (n)	171	43	128	
Edad (años)				
(media)	(49)	(63)	(46.5)	
<50	93(54.4%)	8(18.6%)	85(66.4%)	<0.01
>50	78(45.6%)	35(81.4%)	43(33.6%)	
Estado menopáusico				
premenopáusica	94(54.9%)	6(14%)	88(68.8%)	<0.01
postmenopáusica	77(45.1%)	37(86%)	40(31.3%)	
Receptores hormonales				
positivos	55(32.2%)	16(37.2%)	39(30.5%)	<0.01
negativos	24(14.0%)	12(27.9%)	12(9.4%)	
desconocidos	92(53.8%)	15(34.9%)	77(60.2%)	
Histología				
ductal	141(82.5%)	36(83.7%)	105(82.1%)	NS
lobulillar	21(12.3%)	5(11.7%)	16(12.5%)	
medular	4(2.3%)	1(2.3%)	3(2.3%)	
mucinoso	1(0.6%)	0(0.0%)	1(0.8%)	
no definida	4(2.3%)	1(2.3%)	3(2.3%)	
Grado				
1	4(2.3%)	3(7%)	1(0.8%)	<0.01
2	19(11.8%)	4(9.3%)	15(11.7%)	
3	37(21.6%)	17(39.5%)	20(15.6%)	
desconocido	111(64.3%)	19(44.2%)	92(71.9%)	
Tamaño tumoral				
T1	9(5.3%)	2(4.7%)	7(5.5%)	NS
T2	72(42.1%)	23(53.5%)	49(38.3%)	
T3	52(30.4%)	7(16.3%)	45(35.2%)	
T4	35(20.5%)	10(23.3%)	25(19.5%)	
Tx	3(1.7%)	1(2.3%)	2(1.6%)	
Ganglios positivos				
(media)	(14)	(14)	(13)	
10-15	101(59.1%)	27(62.8%)	74(57.8%)	NS
>15	70(40.9%)	16(37.2%)	54(42.2%)	

p: significación del desbalance en la distribución de las distintas características entre el subgrupo de pacientes con criterios de QAD versus el subgrupo sin criterios de QAD.

Tabla 5. Tratamiento con quimioterapia adyuvante

	<i>QUIMIOTERAPIA DOSIS ESTANDAR</i>			<i>QUIMIOTERAPIA ALTAS DOSIS</i>
	<i>TODAS</i>	<i>NO CRITERIOS DE TMO</i>	<i>CRITERIOS DE TMO</i>	
CMF oral	2 (1.2%)	0 (0%)	2 (1.6%)	0
CMF iv	64 (37.4%)	16 (37.2%)	48 (37.5%)	0
CMFP	11 (6.4%)	0 (0%)	11 (8.6%)	0
CMFVP	2 (1.2%)	0 (0%)	2 (1.6%)	0
ADR/CMF	24 (14%)	6 (13.9%)	18 (14.1%)	0
FAC	14 (8.2%)	1 (2%)	13 (10.2%)	35 (89.7%)
FEC	54 (31.6%)	20 (46.5%)	34 (26.6%)	4 (10.3%)

Tabla 6. Tratamiento de las pacientes

	<i>QUIMIOTERAPIA DOSIS ESTANDAR</i>			p
	<i>TODAS</i>	<i>NO CRITERIOS DE QAD</i>	<i>CRITERIOS DE QAD</i>	
Pacientes	171	43	128	
Cirugía local mastectomía conservadora	158(92%) 13(8%)	36(84%) 6(16%)	122(95%) 6(5%)	<0.05
Quimioterapia tipo CMF antraciclinas	79(46%) 92(54%)	16(37%) 27(63%)	63(49%) 65(51%)	NS
Radioterapia Sí No	119(70%) 52(30%)	30(70%) 13(30%)	89(70%) 39(30%)	NS
Hormonoterapia Sí No	85(50%) 86(50%)	30(70%) 13(30%)	55(43%) 73(57%)	<0.01

p: significación del desbalance en la distribución de las distintas características entre el subgrupo de pacientes con criterios de QAD versus el subgrupo sin criterios de QAD. NS- no significativo.

5.1.4 Pacientes tratadas con altas dosis de quimioterapia

La mediana de edad de las 39 pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo que fueron transplantadas fue de 41 años. Dado que uno de los criterios de selección para el tratamiento con altas dosis de quimioterapia era tener menos de 60 años, la gran mayoría de las pacientes eran premenopáusicas (84.6%). En las 31 pacientes con receptores hormonales conocidos, éstos eran positivos en dos tercios de los casos. El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (82%). El 52% de los tumores con grado histológico definido eran tumores pobremente diferenciados. Dieciseis pacientes tenían tumores primarios avanzados (T3 ó T4), y 16 presentaban afectación de más de 15 adenopatías axilares. Se observó una proporción significativamente mayor de pacientes menores de 50 años, premenopáusicas y con receptores hormonales positivos en las pacientes tratadas con altas dosis de quimioterapia que en las pacientes candidatas a trasplante tratadas con quimioterapia convencional. El porcentaje de pacientes con grado histológico desconocido, sin embargo, fue mayor en estas últimas (Tabla 7).

El tratamiento con quimioterapia adyuvante se iniciaba dentro de las 6 semanas siguientes a la resección quirúrgica del tumor primario mediante mastectomía (31 pacientes) o cirugía

conservadora (8 pacientes). El tratamiento adyuvante consistía en 6 ciclos de quimioterapia tipo FEC según el protocolo SOLTI 9301, excepto en 4 pacientes que fueron remitidas de otros centros y tratadas con FAC.

A continuación se administraba factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF 10 mcgr/kg/día*5días) como movilización de progenitores hemopoyéticos a sangre periférica, realizándose la aféresis de sangre periférica diariamente de manera ambulatoria a partir del 5º día, hasta recolectar un producto total de al menos 2.5×10^6 CD34/kg. El esquema de quimioterapia a altas dosis empleado fue STAMP-V en 33 pacientes (ciclofosfamida 6000 mg/m², tiotepa 500 mg/m² y carboplatino 800 mg/m², los 3 fármacos administrados en 4 días), y CMT en 8 pacientes (ciclofosfamida 1200 mg/m², mitoxantrone 40 mg/m², y tiotepa 750 mg/m², los 3 fármacos administrados en 4 días). Posteriormente se reinfundían las células progenitoras hematopoyéticas al 7º día.

A partir del 2º mes postransplante, todas las pacientes fueron tratadas con radioterapia locorregional, excepto aquellas con pancitopenia residual (1 paciente) o progresión precoz (3 pacientes). Las 21 mujeres con receptores hormonales positivos recibieron, una vez finalizada la radioterapia, tratamiento con tamoxifeno (20mg/día) durante 5 años en ausencia de progresión.

Las pacientes tratadas con altas dosis de quimioterapia de consolidación fueron tratadas con esquemas de quimioterapia adyuvante basados en antraciclinas y con radioterapia, en un porcentaje significativamente mayor que las pacientes candidatas a trasplante tratadas únicamente con quimioterapia convencional (Tabla 8).

Tabla 7. Características de las pacientes con criterios de transplante

	TRATAMIENTO ADMINISTRADO		P
	QUIMIOTERAPIA DOSIS ESTANDAR	QUIMIOTERAPIA ALTAS DOSIS	
Pacientes (n)	128	39	
Edad (años) (mediana)	(46.5)	(41)	
<50	85(66.4%)	36(92.3%)	<0.01
>50	43(33.6%)	3(7.7%)	
Estado menopáusico			
premenopáusica	88(68.8%)	34(87.2%)	<0.01
postmenopáusica	40(31.3%)	5(12.8%)	
Receptores hormonales			
positivos	39(30.5%)	21(53.8%)	<0.01
negativos	12(9.4%)	10(25.6%)	
desconocidos	77(60.2%)	8(20.5%)	
Histología			
ductal	105(82.1%)	34(87.2%)	NS
lobulillar	16(12.5%)	3(7.7%)	
medular	3(2.3%)	0(0.0%)	
mucinoso	1(0.8%)	1(2.6%)	
no definida	3(2.3%)	1(2.6%)	
Grado			
1	1(0.8%)	2(5.1%)	<0.01
2	15(11.7%)	11(28.2%)	
3	20(15.6%)	16(41.0%)	
desconocido	92(71.9%)	10(25.6%)	
Tamaño tumoral			
T1	7(5.5%)	2(5.1%)	NS
T2	49(38.3%)	20(51.3%)	
T3	45(35.2%)	13(33.3%)	
T4	25(19.5%)	4(10.3%)	
Tx	2(1.6%)	0(0.0%)	
Ganglios positivos (mediana)	(13)	(15)	
10-15	74(57.8%)	24(61.5%)	NS
>15	54(42.2%)	15(38.5%)	

p: significación del desbalance en la distribución de las distintas características entre el subgrupo de pacientes tratadas con quimioterapia convencional y el subgrupo de pacientes tratadas con QAD. NS-no significativo.

Tabla 8. Tratamiento de las pacientes con criterios de transplante

TRATAMIENTO ADMINISTRADO			
	<i>QUIMIOTERAPIA DOSIS ESTANDAR</i>	<i>QUIMIOTERAPIA ALTAS DOSIS</i>	P
Pacientes	128	39	
Cirugía local			
mastectomía	122(95%)	32(82%)	<0.01
conservadora	6(5%)	7(18%)	
Quimioterapia			
tipo CMF	63(49%)	0(0%)	<0.01
antraciclinas	65(51%)	39(100%)	
Radioterapia			
Sí	89(70%)	35(89.5%)	<0.05
No	39(30%)	4(10.5%)	
Hormonoterapia			
Sí	55(43%)	19(49%)	NS
No	73(57%)	20(51%)	

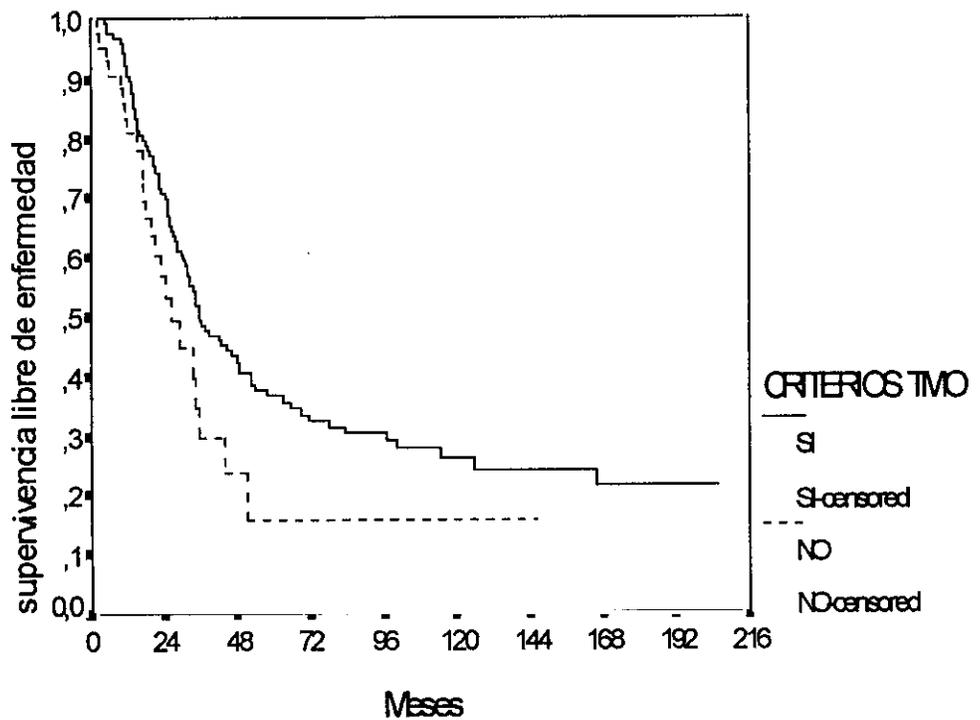
5.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LAS PACIENTES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

Con una mediana de seguimiento de 53.1 meses (rango: 8.8-206 meses), 112 de las 171 pacientes (65.5%) han recidivado; en 24 pacientes la localización de la primera recidiva fue locorregional, en 81 pacientes a distancia, y en 7 pacientes en ambas. En el 78.8% de los casos existía enfermedad sistémica en el momento de la primera recidiva, sin que se observaran diferencias entre el subgrupo de pacientes que reunía criterios de selección de trasplante (79.2%) y el subgrupo de pacientes que no (77.8%). La mediana de supervivencia libre de enfermedad de todo el conjunto de la población del estudio fue de 34.6 meses (intervalo de confianza (IC) del 95%: 30-39 meses). La mediana de supervivencia libre de enfermedad del subgrupo de pacientes que hubieran sido candidatas a consolidación con altas dosis de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos, fue 35.9 meses (IC 95%: 26.4-45.5 meses), y 26.4 meses (IC 95%: 17.9-34.8 meses) la del subgrupo de pacientes que no hubieran sido candidatas a trasplante. El índice de supervivencia libre de enfermedad estimado a 5 años fue de un 32.3% para todo el conjunto de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional (Tabla 9). La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en las pacientes que reunían criterios de trasplante (36.6% a 5 años) que en las que no (15.8% a 5 años, $p < 0.05$) (Figura 2).

Tabla 9. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional

		QUIMIOTERAPIA DOSIS ESTANDAR		
		<i>TODAS</i>	<i>NO CRITERIOS DE OAD</i>	<i>CRITERIOS DE OAD</i>
<i>SLE</i>	<i>2.5 a</i>	57.1%	44.7%	60.4%
	<i>5a</i>	32.3%	15.8%	36.6%
<i>SG</i>	<i>2.5a</i>	76.7%	58.9%	81.4%
	<i>5a</i>	49.4%	22.7%	55.4%

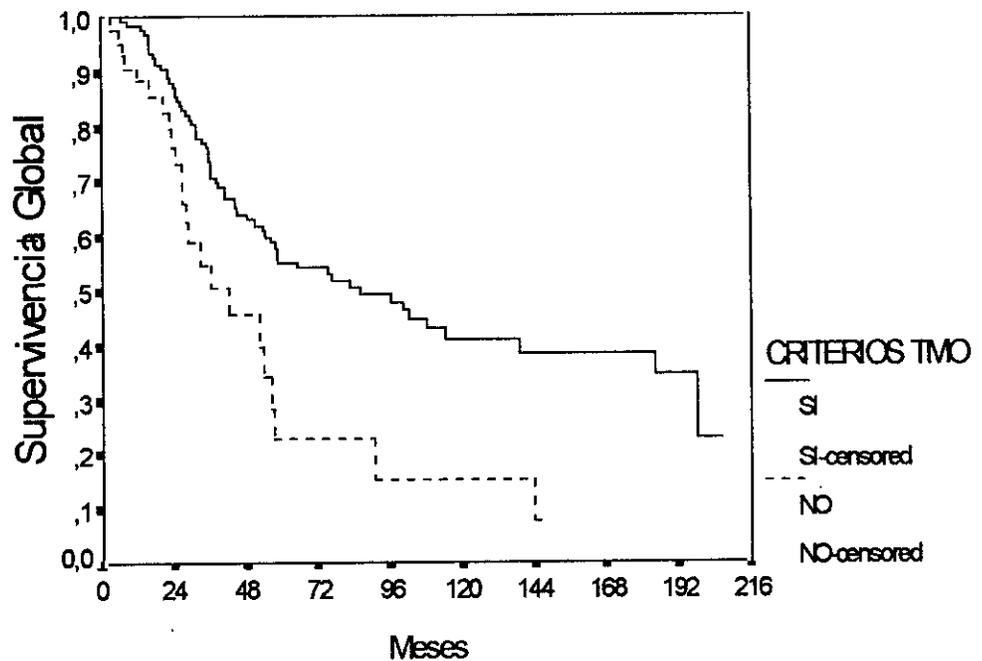
Figura 2. Curvas de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional. Las pacientes con criterios de QAD y TMO tienen una SLE significativamente más prolongada ($p < .05$, log-rank test).



5.3 SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LAS PACIENTES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

En el momento del análisis (seguimiento mediano de 53.1 meses), 88 de las 171 pacientes (51%) habían fallecido: 84 pacientes por cáncer de mama, dos pacientes por segundos tumores (una paciente por leucemia mieloide aguda y una paciente por carcinoma de ovario), una paciente por cardiopatía, y una paciente por causa no documentada. La mediana de supervivencia global de toda la población de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional fue de 58.9 meses (IC 95%: 33.2-84.6 meses). La mediana de supervivencia global del subgrupo de pacientes que reunían criterios de consolidación con altas dosis de quimioterapia y soporte celular, fue 86.2 meses (IC 95%: 46.6-125.8 meses), y 42.7 meses (IC 95%: 19.4-66.1 meses) la del subgrupo de pacientes que no hubieran sido candidatas a trasplante. El índice de supervivencia global estimado a 5 años fue de un 49.4 % para todo el conjunto de la población en estudio (Tabla 9). La supervivencia global fue significativamente mayor en las pacientes que reunían criterios de trasplante (55.4 % a 5 años) que en las que no (22.7 % a 5 años, $p < 0.01$) (Figura 3).

Figura 3. Curvas de Supervivencia Global (SG) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional. Las pacientes con criterios de QAD y TMO tienen una SG significativamente más prolongada ($p < 0.01$, log-rank test).



5.4 FACTORES PRONOSTICOS: ANALISIS UNIVARIANTE

El objetivo fundamental del estudio es analizar y comparar la supervivencia de las pacientes que reunían criterios de transplante frente a las que no. No obstante, también hemos evaluado la influencia de otros factores pronósticos clásicos tanto para la supervivencia libre de enfermedad como para la supervivencia global, en un análisis univariante. Las variables analizadas fueron las siguientes: edad, estado menopáusico, histología, grado de diferenciación, tamaño tumoral, número de ganglios axilares afectos, tipo de cirugía, radioterapia, esquema de quimioterapia, hormonoterapia y criterios de selección de transplante (tabla 10).

5.4.1 Factores pronósticos para supervivencia libre de enfermedad

5.4.1.1 Edad

<i>Edad (años)</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
< 50	93	36%	0.46
> 50	78	27%	

5.4.1.2 Estado menopáusico

<i>Menopausia</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
Premenopáusica	94	35%	0.78
Postmenopáusica	77	31%	

5.4.1.3 Receptores hormonales

<i>Receptores Hormonales</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
Positivos	55	34%	0.33
Negativos	24	15%	
Desconocidos	92	33%	

5.4.1.4 Histología

<i>Histología</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
Ductal	141	34%	0.58
Lobulillar	21	30%	
Otras	9	30%	

5.4.1.5 Grado de diferenciación

<i>Grado</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
I	4	100%	0.005
II	19	36%	
III	37	11%	
desconocido	111	35%	

5.4.1.6 Tamaño tumoral

<i>Tamaño tumoral</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
T1	9	39%	0.39
T2	72	37%	
T3	52	34%	
T4	35	27%	
TX	3	33%	

5.4.1.7 Número de ganglios axilares afectos

<i>Ganglios afectos</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
10 - 15	101	37%	0.28
> 15	70	28%	

5.4.1.8 Tipo de cirugía

<i>Cirugía</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
Mast.Radical (MR)	27	47%	0.95
MR modificada	119	28%	
Mast. Simple	12	41%	
Cuadrantectomía	5	48%	
Tumorectomía	8	40%	

5.4.1.9 Radioterapia adyuvante

<i>Radioterapia</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
No	52	23%	0.004
Sí	119	38%	

5.4.1.10 Esquema de quimioterapia adyuvante

<i>Quimioterapia</i>	<i>N° Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
CMF oral	2	0%	0.12
CMF iv	64	37%	
CMFP	11	46%	
CMFVP	2	40%	
Adr/CMF	24	0%	
FAC	14	48%	
FEC	54	28%	

5.4.1.11 Tipo de quimioterapia

<i>Quimioterapia</i>	<i>N° Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
tipo CMF	79	37%	0.63
antraciclina	92	29%	

5.4.1.12 Hormonoterapia adyuvante

<i>Hormonoterapia</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
Si	85	29%	0.90
No	86	35%	

5.4.1.13 Criterios de transplante

<i>Criterios de transplante</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SLE(5a)</i>	<i>p</i>
Si	128	37%	0.04
No	43	16%	

5.4.2 Factores pronósticos para supervivencia global

5.4.2.1 Edad

<i>Edad (años)</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
< 50	93	57%	0.03
> 50	78	36%	

5.4.2.2 Estado menopáusico

<i>Menopausia</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
Premenopáusica	94	55%	0.11
Postmenopáusica	77	40%	

5.4.2.3 Receptores hormonales

<i>Receptores Hormonales</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
Positivos	55	59%	0.03
Negativos	24	15%	
Desconocidos	92	49%	

5.4.2.4 Histología

<i>Histología</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
Ductal	141	49%	0.85
Lobulillar	21	49%	
	9	50%	

5.4.2.5 Grado de diferenciación

<i>Grado</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
I	4	75%	0.006
II	19	74%	
III	37	18%	
desconocido	111	52%	

5.4.2.6 Tamaño tumoral

<i>Tamaño tumoral</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
T1	9	39%	0.39
T2	72	37%	
T3	52	34%	
T4	35	27%	
TX	3	33%	

5.4.2.7 Número de ganglios axilares afectados

<i>Ganglios afectados</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
10 - 15	101	52%	0.61
> 15	70	46%	

5.4.2.8 Tipo de cirugía

<i>Cirugía</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
Mast.Radical (MR)	27	64%	0.29
MR modificada	119	59%	
Mast. Simple	12	44%	
Cuadrantectomía	5	85%	
Tumorectomía	8	40%	

5.4.2.9 Radioterapia adyuvante

<i>Radioterapia</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
No	52	43%	0.04
Sí	119	52%	

5.4.2.10 Esquema de quimioterapia adyuvante

<i>Quimioterapia</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
CMF oral	2	50%	0.08
CMF iv	64	52%	
CMFP	11	69%	
CMFVP	2	65%	
Adr/CMF	24	56%	
FAC	14	78%	
FEC	54	34%	

5.4.2.11 Tipo de quimioterapia

<i>Quimioterapia</i>	<i>Nº Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
tipo CMF	79	55%	0.27
antraciclinas	92	44%	

5.4.2.12 Hormonoterapia adyuvante

<i>Hormonoterapia</i>	<i>N° Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
Si	85	50%	0.87
No	86	49%	

5.4.2.13 Criterios de transplante

<i>Criterios de transplante</i>	<i>N° Pts</i>	<i>SG(5a)</i>	<i>p</i>
Si	128	55%	0.001
No	43	23%	

Tabla 10. Análisis univariante de factores pronósticos para supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG)

VARIABLE	SLE (p)	SG (p)
EDAD	0.45	0.03
ESTADO MENOPAUSICO	0.78	0.11
RECEPTORES HORMONALES	0.32	0.03
HISTOLOGÍA	0.58	0.85
GRADO DE DIFERENCIACION	0.005	0.006
TAMAÑO TUMORAL	0.39	0.10
Nº GANGLIOS AFECTOS	0.28	0.61
TIPO DE CIRUGIA	0.95	0.29
RADIOTERAPIA	0.004	0.04
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA	0.11	0.08
TIPO DE QUIMIOTERAPIA	0.63	0.27
HORMONOTERAPIA	0.90	0.87
CRITERIOS DE TRANSPLANTE	0.04	0.001

5.5 FACTORES PRONOSTICOS: ANALISIS MULTIVARIANTE

Para determinar el impacto real de los criterios de selección de trasplante, eliminando los sesgos potenciales producidos por el imbalance en la distribución de otros factores pronósticos potenciales (variables de confusión), y para estimar la importancia relativa de distintos factores pronósticos en la supervivencia, se ha realizado un análisis multivariante según el método de Cox²²⁵. Las variables incluidas en el modelo han sido las siguientes: edad, estado menopáusico, histología, grado de diferenciación, tamaño tumoral, número de ganglios axilares afectos, tipo de cirugía, radioterapia, esquema de quimioterapia, hormonoterapia y criterios de selección de trasplante (Tabla 11).

En relación a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), los únicos factores significativos predictivos de una mayor SLE fueron el reunir criterios de selección de trasplante (RR:1.96; IC 95%: 1.06-3.57; $p < 0.05$) (Figura 2) y el haber recibido tratamiento adyuvante con radioterapia (RR:2; IC 95%: 1.29-3.03; $p < 0.05$) (Figura 4). Considerando la supervivencia global, los únicos factores significativos favorables fueron, de nuevo, los criterios de selección de trasplante (RR:2.17; IC 95%: 1.13-4.16; $p < 0.01$) (Figura 3) y la radioterapia (RR:1.96; IC 95%: 1.21-3.22; $p < 0.01$) (Figura 5).

Tabla 11. Análisis multivariante de Cox para supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo

	<i>Variable</i>	<i>Hazard Risk</i>	<i>p</i>	<i>IC 95%</i>
<i>SLE</i>	Criterios QAD	1.96	0.03	1.06-3.57
	Radioterapia	2.00	<0.01	1.29-3.03
<i>SG</i>	Criterios QAD	2.17	0.01	1.13-4.16
	Radioterapia	1.96	<0.01	1.21-3.22

Variables incluidas en el modelo de regresión: edad (<50 años versus \geq 50 años), estado menopáusico (pre- versus postmenopáusica), tamaño tumoral (T1/T2 versus T3/T4), radioterapia (sí versus no), receptores hormonales (positivos versus negativos versus desconocidos), hormonoterapia (sí versus no), esquema de quimioterapia (tipo CMF versus basados en antraciclinas), número de ganglios axilares afectos (10-15 versus >15), grado histológico (1-2 versus 3 versus desconocido), y criterios de altas dosis de quimioterapia y trasplante (sí versus no). Sólo las variables significativas han sido incluidas en la tabla.

Figura 4. Curvas de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional. Las pacientes tratadas con radioterapia tienen una SLE significativamente más prolongada ($p < 0.01$, log-rank test).

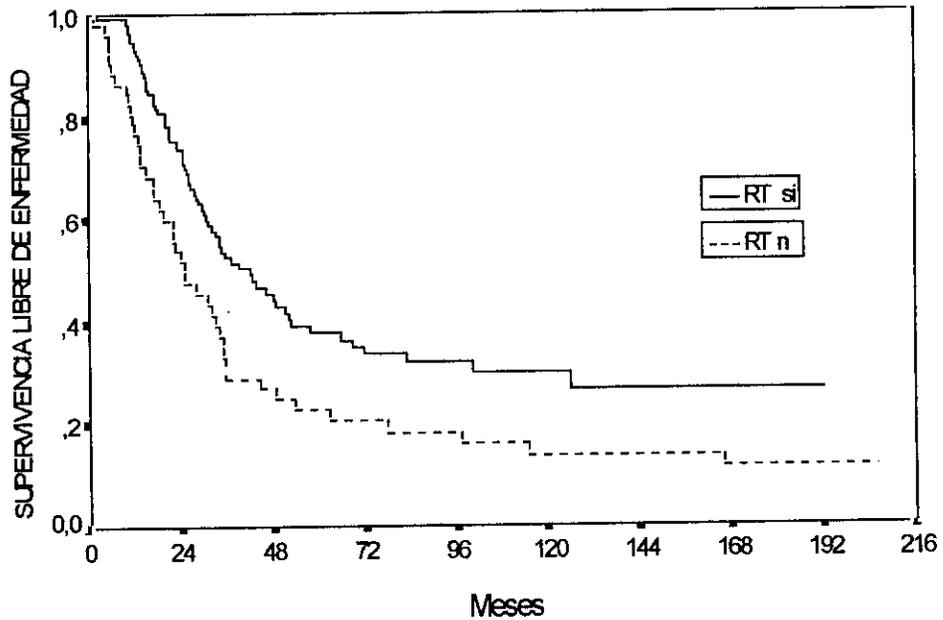
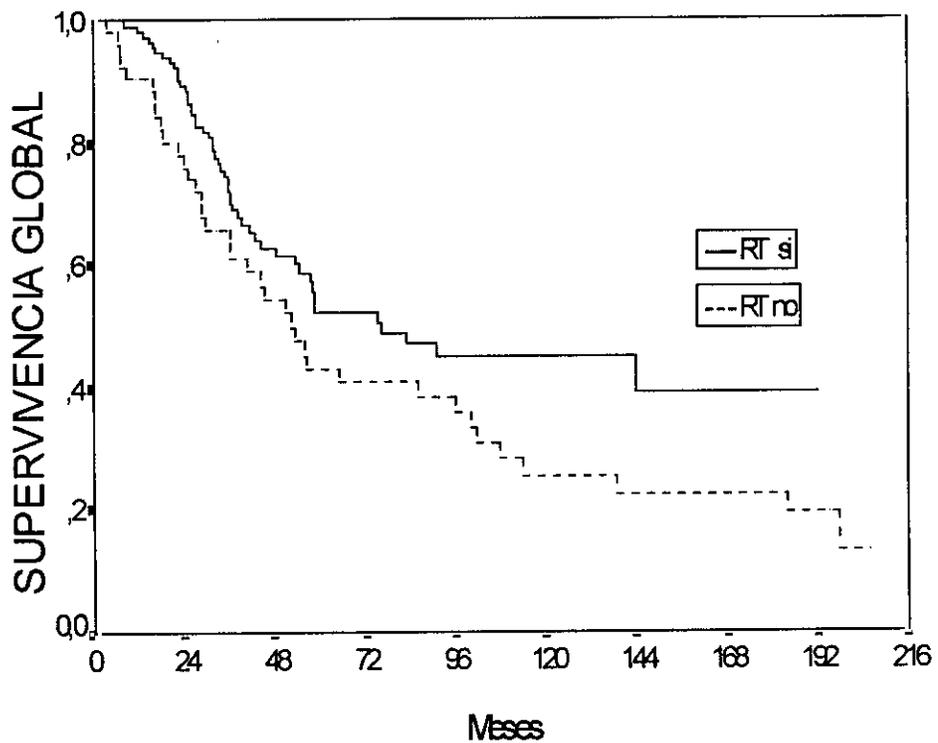


Figura 5. Curvas de Supervivencia Global (SG) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional. Las pacientes tratadas con radioterapia tienen una SG significativamente más prolongada ($p < 0.05$, log-rank test).



5.6 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LAS PACIENTES TRATADAS CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA

Para evaluar la eficacia a corto plazo del tratamiento con altas dosis de quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, se ha realizado un análisis preliminar de los resultados obtenidos en una cohorte de 39 pacientes que recibió, después del tratamiento adyuvante con 6 ciclos de quimioterapia a dosis convencionales, un ciclo de consolidación con altas dosis de quimioterapia y soporte con células progenitoras hematopoyéticas.

Con una mediana de seguimiento de 41 meses (rango: 12 a 60 meses), 16 pacientes han presentado recurrencia de la enfermedad (locorregional en 2 pacientes, a distancia en 12 pacientes y en ambas localizaciones en 2 pacientes) y 11 pacientes han fallecido. La mediana de supervivencia libre de enfermedad y la mediana de supervivencia global aún no han sido alcanzadas. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global estimadas a 4 años son del 54.6% y 61.2%, respectivamente (Tabla 12). Hubo únicamente una muerte tóxica (2.5%). Los demás fallecimientos fueron por progresión de la enfermedad tumoral.

Al comparar la evolución clínica de las 39 pacientes que fueron transplantadas, con la de las 128 pacientes que reunían los mismos criterios de selección para altas dosis de quimioterapia, pero que fueron tratadas únicamente con quimioterapia a dosis estándar, no se observaron diferencias significativas ni en supervivencia libre de enfermedad (Figura 6) ni en supervivencia global (Figura 7).

Tabla 12. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo con criterios de trasplante

	CRITERIOS DE QAD		P
	QAD NO	QAD SI	
<i>SLE 4a</i>	41.4%	54.6%	0.27
<i>SG 4a</i>	60.8%	61.2%	0.77

Figura 6. Curvas de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo con criterios de selección de transplante, tratadas con quimioterapia a altas dosis (QAD) y soporte celular (TMO) o con quimioterapia convencional. No se observaron diferencias significativas.

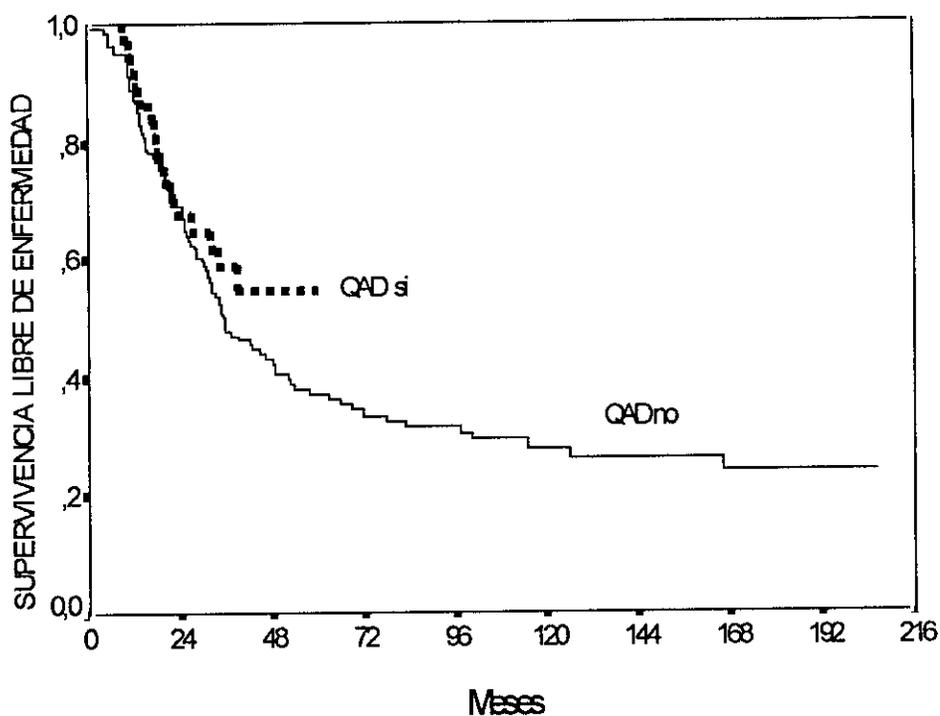
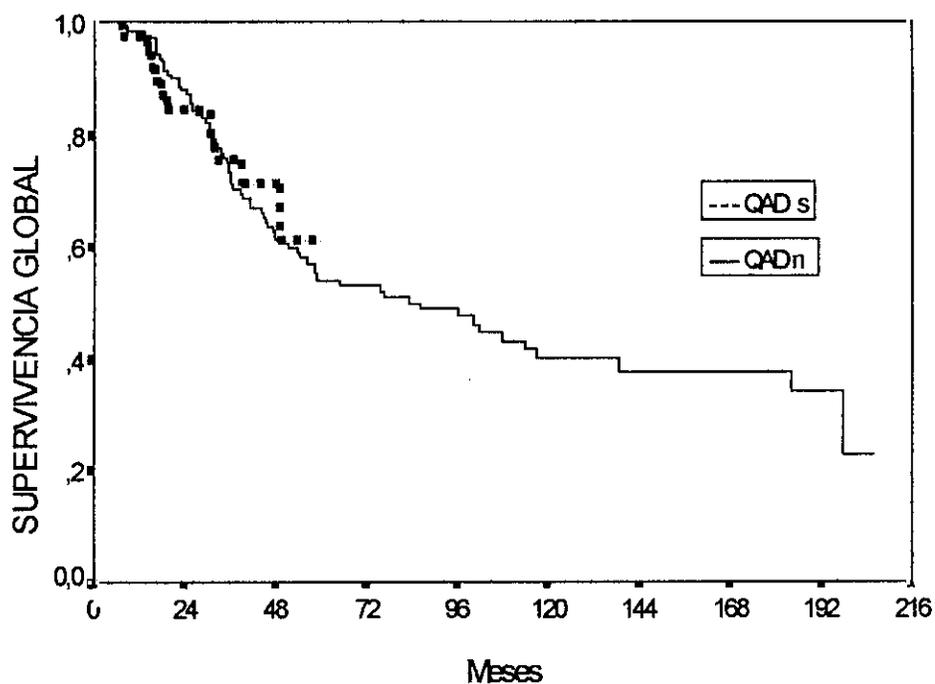


Figura 7. Curvas de Supervivencia Global (SG) de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo con criterios de selección de transplante, tratadas con quimioterapia a altas dosis (QAD) y soporte celular (TMO) o con quimioterapia convencional. No se observaron diferencias significativas.



6. DISCUSSION

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama presentan estadios localizados al diagnóstico (tan sólo en el 10% se objetiva enfermedad metastásica de inicio). Sin embargo, entre un 25% y un 75% de las pacientes, en función de la distribución de los diferentes factores de riesgo, desarrollan metástasis a lo largo de su evolución¹⁷. El tratamiento con quimioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma de mama resecable disminuye un 19-33% el riesgo de recidiva y aumenta significativamente la supervivencia global en un 10-26%⁴⁰. No obstante, el pronóstico de ciertos subgrupos de pacientes continúa siendo desalentador a pesar del tratamiento complementario. El tamaño del tumor primario y el número de ganglios axilares afectos son los factores predictivos de supervivencia más relevantes. Las mujeres con afectación de más de 10 adenopatías axilares tienen un pronóstico particularmente desfavorable, con menos de un 30% de supervivientes libres de enfermedad a los 10 años tras el tratamiento adyuvante combinado con quimioterapia y radioterapia (Tabla 13).

A lo largo de la última década se han desarrollado estrategias terapéuticas más agresivas en este subgrupo de pacientes con alto riesgo de recidiva (mujeres con cáncer de mama y afectación de más de 10 ganglios axilares), con el objetivo de mejorar su bajo índice de supervivencia. Los resultados obtenidos en distintos estudios de fase II con esquemas de quimioterapia a altas dosis (QAD) y soporte con células progenitoras hematopoyéticas o trasplante de médula ósea (TMO) son esperanzadores, con

tasas de supervivencia libre de enfermedad de hasta un 70% a los 5 años²¹².

Basados en estos resultados preliminares prometedores, el tratamiento con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea está siendo empleado cada vez más frecuentemente como consolidación tras el tratamiento adyuvante con quimioterapia a dosis estándar²²¹. No obstante, todavía no existen estudios randomizados analizados que comparen la eficacia relativa de la adyuvancia con QAD con el tratamiento con quimioterapia convencional. Los estudios referidos con QAD, realizados en una sola institución y sin brazo control, presentan dos problemas fundamentales a la hora de poder establecer el verdadero impacto en la supervivencia a largo plazo de esta estrategia terapéutica. En primer lugar, el seguimiento de estas series es aún muy corto. En segundo lugar, existe un marcado proceso de selección de pacientes pretratamiento (estudios de extensión exhaustivos para descartar la existencia de enfermedad metastásica, edad < 60 años y ausencia de enfermedad médica concomitante), y durante el tratamiento (los pacientes que recurren durante la adyuvancia con quimioterapia convencional- recidivas precoces - no son candidatos a consolidación con QAD).

Los pacientes candidatos a tratamiento con QAD podrían constituir, por tanto, una subpoblación seleccionada de pacientes con un perfil pronóstico *per se* probablemente más favorable que los controles históricos, independientemente del tratamiento recibido. Esto hace que las comparaciones

con controles históricos de los resultados obtenidos en estudios fase II con QAD no sean un método fiable para determinar la eficacia relativa de ambos tratamientos, ya que no se trata de poblaciones comparables. El proceso de selección de pacientes previo a su inclusión en estudios con QAD ha demostrado tener un claro impacto en la supervivencia en dos estudios llevados a cabo en otro tipo de tumores^{226,227}. Todo ello sugiere que los prometedores resultados obtenidos en estudios fase II no controlados con esquemas de QAD en pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo (más de 10 adenopatías axilares afectas), pudieran estar sobreestimados debido a un sesgo en la selección de pacientes.

El objetivo de este estudio es analizar el impacto de los criterios de selección empleados en los estudios con altas dosis de quimioterapia y soporte con células progenitoras hematopoyéticas o trasplante de médula ósea (TMO), en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional.

Los resultados globales de nuestro estudio demuestran que los criterios de selección de pacientes empleados en los ensayos fase II no controlados con QAD en mujeres con cáncer de mama de alto riesgo son un factor pronóstico independiente en la supervivencia. Este hecho explica, al menos parcialmente, los mejores resultados obtenidos con esta nueva estrategia terapéutica cuando se comparan con los obtenidos con quimioterapia convencional en las series históricas. Adicionalmente, en nuestra serie la radioterapia disminuye la

incidencia de recidivas locales y a distancia en este subgrupo de pacientes. En nuestra experiencia, la QAD no reduce las recurrencias tempranas en el cáncer de mama de alto riesgo. Esto no excluye, no obstante, que con un mayor seguimiento se objetive un beneficio.

6.1 CANCER DE MAMA DE ALTO RIESGO. RESULTADOS CON QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

El factor pronóstico más importante en el cáncer de mama es el número de ganglios axilares afectados. Se entiende como cáncer de mama de alto riesgo todo carcinoma de mama estadio II ó III con afectación tumoral de 10 ó más adenopatías axilares. Este subgrupo de pacientes, a pesar de tratarse teóricamente de estadios localizados, tienen un pronóstico infausto, y menos del 5% sobreviven 10 años en ausencia de tratamiento sistémico¹⁸⁸.

El tratamiento estándar del cáncer de mama de alto riesgo consiste en la resección quirúrgica, seguida de quimioterapia adyuvante, radioterapia locorregional, y tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas y/o con receptores hormonales positivos. El esquema de quimioterapia óptimo en este contexto es una cuestión aún por definir. La doxorubicina es el fármaco clásico más activo en el tratamiento del cáncer de mama avanzado, por lo que la mayoría de los oncólogos son partidarios del empleo de esquemas basados en antraciclinas en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama de alto riesgo. No obstante, un metaanálisis reciente no encontró evidencia consistente a favor de la sustitución o adición de la doxorubicina al esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo)⁴⁰. En nuestra serie, tampoco hemos encontrado diferencias significativas ni en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global entre las pacientes que

fueron tratadas con regímenes tipo CMF frente a las que recibieron tratamiento con esquemas basados en antraciclinas. Este hecho es matizable analizando individualmente los estudios randomizados más destacados. La eficacia del tratamiento con 6 ciclos de FAC¹³⁴ (fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida), ó 4 ciclos de AC¹³⁸ (doxorubicina, ciclofosfamida), es equivalente a la del tratamiento con 6 ciclos de CMF. El régimen FEC (fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) sí ha demostrado un discreto pero significativo beneficio frente a CMF en 2 estudios randomizados^{135,136}. Otros dos estudios del CALG-B^{141,142}, en los cuales se comparaban esquemas tipo CMF con la administración secuencial de distintas combinaciones de fármacos que incluían la doxorubicina, también demostraron un beneficio para la rama con antraciclinas, en pacientes premenopáusicas con afectación axilar y/o en las mujeres con infiltración tumoral de más de 4 adenopatías axilares. Por último, el estudio de Milán¹⁴⁴ demostró que la administración secuencial de doxorubicina seguido de CMF era superior a su empleo alternante, en mujeres con más de 4 adenopatías axilares afectas. Dado que el esquema alternante ha demostrado ser al menos equivalente al CMF en otros estudios randomizados^{142,143}, el empleo del régimen secuencial de Milán ha sido ampliamente difundido en Europa, si bien no está claro si el hecho de contener antraciclinas o su mayor densidad de dosis, es el responsable de su beneficio terapéutico.

La radioterapia postoperatoria disminuye el riesgo de recidiva local en un 67%^{83,102}. El impacto de la radioterapia en la supervivencia es más

controvertido. Dos metaanálisis recientes concluyeron que la radioterapia disminuye significativamente la mortalidad por cáncer de mama, pero este beneficio se contrarresta con un aumento en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares observado en las pacientes tratadas con radioterapia, de manera que globalmente no mejoraba la supervivencia^{83,102,103}. Estos metaanálisis, no obstante, analizaron los estudios randomizados iniciados antes de 1985, y las técnicas de radioterapia empleadas en muchos de ellos son obsoletas para los estándares actuales. En 3 estudios randomizados publicados recientemente, se ha demostrado que la radioterapia aumenta significativamente la supervivencia en pacientes premenopáusicas con ganglios axilares positivos, especialmente en aquellas con infiltración tumoral de más de 4 adenopatías axilares^{106,113,114}. Asimismo, en nuestro estudio, la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con radioterapia fue significativamente más prolongada que la de las pacientes que no fueron irradiadas.

A pesar del demostrado beneficio en la supervivencia obtenido en el cáncer de mama resecable con quimioterapia adyuvante⁴⁰, y probablemente también con radioterapia^{106,113-114}, el 50-75% de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo recidivan, y la supervivencia global a los 5 años es del 35-65%, y de menos del 20% a los 20 años, a pesar de un tratamiento multidisciplinario (Tabla 13). En nuestra serie, la supervivencia libre de enfermedad fue del 32% y la supervivencia global del 49% a los 5 años, datos similares a los publicados en la literatura. Estos subóptimos resultados

obtenidos con quimioterapia convencional en este subgrupo de pacientes han llevado al desarrollo, a lo largo de la última década, de nuevas estrategias terapéuticas más agresivas, como es el empleo de altas dosis de quimioterapia.

Tabla 13. Resultados clínicos del tratamiento con quimioterapia convencional en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo (\geq 10 adenopatías axilares afectas)

Autor	Nº Pts	Esquema de QT	RT	SLE (años)	SG (años)
Ung ¹⁹¹	64	A ó MTZ+C/CMF	si	45% (5a)	65% (5a)
Buzdar ¹⁹⁰	67	FAC/CMF/BCG/ 3sem	si	38% (7a)	46% (7a)
	80	FAC/CMF/BCG/ 4sem	si	34% (7a)	36% (7a)
	71	FACVP/MVbl	si	36% (7a)	52% (7a)
	65	ACVP/IFN	si	39% (7a)	65% (7a)
Budman ²¹² (CALGB 8541)	37	CAF	no	34% (5a)	37% (5a)
Lichtman ²¹² (CALGB 8082)	116	CMFVP/VblATH	no	31% (5a)	48% (5a)
Tormey ²¹² (CALGB 7581)	104	CMFVP	no	28% (5a)	45% (5a)
Bonadonna ¹⁸⁹	31	A -> CMF	no	29% (10a)	41% (10a)
	37	CMF/A	no	21% (10a)	38% (10a)
Bonadonna ¹³¹	9	CMF	no	0% (20a)	17% (20a)
García-Conde ²¹⁵	161	antraciclinas (48%) CMF (52%)	si	40% (4a)	---

Abreviaturas: A-adriamicina, C-ciclofosfamida, M-metotrexate, F-fluorouracilo, MTZ-mitoxantrone, V-vincristina, Vbl-vinblastina, P-prednisona, IFN-interferon, T-tiotepa, H-halotestin, RT-radioterapia, QT-quimioterapia, SLE-supervivencia libre de enfermedad, SG-supervivencia global.

6.2 CANCER DE MAMA DE ALTO RIESGO. RESULTADOS CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA

Varios estudios fase II no controlados con altas dosis de quimioterapia (QAD) y rescate con células progenitoras hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica o médula ósea (TMO) han obtenido resultados prometedores (Tabla 14). Entre las series con un seguimiento más largo se encuentra la de la Universidad de Duke en Estados Unidos. Ciento dos pacientes con carcinoma de mama con afectación de 10 ó más adenopatías axilares fueron incluidas en este estudio fase II llevado a cabo por Peters et al. Ochenta y cinco pacientes (64 pacientes en estadio II, 21 pacientes en estadio III) fueron tratadas con 4 ciclos de CAF adyuvante a dosis estándar seguido de un ciclo de consolidación con altas dosis de carmustina, ciclofosfamida y cisplatino y trasplante de médula ósea. Las 17 pacientes restantes no fueron transplantadas por los siguientes motivos: 2 pacientes progresaron en el transcurso del tratamiento con quimioterapia convencional, 1 paciente recidivó antes de iniciar la adyuvancia, 3 pacientes fueron mal incluidas, a 6 pacientes no les cubría su seguro médico el costo del trasplante, 3 pacientes rechazaron el tratamiento y 2 pacientes presentaban patología médica o psiquiátrica asociada. Estas pacientes (16%) no fueron incluidas en el análisis. La mayoría de las pacientes recibieron radioterapia locorregional, y aquellas con receptores hormonales positivos siguieron tratamiento con tamoxifeno. La mortalidad tóxica fue del 12%. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global estimadas a 5

años fueron del 71% y del 78%, respectivamente²¹¹⁻²¹². Estos resultados fueron comparados con los de un grupo control de pacientes, seleccionadas en función de la edad y del número de ganglios axilares afectados de 3 estudios con quimioterapia convencional del CALG-B. Las pacientes tratadas con quimioterapia a dosis estándar presentaban una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global a 5 años del 35% y 37%, respectivamente, datos significativamente inferiores a los obtenidos con quimioterapia de altas dosis.

En otro estudio no controlado realizado por Somlo et al, 114 pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo (40 estadios II con ≥ 10 ganglios axilares, 52 estadios IIIA y 22 estadios IIIB), fueron tratadas, después de un tratamiento adyuvante convencional, con altas dosis de etopósido, ciclofosfamida y adriamicina o cisplatino con rescate con células progenitoras hematopoyéticas. La supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue del 71%, 57% y 50%, y la supervivencia global del 82%, 79% y 72%, para las pacientes en estadios II, IIIA y IIIB, respectivamente. La mortalidad tóxica fue del 1%²¹³. El North American Bone Marrow Transplant Group obtuvo resultados similares en un estudio en el cual 91 pacientes con estadios II/III de alto riesgo recibieron quimioterapia adyuvante estándar con antraciclinas seguido de altas dosis de tiotepa y ciclofosfamida y soporte con células progenitoras hematopoyéticas. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 75% y la mortalidad tóxica del 4%²¹⁴. El grupo cooperativo español SOLTI y el grupo del

Hospital Clínico de Valencia, asimismo, trataron a 93 pacientes con estadios II/III y afectación de más de 10 adenopatías axilares, con 6 ciclos de FEC adyuvante seguido de un ciclo de altas dosis de CTC (ciclofosfamida, tiotepa, y carboplatino) o CEM (ciclofosfamida, etopósido y melfalán), y soporte con células progenitoras de sangre periférica. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 80%²¹⁵, significativamente superior a su control histórico (60%).

Recientemente, se ha publicado una recopilación de los resultados de 662 pacientes con cáncer de mama tratadas con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea en 33 instituciones diferentes de Estados Unidos. El 78% de las pacientes tenían afectación de 10 ó más adenopatías axilares, el 16% entre 4 y 9, y el 6% menos de 4. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 69% y la supervivencia global del 79%²¹⁶.

Rodenhuis et al han presentado recientemente los resultados preliminares de un estudio randomizado llevado a cabo por un grupo holandés. En este ensayo clínico se incluyeron 97 pacientes con estadios II/III de alto riesgo, definido como la presencia de una adenopatía apical axilar positiva determinada por biopsia infraclavicular. El tratamiento consistía en 3 ciclos de FEC seguidos, en las pacientes con al menos mínima respuesta clínica local, de resección quirúrgica con vaciamiento axilar.

Después de la cirugía, las pacientes se randomizaban a un 4º ciclo de FEC o a altas dosis de ciclofosfamida, tiotepa y carboplatino, y soporte con células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica. Dieciseis pacientes no fueron randomizadas: 4 por ausencia de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, y 12 por negativa de las pacientes. De las 41 pacientes que se randomizaron a la rama de altas dosis de quimioterapia, 6 no se transplantaron: 5 por negativa de las pacientes, y 1 por síndrome mielodisplásico que impidió la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. No hubo muertes tóxicas. La supervivencia libre de enfermedad (46%) y la supervivencia global (70%) a los 5 años (seguimiento mediano de 42 meses), fueron similares en ambas ramas de tratamiento²¹⁷. Las 2 ramas del estudio tenían mejor supervivencia que los controles históricos. Las pacientes que no se randomizaron tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente inferior que las que completaron el protocolo.

Otra estrategia terapéutica es aumentar la densidad de dosis, reduciendo el intervalo de tiempo entre ciclos. Cincuenta y tres pacientes con cáncer de mama con afectación de 10 ó más adenopatías axilares fueron tratadas en el Johns Hopkins con un esquema intensivo de 16 semanas de tratamiento (8 ciclos administrados cada 2 semanas) empleando 5 fármacos: doxorubicina, ciclofosfamida, metotrexate, vincristina y fluorouracilo. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 61%²¹⁹.

Otros autores están explorando el empleo de ambas estrategias terapéuticas: la escalada de dosis junto con la densidad de dosis. El Instituto Nazionale di Tumori ha publicado recientemente un estudio fase II realizado en 67 pacientes con más de 10 ganglios axilares positivos, que fueron tratadas con un esquema secuencial de altas dosis de ciclofosfamida, metotrexate, cisplatino, vincristina y melfalán seguido de rescate con células progenitoras hematopoyéticas y radioterapia locorregional. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los 5 años fueron del 56% y del 78%, respectivamente²²⁰.

Basados en estos resultados preliminares prometedores, el tratamiento con altas dosis de quimioterapia y transplante de médula ósea está siendo cada vez más frecuentemente empleado como consolidación tras el tratamiento adyuvante con quimioterapia a dosis estándar en el cáncer de mama de alto riesgo. Entre 1989 y 1995, se registraron 19291 autotransplantes en el Autotransplant Bone Marrow Transplant Registry de Estados Unidos. De ellos, 5886 fueron realizados en pacientes con cáncer de mama. Desde 1989 a 1995, el número de transplantes realizados en cáncer de mama aumentó 6 veces, siendo la indicación más frecuente desde 1992. La mortalidad tóxica descendió del 22% al 5% durante este periodo de tiempo. Sólomente el 11% de las pacientes transplantadas con cáncer de mama en estadios II/III, y menos del 1% de las pacientes en estadio IV, participaron en estudios nacionales prospectivos randomizados²²¹.

No obstante, todavía no existen estudios fase III randomizados publicados que comparen la eficacia relativa de la adyuvancia con QAD con el tratamiento con quimioterapia convencional. Los resultados preliminares del único estudio fase II randomizado son hasta el momento negativos, si bien el número de pacientes por rama en este estudio es muy bajo²¹⁷. Como hemos comentado, los estudios con QAD realizados en una sola institución y sin brazo control, presentan dos problemas fundamentales a la hora de poder establecer el verdadero impacto en la supervivencia a largo plazo de esta estrategia terapéutica. En primer lugar, el seguimiento de estas series es aún muy corto. En segundo lugar, existe un marcado proceso de selección de pacientes pretratamiento (estudios de extensión exhaustivos para descartar la existencia de enfermedad metastásica, edad < 60 años y ausencia de enfermedad médica concomitante), y durante el tratamiento (los pacientes que recurren durante la adyuvancia con quimioterapia convencional- recidivas precoces - no son candidatos a consolidación con QAD). Las pacientes candidatas a tratamiento con QAD podrían constituir, por tanto, una subpoblación seleccionada de pacientes con un perfil pronóstico *per se* (independientemente del tratamiento recibido) probablemente más favorable que los controles históricos, lo cual hace que las comparaciones con controles históricos de los resultados obtenidos en estudios fase II con QAD no sean un método fiable para determinar la eficacia relativa de ambos tratamientos, ya que no se trata de poblaciones comparables.

Tabla 14. Estudios fase II de altas dosis de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo (≥ 10 adenopatías axilares afectas)

Autor	Nº Pts	Esquema de QT	Muerte tóxica	Seguimiento (meses)	SLE	SG
Consolidación con QAD/TMO tras QT adyuvante convencional						
Peters ²¹²	85	CBP	12%	60 m	71%	78%
Somlo ²¹³	114	CAE ó CPE	1%	46 m	71% ^{o-II} 57% ^{o-III A} 50% ^{o-III B}	82% ^{o-II} 79% ^{o-III A} 72% ^{o-III B}
Fay ²¹⁴	91	CT	4%	24 m	75%	---
García-Conde ²¹⁵	93	CbTC ó CEMe	1.2%	24 m	80%	---
Esquema de QT intensivo secuencial sin soporte celular						
Abeloff ²¹⁹	53	ACMVF	0%	21 m	61%	---
Esquema intensivo secuencial con soporte celular hematopoyético						
Giani ²²⁰	67	CMPVMe	1.5%	48 m	56%	78%

Abreviaturas: C-ciclofosfamida, B-BCNU, P-cisplatino, A-adriamicina, E-etopósido, T-tiotepa, Cb-carboplatino, Me-melfalán, M-metotrexate, V-vincristina, F-fluorouracilo.

6.3 SELECCION DE PACIENTES. IMPACTO PRONOSTICO

El objetivo de este estudio fue determinar el impacto de la selección de pacientes en la supervivencia de mujeres con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional. En él hemos demostrado que el hecho de reunir criterios de selección de trasplante es, en sí mismo, un factor pronóstico favorable independiente. Las pacientes tratadas con quimioterapia convencional que hubieran sido candidatas a trasplante, tenían una supervivencia significativamente superior que las que no eran candidatas (55% versus 23% a 5 años, $p < 0.01$).

El proceso de selección de pacientes previo a su inclusión en estudios con QAD ha demostrado tener un claro impacto en la supervivencia en dos estudios llevados a cabo en otro tipo de tumores^{226,227}. Bladé et al evaluaron 487 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple incluidos en un ensayo randomizado fase III que comparaba el tratamiento con melfalán y prednisona versus un esquema de poliquimioterapia (vincristina, melfalán, ciclofosfamida, y prednisona (VMCP)/ vincristina, carmustina, doxorubicina, y prednisona (VBAD)). De ellos, sólo 77 pacientes (16%) hubieran sido candidatos a consolidación con altas dosis de quimioterapia. La supervivencia para el subgrupo de pacientes que reunía criterios de trasplante fue similar a la publicada en estudios fase II prospectivos de tratamiento con trasplante

precoz²²⁷. Otro estudio similar fue realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con esquemas con antraciclinas en el M. D. Anderson. De las 1378 pacientes analizadas, únicamente el 43% (590 pacientes) hubieran sido candidatas a consolidación con altas dosis de quimioterapia tras un tratamiento de inducción con un esquema de quimioterapia a dosis convencionales. El índice de respuestas completas y la supervivencia a 5 años en las pacientes que hubieran sido candidatas a trasplante fue por lo menos el doble que en las pacientes que no hubieran sido candidatas. Además, los resultados del tratamiento con quimioterapia convencional en las pacientes que reunían criterios de trasplante no difieren de los obtenidos en las series de altas dosis de quimioterapia y trasplante²²⁶.

Este sesgo de selección ocurre no sólo en los estudios de altas dosis de quimioterapia y trasplante, sino en los ensayos clínicos en general. En un estudio de Antman et al realizado en pacientes con sarcomas de partes blandas, los pacientes a los cuales se les ofrecía randomización tenían una supervivencia libre de progresión del 65%; de éstos, los pacientes que rechazaban la randomización tenían una supervivencia libre de progresión significativamente peor (50%) que los que aceptaban participar en el estudio (74%)²²⁸. Sacks et al analizaron los resultados de distintos estudios que evaluaban la eficacia de nuevos tratamientos, en función de si utilizaban controles históricos o randomizados. Identificaron 6 tratamientos que eran controvertidos. De los 56 estudios con controles históricos, 44 (79%) concluyeron que las nuevas terapias eran más efectivas. De los 50 estudios

randomizados analizados evaluando estas mismas terapias, sólo 10 (20%) objetivaron una superioridad terapéutica de los nuevos tratamientos. Asimismo observaron que la supervivencia de las ramas control era superior en los estudios randomizados que en los estudios con controles históricos²²⁹.

Todos estos estudios retrospectivos muestran que el proceso de proponer a un paciente su participación en un estudio, y el proceso de aceptación por parte del paciente a participar en él, afecta significativamente la supervivencia. Este hecho probablemente sea aún más acusado en los ensayos que evalúan terapias más tóxicas, como el tratamiento con altas dosis de quimioterapia y trasplante. Todo ello subraya la necesidad de realizar estudios bien diseñados fase III prospectivos randomizados para determinar el impacto real de esta estrategia terapéutica en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo.

6.4 COMENTARIO CRITICO DE LOS RESULTADOS

Analizar el valor de nuevas estrategias terapéuticas requiere una metodología rigurosa, y generalmente implica la ejecución de estudios propectivos randomizados. En el diseño de dichos ensayos es preciso el control estricto de otras variables que puedan influir en el resultado de la variable objetivo. El origen del presente análisis está en una serie de estudios que comparaban la supervivencia de series reducidas de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia de altas dosis en estudios de fase II monoinstitucionales, con la de cohortes históricas tratadas con quimioterapia convencional. Nuestra hipótesis era que las diferencias apreciadas, favorables al tratamiento con QAD, podrían deberse, al menos parcialmente, a un sesgo en la selección de pacientes en los estudios mencionados. Para estudiar este fenómeno, el sesgo de selección, hemos analizado la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional en el Hospital Universitario 12 de Octubre, comparando los resultados obtenidos en aquellas pacientes que reunían criterios de consolidación con altas dosis de quimioterapia y soporte con progenitores hemopoyéticos, con los obtenidos en aquellas que no reunían criterios de QAD. Nuestro estudio demuestra que el hecho de reunir criterios de selección de trasplante es, en sí mismo, un factor pronóstico favorable independiente. Las pacientes tratadas con quimioterapia convencional que hubieran sido candidatas

a transplante, tenían una supervivencia significativamente superior que las que no (55% versus 23% a 5 años, $p < 0.01$).

Este trabajo, no obstante, tiene las limitaciones propias de cualquier estudio retrospectivo. Los esquemas de quimioterapia empleados son heterogéneos a lo largo de los 20 años que abarca el periodo analizado. Sin embargo, los regímenes utilizados fueron los estándar en cada periodo del estudio, y la supervivencia de nuestra serie (49% a 5 años) está en el rango de lo publicado en la literatura (Tabla 13).

Este estudio ha sido diseñado para evitar sesgos por parte del investigador. La decisión de si una paciente reunía o no los criterios de selección para transplante era realizada de manera independiente por 2 oncólogos. Sólo en 3 ocasiones esta decisión no fue concordante, y estos casos fueron discutidos por un panel de 4 investigadores.

Los criterios de selección de transplante empleados en el presente estudio son menos estrictos que los de la mayoría de los estudios de transplante. En estos últimos, la edad suele ser inferior a 55 años, y el estado funcional según la escala ECOG limitado a 0 ó 1. Los criterios escogidos para este estudio son los empleados por el grupo cooperativo español de tratamiento con altas dosis de quimioterapia SOLTI, con las limitaciones inherentes a la naturaleza retrospectiva de este trabajo. Así, el estado funcional no pudo ser valorado porque no estaba bien recogido en las historias clínicas. De la misma manera, las pruebas de funcionalidad orgánica, como la espirometría,

el test de difusión de CO, la FEVI, el electrocardiograma, etc, realizadas de manera sistemática en el estudio de Peters²¹¹ o en el de Somlo²¹³, y, aunque en menor medida, también en el estudio del grupo SOLTI²¹⁵, no fueron realizadas en las pacientes de nuestro estudio tratadas con quimioterapia convencional. Por otro lado, los procedimientos de estadiaje de las pacientes han variado mucho desde 1975. El estudio de extensión realizado en las pacientes de nuestra serie fue mucho menos exhaustivo que el que habitualmente se emplea en los estudios de trasplante. Dos tercios de las pacientes tratadas con quimioterapia convencional no se hicieron ecografía abdominal ni gammagrafía ósea como parte del estadiaje inicial. Sin embargo, las pacientes de nuestra serie de altas dosis de quimioterapia y trasplante, todas fueron estadiadas con radiografía de torax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea, y biopsia de médula ósea de rutina. En el estudio de Peters²¹¹ y en el de Somlo²¹³, realizaban escáner toracoabdominopélvico y cerebral sistemáticamente a todas las pacientes, además de gammagrafía ósea y biopsia de médula ósea bilateral. Un estudio canadiense reciente, muestra que hasta un 23% de pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo tenían metástasis diagnosticadas por escáner o biopsia de médula ósea que no eran detectadas por estudio de extensión convencional²³⁰, que incluía ecografía abdominal y gammagrafía ósea. Nuestra serie, por tanto, puede haber incluido pacientes que con los procedimientos actuales de estadiaje hubieran sido consideradas metastásicas. Todos estos sesgos (estado funcional, pruebas de función orgánica, estadiaje), no obstante, afectan negativamente el pronóstico de la

serie histórica. Por lo tanto, una comparación con una serie más reciente de tratamiento con altas dosis de quimioterapia, favorecería a esta última.

Dos variables han demostrado tener valor pronóstico independiente en nuestro estudio: el reunir los criterios de trasplante, y el haber recibido tratamiento con radioterapia. ¿Cuáles son los motivos por los que las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo que reúnen criterios de trasplante tienen un mejor pronóstico? En primer lugar, dado que se trata de tratamientos más agresivos que los convencionales, las pacientes con enfermedades médicas concomitantes son excluidas de estos ensayos. Estas pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidades severas con la quimioterapia a dosis estándar, que pueden condicionar la administración de menor intensidad de dosis, lo cual ha demostrado ser un factor pronóstico desfavorable¹⁹⁷⁻¹⁹⁸. Asimismo, estas pacientes presentan un riesgo mayor de fallecer por causa orgánica no tumoral. Además, las pacientes incluidas en los estudios de QAD son sometidas a exhaustivos estudios de extensión, por lo que probablemente representen estadios más precoces de la enfermedad, obviamente con un mejor pronóstico que los controles históricos. Por otro lado, las pacientes mayores de 55-60 años son también excluidas de los estudios de intensificación de dosis. La edad es un factor pronóstico controvertido. La mayoría de los oncólogos opinan que las pacientes jóvenes tienen un pronóstico particularmente desfavorable. Aunque esto puede ser verdad para las más jóvenes (< 35 años, que representan sólo el 6% de nuestra serie), existen varios trabajos que defienden lo contrario^{226,231-233}. Adami et al, analizaron la relación entre la edad al diagnóstico y la supervivencia

en 57.068 pacientes con cáncer de mama del Registro Oncológico Nacional Sueco. Los índices anuales de mortalidad por cáncer de mama eran de un 1% a un 2% en las pacientes premenopáusicas, pero excedían el 5% en las pacientes de mayor edad²³¹. Pueden existir varias razones que expliquen esta discrepancia. Las pacientes de mayor edad tienden a tener en un mayor porcentaje toxicidades inducidas por el tratamiento, lo cual condiciona la administración de menor intensidad de dosis. Además, tienen una mayor incidencia de enfermedades médicas concomitantes y una esperanza de vida menor. Por último, las recidivas precoces (aquellas que suceden durante la quimioterapia adyuvante convencional, es decir, en los 4 a 6 primeros meses, incluso 12 meses en algún estudio²¹³), también excluidas de estos ensayos^{211-215,217}, tienen un pronóstico ominoso, bien por agresividad tumoral o bien por quimioresistencia.

El otro factor pronóstico independiente en nuestro estudio, tanto para supervivencia libre de enfermedad como para supervivencia global, es la radioterapia locorregional. Existen varios estudios recientes cuyos resultados son coherentes con nuestra observación. En el estudio de Estocolmo¹⁰⁶ se concluye, con un seguimiento de 15 años, que la radioterapia adyuvante en pacientes con axila negativa disminuye la recidiva local pero no aumenta la supervivencia. En las pacientes con afectación axilar, sin embargo, la radioterapia disminuía tanto el índice de recurrencias locales como el de metástasis a distancia. La mortalidad por cáncer de mama también fue significativamente menor para las pacientes con axila positiva irradiadas, si bien el aumento de mortalidad por cardiopatía isquémica neutraliza el efecto

global de la radioterapia en la supervivencia (70% versus 61%, $p=0.2$). Esta cardiotoxicidad de la radioterapia probablemente sea considerablemente menor con las técnicas de radioterapia empleadas hoy en día.

Otros dos estudios randomizados comparan el tratamiento combinado versus quimioterapia sólo. En ellos se demuestra un beneficio en supervivencia para la rama con radioterapia. En el estudio canadiense¹¹⁴, 318 pacientes premenopáusicas con ganglios axilares positivos tratadas mediante mastectomía, fueron randomizadas a recibir quimiorradioterapia o quimioterapia sola (CMF). Con un seguimiento de 15 años, las pacientes que recibieron el tratamiento combinado presentaron una reducción del 33% en el riesgo de recidiva, y del 29% en el riesgo de mortalidad por cáncer de mama, ambas significativas, respecto a las pacientes que fueron tratadas sólo con quimioterapia. El riesgo relativo de muerte por cualquier causa fue 0.74 ($p=0.07$). El mayor beneficio fue observado en el subgrupo de pacientes con afectación de más de 4 adenopatías axilares. En el estudio danés¹¹³, se randomizaron 1708 pacientes premenopáusicas con carcinoma de mama estadios II ó III a recibir quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia. Con un seguimiento mediano de casi 10 años, el índice de recidivas locorregionales, con o sin metástasis a distancia, fue significativamente menor para las pacientes que recibieron radioterapia (9% versus 32%, $p<0.001$). En la rama de tratamiento con quimiorradioterapia también se observó un aumento significativo en la supervivencia global (54% versus 45%, $p<0.001$).

De todo ello se puede concluir que la radioterapia mejora el control local y probablemente aumente la supervivencia en pacientes premenopáusicas con axila positiva y/o tumores localmente avanzados (estadios II y III) tratadas mediante mastectomía y quimioterapia adyuvante.

6.5 PACIENTES CON CRITERIOS DE TRANSPLANTE: ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

Por último, se ha comparado en este estudio la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo que reunían criterios de transplante y fueron tratadas con quimioterapia convencional, con la de aquellas pacientes que recibieron consolidación con altas dosis de quimioterapia y soporte celular. No se observaron diferencias significativas ni en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global. Sin embargo, dado que el seguimiento de nuestra serie de transplante es aún muy corto, sólo podemos concluir de esta comparación que las altas dosis de quimioterapia no parecen reducir la incidencia de recurrencias precoces. Esta aparente falta de eficacia de las altas dosis de quimioterapia en la prevención de la recidiva precoz de las pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo ha sido también observada por otros investigadores²¹¹, y no excluye que un posible beneficio pueda ser observado con un mayor seguimiento. También es preciso destacar, que el esquema de altas dosis de quimioterapia empleado en nuestro estudio consistía en un sólo ciclo de consolidación tras 6 ciclos de quimioterapia a dosis convencionales. Es posible, que las nuevas estrategias con esquemas de quimioterapia con mayor intensidad/densidad de dosis administrados durante periodos de tiempo más prolongados, tengan mayor probabilidad de tener un impacto en la supervivencia a largo plazo de este subgrupo de pacientes. El estudio de

Gianni et al²²⁰ es un buen ejemplo de ello. Si bien los resultados son aparentemente discretamente inferiores a los obtenidos con estrategias de escalada de dosis como consolidación de la adyuvancia estándar, es importante resaltar que el sesgo de selección en este ensayo es probablemente mucho menor que en los demás. En primer lugar, el estudio de extensión es mucho menos exhaustivo, y no requiere la realización sistemática de pruebas específicas de función orgánica (espirometría, FEVI, etc.). En segundo lugar, no excluyen las progresiones precoces ya que el esquema de altas dosis se administra de entrada y no después de una adyuvancia estándar. Y, por último, hacen un análisis basado en “intención de tratamiento”, del cual no excluyen a aquellas pacientes que por el motivo que sea no fueron finalmente transplantadas.

7. CONCLUSIONES

1. Los criterios de selección de pacientes empleados habitualmente en los ensayos fase II no controlados con QAD y TMO son un factor pronóstico independiente en la supervivencia en mujeres con cáncer de mama de alto riesgo tratadas con quimioterapia convencional.
2. El sesgo de selección de pacientes inherente a los ensayos de fase II con QAD explica, al menos parcialmente, el beneficio en supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia global obtenido en estos estudios, cuando se comparan con los resultados obtenidos con quimioterapia convencional en series históricas.
3. El tratamiento con radioterapia locorregional en las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo aumenta significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global
4. En nuestra experiencia, de momento limitada por el bajo número de pacientes y el corto seguimiento, la consolidación con un ciclo de altas dosis de quimioterapia y soporte celular después del tratamiento con quimioterapia adyuvante convencional, no reduce la incidencia de recidivas precoces en las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo. Esto no excluye, sin embargo, que pueda ser observado un beneficio con un seguimiento más prolongado.

5. El papel de las altas dosis de quimioterapia en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo debe ser definido en estudios prospectivos randomizados de fase III adecuadamente diseñados.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Parker S, Tong T, Bolden S, et al.: Cancer statistics 1996. CA 1996; 45:5.
2. Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S (eds). Cancer incidence in five continents. Vol 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987.
3. Hankey B, Brinton L, Kessler L, et al. In: Miller B, Ries L, Hankey B, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review 1973-1990. National Institute of Health Public 93-2789. Bethesda: National Institute of Health, 1993.
4. Glass A, Hoover RN. Changing incidence of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1988; 80:1076.
5. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF. Declining breast cancer mortality among young american women. J Natl Cancer Inst 1987; 78: 451.
6. Glass AG, Hoover RN. Rising incidence of breast cancer: relationship to stage and receptor status. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 693.
7. Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. The increasing incidence of breast cancer since 1982: relevance of early detection. Cancer Causes Control 1991; 2:67.
8. Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. N Engl J Med 1992; 327:1756 (let).
9. Armstrong B, Doll R. Enviromental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int J Cancer 1975; 15:617.
10. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. J Natl Cancer Inst 1973; 51:1479.

11. Madigan M, Ziegler R, Benichou C, et al. Proportion of breast cancer patients in the United States explained by well established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1681.
12. Ottman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983; 2:556.
13. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 48:232.
14. Hall JM, Lee MK, Morrow J, et al. Linkage analysis of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250:1684.
15. Cannon-Albright LA, Skolnick MH. The genetics of familial breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(suppl 2): 1.
16. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265:2088.
17. Harris J, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1997, pp 1557-1616.
18. Henderson R, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1988; 48:246.
19. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of child-bearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128:962.

20. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605.
21. Trichopoulos D, Hsieh CC, MacMahon B, et al. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31:701.
22. Steinberg K, Thacker S, Smith S, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265:1985.
23. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodriguez-Canteras R, et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:286.
24. Hadjimichael O, Boyle C, Meigs J. Abortion before first live birth and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1986;53:281.
25. Newcomb P, Storer B, Longnecker M, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:81.
26. Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146.
27. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:561.
28. Longnecker M, Berlin J, Orza M, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260:642.
29. Morrison AS. Is self-examination effective in screening for breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:226.

30. Miller AB. Early detection of breast cancer. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW (eds). Breast diseases. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott 1991; 215-28.
31. Wald N, Frost C, Cuckle H. Breast cancer screening: the current position. *BMJ* 1991; 302:845.
32. Moskowitz M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986; 161:37.
33. Eddy DM. Screening for breast cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111:389.
34. Mettlin C, Smart CR. Breast cancer detection guidelines for women aged 40 to 49 years: rationale for the American Cancer Society reaffirmation of recommendations. *CA* 1994; 44:248.
35. Tabar L, Fagerberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J cancer* 1987; 55:547.
36. Gail M, Brinton L, Byar D, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879.
37. Morrow M. Identification and management of the women at increased risk for breast cancer development. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31:53.
38. Jordan VC, Labadibi MK, Mirecki DM. Anti-estrogenic and anti-tumor properties of prolonged tamoxifen therapy in C3H/OUJ mice. *Eur J Cancer* 1990; 17:15.

39. Jordan VC. Effect of tamoxifen on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinoma. *Eur J Cancer* 1976; 12:419.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 339 : 1-15&71-85,1992.
41. Smith MA, Parkinson DR, Chason BD, Friedman MA. Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:839.
42. Ratko TA, Detrisac CJ, Dinger NM, Thomas CF, Kelloff GJ, Moon RC. Chemopreventive efficacy of combined retinoid and tamoxifen treatment following surgical excision of a primary mammary cancer in female rats. *Cancer Res* 1989; 49:4472.
43. Formelli F, Clerici M, De Palo G, Veronesi U. Chronic oral administration of fenretinide as a chemopreventive agent to breast cancer patients does not affect plasma alpha-tocopherol concentration. *Ann Oncol* 1991; 2:446.
44. Rosner D, bedwani R, Vana J, et al. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980; 192:139.
45. Silverstein M, Gamagami P, Colburn W, et al. Non-palpable breast lesions: diagnosis with slightly overpenetrated screen-film mammography and hook wire directed biopsy in 1014 cases. *Radiology* 1989; 171: 633.
46. Schwartz G, patchefsky A, Finklestein S, et al. Non-palpable in situ ductal carcinoma: predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. *Arch Surg* 1989; 124:29.

47. Guidi A, Fisher L, Harris J, et al. Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:614.
48. Vijver M, Paterse J, Mooi W, et al. Neu-protein overexpression in breast cancer: association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J med* 1988; 319:1239.
49. O'Malley F, Vnencak-Jones C, Dupont W, et al. P53 mutations are confined to comedo type ductal carcinoma in situ of the breast: immunohistochemical and sequencing data. *Lab Invest* 1994; 71:67.
50. Weinstat-Saslow D, Merino M, Jarrow R, et al. Overexpression of cyclin D mRNA distinguishes invasive and in situ breast carcinomas from non-malignant. *Nature Med* 1995; 1:1257.
51. Holland R, Peterse J, Millis R, et al. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982; 49:751.
52. Betsill WL, Rosen PP, Lieberman PH, et al. Intraductal carcinoma: long-term follow-up after biopsy alone. *JAMA* 1978; 239:1863.
53. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:1581.
54. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year 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.

55. Lagios M, Margolin F, Westdhal P, et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ: frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63:618.
56. Schwartz G, Finkel G, Garcia J, et al. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992; 70:2468.
57. Fisher E, Leeming R, Anderson S, et al. Conservative management of intraductal carcinoma of the breast. *J Surg Oncol* 1991; 47:139.
58. Gallagher W, Koerner F, Wood W. Treatment of intraductal carcinoma with limited surgery: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1989; 7:376.
59. Wood WC. Should axillary dissection be performed in patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 1995; 2:193 (ed).
60. Meyer J. Cell kinetics of histologic variants of in situ breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7:171.
61. Bur M, Zimarowski M, Schnitt S, et al. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1992; 69:1174.
62. Ramachandra S, Machin L, Ashley S, et al. Immunohistochemical distribution of c-erbB2 in in situ breast carcinoma: a detailed morphological analysis. *J Pathol* 1990; 161:7.
63. Lambird P, Shelley W. The spatial distribution of lobular in situ mammary carcinoma. *JAMA* 1969; 210:689.

64. Urban J. Bilaterality of cancer of the breast: biopsy of the opposite breast. *Cancer* 1967; 11:1867.
65. Page D, Kidd TJ, Dupont W, et al. Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22:1232.
66. Wheeler J, Enterline H, Roseman J, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast: Long-term follow-up. *Cancer* 1974; 34:554.
67. Rosen P, Lieberman P, Braun D, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast: detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978; 2:225.
68. Salvadori B, Bartoli C, Zurrada S, et al. Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1991; 27:35.
69. Rosen PP: Invasive mammary carcinoma, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S(eds): *Diseases of the breast*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1996, pp 487-585.
70. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. In: Beahrs O, Hensen D, Hutter R, et al (eds). Philadelphia, Lippincot 1992; 149.
71. Yarnold J, Dixon J, Greco M. Consensus document on staging of breast cancer. *Breast* 1994; 3:238.
72. Halsted W. The results of operation cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1985; 4:497.

73. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47:170.
74. Turner L, Swindell R, Bell W. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63:239.
75. Maddox W, Carpenter J, Laws H. A randomized prospective trial of radical mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198:207.
76. Fisher B, Redmond C, Fisher E. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674.
77. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized clinical trial. *Eur J Cancer* 1990; 26:668.
78. Fisher B, Anderson S, Redmond C, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with and without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333:1456.
79. Van Dongen J, Bartelink H, Fentimen I, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:15.
80. Blichert-Toft M, Brincker H, Andersen J, et al. Danish randomized trial comparing breast preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma. *Acta Oncol* 1988; 27:671.

81. Lichter A, Lippman M, Danforth D, et al. Mastectomy versus breast conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10:976.
82. Sarrazin D, Le M, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14:177.
83. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333:1444.
84. Holland R, Connolly J, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8:113.
85. Vicini F, Recht A, Abner A, et al. Recurrence in the breast following conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:33.
86. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320:822.
87. Gage I, Nixon A, Schnitt S, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* (en prensa).

88. Winchester D, Cox J. Standards for breast conservation treatment. *CA* 1992; 42:134.
89. Boova R, Bonnani R, Rosato F. Patterns of axillary nodal involvement in breast cancer. *Ann Surg* 1982; 196:642.
90. Piggot J, Nichols R, Maddox W, et al. Metastasis to the upper levels of the axillary nodes in carcinoma of the breast and its implications for nodal sampling procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:255.
91. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, et al. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:407.
92. Silverstein M, Gierson E, Waisman J, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994; 73:664.
93. Chadha M, Chabon A, Friedman P, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Cancer* 1994; 73:359.
94. Dewar J, Sarrazin D, Benhaomou E, et al. Management of the axilla in patients treated at Institut Gustav-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:475.
95. Wong J, Kopald K, Morton D. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125:1298.
96. Peters G, Wolff M, Haagensen C. Tubular carcinoma of the breast: clinical-pathologic correlations based on 100 cases. *Ann Surg* 1981; 193:138.

97. Giuliano AE, KirganDM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1995; 220:391.
98. Recht A, Come SE, Silver B, et al. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy following conservative surgery for patients with early-stage breast cancer: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (suppl):148 (abstr).
99. Wallgren A, Bernier J, Gelber R, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. Annual Meeting of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology 1995:148 (abstr).
100. Lara-Jimenez P, Garcia-Puche J, Pedraza V. Adjuvant combined modality treatment in high-risk breast cancer patients: ten year results. *Proc 5th EORTC Breast Cancer Working Conf* 1991: A293 (abstr).
101. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978; 41:1170.
102. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:15.
103. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist LE, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12:447.

104. Jones J, Ribeiro G. Mortality patterns over 34 years of breast cancer patients in a clinical trial of post-operative radiotherapy. *Clin Radiol* 1989; 40:204.
105. Host H, Brennhovd I, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer: long term results of the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 12:727.
106. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattson A, Kramar A, Rotstein S. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13:2869.
107. McArdle CS, Crawford D, Dykes EH, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73:264.
108. Muss HB, Cooper MR, Brodkschmidt JK, et al. A randomized trial of chemotherapy and irradiation for node positive breast cancer: eleven year follow-up of a Piedmont Oncology Association trial. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 19:77.
109. Griem KL, Henderson IC, Gelman R, et al. The 5-year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1546.
110. Blomqvist C, Tiusanen K, Elomaa I, et al. The combination of radiotherapy, adjuvant chemotherapy and tamoxifen in stage II breast cancer: long term follow-up results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1992; 66:1171.

111. Velez-García E, Carpenter JT, Moore M, et al. Postsurgical adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in women with breast cancer and positive axillary nodes: a South-Eastern Cancer Study Group Trial. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1833.
112. Buzdar AU, Blumenschein GR, Smith TL, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide, with or without BCG and with or without irradiation in operable breast cancer: a prospective randomized trial. *Cancer* 1984; 53:384.
113. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J med* 1997; 337:949.
114. Ragaz J, Jackson S, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J med* 1997; 337:956.
115. Fisher B, Redmond C. Lumpectomy for breast cancer: An update of the NSABP experience. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:7.
116. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328:1587.
117. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:683.

118. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al. Section resection with and without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:277.
119. Hayman J, Schnitt S, Gelman R, et al. A prospective trial of conservative surgery alone without radiation therapy in selected patients with early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(suppl):210 (abstr).
120. Nemoto T, Patel JK, Rosner D, et al. Factors affecting recurrence in lumpectomy without irradiation for breast cancer. *Cancer* 1991; 67:2079.
121. Cooke A, Perera F, Fisher B, et al. Tamoxifen with and without radiation after partial mastectomy in patients with involved nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:777.
122. Lee K, Plowman P, Gilmore O, et al. Breast conservation therapy: How safe is postoperative tamoxifen-only in the elderly and frail. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:50.
123. Nemoto T, Vana J, Bedwani R, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45:2917.
- 123a. Mascarel I, Bonichon F, Coindre J, et al. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992; 66:523.

- 123b. Nemoto T, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983; 51:1333.
- 123c. Hedley D. DNA flow cytometry ana breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28:51.
- 123d. Clark G. Prognostic and predictive factors. In: Harris J, Lipman M, Morrow M, et al (eds). *Diseases of the breast*. Philadelphia.Lippincott 1996.
124. Dhingra K, Hortobagyi G. Critical evaluation of prognostic factors. *Sem in Oncol* 1996; 23:436.
125. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. C-Erb-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:1260-1266.
126. Seidman AD, Baselga J, Yao TJ, et al. HER-2/neu overexpression and clinical taxane sensitivity: A multivariate analysis in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:104 (abstr).
127. Gianni L, Capri G, Mezzelani A, et al. HER-2/neu amplification and response to doxorubicin/paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:139 (abstr).
128. Colomer R, Montere S, Lluch A, et al. Circulating HER-2/neu predicts resistance to Taxol/Adriamicyn in metastatic breast carcinoma: Preliminary results of a multicentric prospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:140 (abstr).

129. Gunduz N, Fisher B, Saffer E. Effects of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39:3861.
130. Goldie J, Coldman A. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1983; 63:1727.
131. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. 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.
132. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1983; 1:2.
133. Engelsman E, Klijn JGM, 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.
134. Carpenter JT, Velez-Garcia E, Aron BS, et al. Five-year results of a randomized comparison of CAF versus CMF for node positive breast cancer: A Southeastern Cancer Study Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:66 (abstr).
135. Levine M, Bramwell V, Bowman D, et al. A clinical trial of intensive CEF versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:103 (abstr).
136. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and

cyclophosphamide in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: Results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:35.

137. Misset J, Palma M, Delgado M, et al. Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil: Final report after a 16 year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 1996; 14:1136.
138. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, cethotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8:1483.
139. Wood W, Budman D, Korzun A. Dose and dose-intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1253.
140. Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. In: *Important Advances in Oncology*. Philadelphia-Lippincot 1998.
141. Perloff M, Norton L, Korzun AH, et al. Postsurgical adjuvant chemotherapy of stage II breast carcinoma with or without crossover to a non-cross-resistant regimen. A Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1589.

142. Tormey DC, Gray R, Abeloff MD, et al. Adjuvant therapy with a doxorubicin regimen and long-term tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1992; 10:1848.
143. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991; 9:1124.
144. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 1995; 273:542.
145. Weber BL, Vogel C, Jones S, et al. A United States multicenter phase II trial of Navelbine in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:46(abstr).
146. Reichman B, Seidman A, Crown J. Taxol and recombinant human granulocyte colony stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1943.
147. 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.
148. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in a dose finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2688.

149. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: Results from NSABP-B16. *J Clin Oncol* 1990; 8:1005.
150. Anonymous. NSABP halts B-14 trial: No benefit seen beyond 5 years of tamoxifen use (news). *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1829.
151. Anonymous. NSABP halts B-14 trial: No benefit seen beyond 5 years of tamoxifen use (news). *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1829.
152. Goldhirsch A, Wood W, Senn H, Glick J, Gelber R. Meeting highlights: International consensus on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1441.
153. Fletcher G, Montague E. Carcinoma of the breast: criteria of operability. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93:573.
154. Sheldon T, Hayes D, Cady B, et al. Primary radiation for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1987; 60:1219.
155. Piccart M, Kerger J, Tomiak E, et al. Systemic treatment for locally advanced breast cancer: what we still need to learn after a decade of multimodality clinical trials. *Cancer* 1992; 28:667.
156. Hortobagyi G, Singletary S, McNeese M. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, et al (eds). *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott 1996:585.

157. DeLena M, Varini M, Zucali R. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. *Cancer Clin Trials* 1981; 4:229.
158. Perloff M, Lesnick G, Korzun A. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a CALG-B study. *J Clin Oncol* 1988; 6:261.
159. Piccart M, De Valeriola D, Paridaens R, et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62:2501.
160. Feldman L, Hortobagyi G, Buzdar A, et al. Pathological assesment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46:2578.
161. Attia-Sobol J, Ferriere JP, Cure H, et al. Treatment results, survival and prognostic factors in 109 inflammatory breast cancer: Univariate and multivariate analysis. *Eur J Cancer* 1993; 29:1081.
162. Perez G, Fields J, Fracasso P, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; 74:466.
163. Vogel C. Hormonal approaches to breast cancer treatment and prevention: an overview. *Sem Oncol* 1996; 23:2.
164. Allegra J, Lippman M, Thompson E, et al. Estrogen receptro status: an importatn variable in predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1980; 16:323.
165. Clarysse A. Hormone-induced tumor flare. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21:545.

166. Goldhirsch A, Gelber R. Endocrine therapies of breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:494.
167. Wasserman T, Comis R, Goldsmith M, et al. Tabular analysis of the clinical chemotherapy of solid tumors. *Cancer Chemother Rep* 1975; 6:399.
168. Canellos G, De Vita V, Gold G, et al. Combination chemotherapy for advanced breast cancer. Response and effect on survival. *Ann Intern Med* 1976; 84:389.
169. Hoostraten B, George S, Samal B, et al. Combination chemotherapy and adriamycin in patients with advanced breast cancer. A SWOG study. *Cancer* 1976; 38:13.
170. Tormey D, Carbone P, Bland P. Cancer survival in single and combination chemotherapy trials since 1968. *Proc Am Soc Clin Res* 1977; 18:64.
171. Cooper R. Combination chemotherapy in hormone-resistant breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1969; 10:15.
172. A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: The inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993; 67:801.
173. Speyer J, Green M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:117.

174. Muss H, Case L, Richards F, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1342.
175. Coates A, Gebiski V, Stat M, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer: A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987; 317:1490.
176. Capri G, Tarenzi E, Fulfaro F, Gianni L. The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Sem Oncol* 1996; 23 (suppl 2):68.
177. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel in 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2688.
178. Sledge G, Neuberg D, Ingle J, et al. Phase III trial of doxorubicin versus paclitaxel versus doxorubicin + paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:1(abstr).
179. Smith G, Henderson C. New treatments for breast cancer. *Sem Oncol* 1996; 23:506.
180. Triozzi P, Rhoades C, Thornton E. High-dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21:185.
181. Bezwoda W, Seymour I, Dansey R. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:2483.
182. Peters W, Jones R, Vredenburg J, et al. A large prospective randomized trial of high-dose combination alkylating agents with

autologous cellular support as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:121(abstr).

183. Chu F, Lin F, Klim J, et al. Locally recurrent carcinoma of the breast: results of radiation therapy. *Cancer* 1976; 37:2677.
184. Aberizk W, Silver B, Henderson I, et al. The use of radiotherapy of isolated local-regional recurrence of breast cancer after mastectomy. *Cancer* 1986; 58:1214.
185. Beck T, Hart N, Woodard D, et al. Local or regionally recurrent carcinoma of the breast: results of therapy in 121 patients. *J Clin Oncol* 1983; 1:400.
186. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter trial comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *J Clin Oncol* 1994; 12:2071.
187. Fowble B, Solin L, Schultz D, et al. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1990; 19:833.
188. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52:2127.

189. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive axillary nodes: Ten year results. *JAMA* 1995; 273:542.
190. Buzdar AU, Holmes F, Fraschini G, et al. Clinical course of patients with breast cancer with ten or more positive nodes who were treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy. *Cancer* 1992; 69:448.
191. Ung O, Langlands A, Barraclough B, Boyages J. Combined chemotherapy and radiotherapy for patients with breast cancer and extensive nodal involvement. *J Clin Oncol* 1995; 13:435.
192. Skipper HE, Schabel FM, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents xiii: On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964;35:1.
193. Schabel FM, Griswold DP, Corbett TH, et al. Testing therapeutic hypothesis in mice and man: observations on the therapeutic activity against advanced solid tumors in mice treated with anticancer drugs that have demonstrated or potential clinical utility for treatment of advanced solid tumors of man. In: DeVita VT, Busch H (eds). *Methods in cancer research*. New York: Academic Press 1979:3.
194. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 1988; 48:7067.
195. Goldie JH, Coldman AJ. Application of theoretical models to chemotherapy protocol design. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:127.



BIBLIOTECA

196. Hriniuk WM. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. *Semin Oncol* 1987; 14:65.
197. Hriniuk WM, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1162.
198. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304:10.
199. Tannock I, Boyd N, DeBoer G, et al. A randomized trial of two levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:1377.
200. Engelsman E, Klijn J, Rubens R, et al. Classical CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27:966.
201. Marschner N, Kreienberg R, Souchon R, et al. Evaluation of the importance and relevance of dose intensity using epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: interim analysis of a prospective randomized trial. *Semin Oncol* 1994; 21:10.
202. Hortobagyi G, Buzdar A, Bodey S, et al. Evaluation of high-dose versus standard FAC chemotherapy for advanced breast cancer in protected environment units: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 1987; 5:354.
203. Fisher B, Anderson S, Wickerham L, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: Findings from NSABP-B22. *J Clin Oncol* 1997; 15:1858.

204. Wood W, Budman D, Korzun A, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1253.
205. Lemaistre CF, Herzig GP, Herzig RH, et al. High-dose thiotepa and autologous bone marrow rescue for the treatment of refractory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 10:89.
206. Schabel FM, Trader NW, Laster WR, et al. Patterns of resistance and therapeutic synergism among alkylating agents. *Antibiot and Chemother* 1978; 23:200.
207. Peters WP, Schpall E, Jones R, et al. High-dose combination alkylating agent with bone marrow support as initial treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:1368.
208. Williams SF. High-dose consolidation therapy with autologous stem-cell rescue in stage IV breast cancer: follow-up report. *J Clin Oncol* 1992; 10:1743.
209. Antman K. 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.
210. Vaughan WP. High-dose cyclophosphamide, thiotepa and hydroxiurea with autologous hematopoietic stem cell rescue: An effective consolidation chemotherapy regimen for early metastatic breast cancer. *Bone Marrow Trans* 1994; 13:619.

211. Peters W, Ross M, Vredenburg J, et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1132-1143, 1993.
212. Peters WP, Berry D, Vredenburg JJ, et al: Five-year follow-up of high-dose combination alkylating agents with ABMT as consolidation after standard-dose CAF for primary breast cancer involving ≥ 10 axillary lymph nodes (Duke/CALG B 8782). *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:317, 1995 (abst 933).
213. Somlo G, Doroshov J, Forman S, et al: High-dose chemotherapy and stem cell rescue in the treatment of high-risk breast cancer: prognostic factors of progression-free survival. *J Clin Oncol* 1997; 15:2882.
214. Fay J, Jones S, Lynch J, et al. The treatment of primary breast cancer with intensive thiotepa, cyclophosphamide and hematopoietic stem cell transplantation: A phase II trial of the North American Marrow Transplant Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:104 (abstr).
215. García-Conde J, Solá C, Solano C, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral stem-cell transplantation after standard chemotherapy in high-risk breast cancer patients (≥ 10 axillary lymph node involvement after surgery). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:342 (abstr).
216. Peters W, Fay JW, Holland HK, et al: Autologous bone marrow transplantation as adjuvant therapy in primary breast cancer : the

American experience. *Bone Marrow Transplantation* Vol 15, supp 1: 254-262, 1995.

217. Rodenhuis S, Richel D, Baars J, et al. A randomized phase II study of high-dose chemotherapy in high-risk breast cancer. *Proc II International Symposium, Changes in the treatment of breast cancer, Madrid 1997.*
218. Hudis C, Seidman A, Raptis G, et al. Sequential adjuvant therapy: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Semin Oncol* 1996; 23:58.
219. Abeloff MD, Beveridge RA, Donehower RC, et al: Sixteen week dose intense chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 82: 570-574, 1990.
220. Gianni A, Siena S, Bregni M, et al: Efficacy, toxicity, and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: Five-year results. *J Clin Oncol* 1997; 15:2312.
221. Antman K, Rowlings P, Vaughan W, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 1997; 15:1870.
222. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical methods*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press, 1980.
223. Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
224. Peto R, Peto J: Assymptotically efficient rank invariant test procedures. *J R Stat Soc A* 1972; 35: 185-206.

225. Cox DR: Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
226. Rahman Z, Frye D, Buzdar A, 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; 15:3171.
227. Bladé J, San-Miguel JF, Fontanillas M, et al: Survival of multiple myeloma for patients who are candidates for early high-dose therapy intensification autotransplantation and who were conventionally treated. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2167-2173.
228. Antman K, Amato D, Wood W, et al. Selection bias in clinical trials. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1142-1147.
229. Sacks H, Chalmers TC, Smith H, et al. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982; 72: 233-240.
230. Crump M, Goss PE, Prince M, et al: Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and ten or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 14(1): 66-69, 1996.
231. Adami HO, Birgitta M, Holmberg L, et al: The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 315: 559-563, 1986.
232. Chung M, Chang HR, Bland KI, et al: Younger women with breast cancer have a poorer prognosis than older women. *Cancer* Vol 77, No 1: 97-103, 1996.

233. Vincent MD, Powles TJ, Sweet R, et al: An analysis of possible features of long-term survivors of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22: 1059-1065, 1986.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1.HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Nombre y apellidos: Número de historia:
Antecedentes personales:
Fecha de nacimiento:
Estado menopáusico:
Tamaño del tumor primario: T1 / T2 / T3 / T4a / T4b / T4c / T4d
Subtipo histológico: Grado histológico: I / II / III / desconocido
Número de ganglios axilares afectos/resecados:
Receptores hormonales: positivos / negativos / desconocidos
Fecha de cirugía: Tipo de cirugía:
Radioterapia: si / no
Fecha de inicio y finalización de la radioterapia:
Dosis de radioterapia: Campos irradiados:
Fecha de inicio y finalización de la quimioterapia:
Esquema de quimioterapia: Número de ciclos:
Hormonoterapia: si / no Tipo de hormonoterapia:
Fecha de comienzo y finalización de la hormonoterapia:
Criterios de trasplante: si / no
Si no cumple criterios de trasplante, por qué: edad > 60
enfermedad concomitante
progresión a la adyuvancia
otra neoplasia previa
QAD: si / no Fecha de QAD:
Esquema de QAD:
Progresión: si / no Fecha de progresión:
Localización de la progresión:
Fecha de la última visita:
Estado: vivo sin enfermedad / vivo con enfermedad / fallecido / perdido
Fecha de exitus:
Causa de exitus: tumoral / tóxica / otras enfermedades (especificar)

