



T.D.  
D/17

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

" QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA EN  
CANCER DE MAMA CON AFECTACION GANGLIONAR, ES-  
TADIO II ".

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR D. ANTONIO DUQUE  
AMUSCO PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICI-  
NA Y CIRUGIA.



EL PROFESOR DR. D. JUAN RAMON ZARAGOZA RUBIRA,  
CATEDRATICO DE MEDICINA FISICA Y RADIOLOGIA DE  
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE  
SEVILLA,

CERTIFICA : Que D. Antonio Duque Amusco,  
ha realizado bajo mi dirección el trabajo titu-  
lado: " QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA  
EN CANCER DE MAMA ESTADIO II CON AFECTACION GAN-  
GLIONAR ". Este trabajo ha sido desarrollado  
desde Abril de 1.978 hasta Mayo de 1.984 y reú-  
ne las características necesarias de rigurosidad  
y originalidad como para poder ser presentado  
como Tesis Doctoral.

Y para que conste, firmo este documento en  
Sevilla a veinticinco de Junio de mil novecientos  
ochenta y cinco.

J. Zaragoza

Fdo. Prof. Dr. D.  
Juan Ramón Zaragoza Rubira.



DEDICATORIA

DEDICATORIA

Al Dr. Enrique Stiefel Barba, pionero en España de la lucha contra el cáncer, ejemplo de dedicación y entrega, que me inició en esta apasionante especialidad donde la vida y la muerte conviven tan cercanas.

## AGRADECIMIENTO

Al Profesor Dr. D. Juan Ramón Zaragoza Rubira por aceptar la Dirección de esta Tesis y por todas las facilidades que me ha brindado.

A los Dres. Murillo Capitán, Codes Manuel de Villena y Moreno Nogueira, amigos entrañables, que comparten conmigo las mismas inquietudes oncológicas.

A todos los compañeros (oncólogos, radioterapeutas y cirujanos) que hicieron posible el Protocolo de Estudio y Tratamiento del Cáncer de Mama, elemento básico de esta Tesis.

Al Dr. Lasso de la Vega por su análisis estadístico.

A D. Agustín Sánchez Durán por su desinteresada colaboración en la confección mediante ordenador de las Gráficas del Capítulo de Resultados.

A la Dra. González Mancha por la elaboración de las Gráficas.

A todos los que de una u otra forma han colaborado en el estudio y seguimiento de las pacientes incluidas en este Estudio.

## I N D I C E

	<u>PAGINA</u>
JUSTIFICACION.....	8
INTRODUCCION.....	13
-- Bases cinéticas que justifican la aplicación de la quimioterapia adyuvante.....	19
-- Terapia adyuvante en modelos ani- males.....	23
-- Formas de quimioterapia.....	26
-- Mecanismo de acción de la quimio- terapia.....	32
-- Toxicidades inmediata y tardía de la quimioterapia.....	37
-- Ensayos con monoquimioterapia tras tratamiento quirúrgico.....	44
-- Nuevos ensayos clínicos con mono y poli-quimioterapia.....	52
PACIENTES Y METODO.....	72
-- Pacientes.....	73
-- Método.....	76
-- Criterios de selección de las pa- cientes.....	80

	<u>PAGINA</u>
--.Protocolo diagnóstico.....	84
-- Exploraciones y medios diagnós - ticos.....	87
-- Estrategia terapéutica.....	90
-- Definición de los parámetros de respuesta.....	93
-- Métodos estadísticos.....	96
RESULTADOS.....	97
DISCUSION.....	127
RESUMEN.....	137
CONCLUSIONES.....	142
BIBLIOGRAFIA.....	145

JUSTIFICACION



La quimioterapia adyuvante en cáncer de mama, como una forma relativamente nueva de tratamiento postquirúrgico, goza en la actualidad de un elevado grado de aceptación, sin que por ello podamos considerarla como un tratamiento standard.

Los resultados conseguidos por Bonadonna<sup>1</sup> en el Instituto de Tumores de Milán con su CMF y refrendados por otros trabajos anteriores y posteriores a éste, han abierto un campo a la esperanza de mejorar los índices de supervivencia en cáncer de mama operable, pero que por presentar afectación metastásica ganglionar, tenían mal pronóstico, especialmente en las mujeres premenopáusicas.

Los alentadores resultados, que incluso fueron publicados de forma sensacionalista en la prensa mundial, parece ser que en el transcurso de los años no se van confirmando en su totalidad y que realmente hoy por hoy nos van a permitir seleccionar a las pacientes que puedan beneficiarse de este tipo de terapia, no exenta de riesgos y de efectos secundarios.

En un intento de aportar nueva luz sobre esta forma de tratamiento y sus posibles beneficios, el Grupo Oncológico de Sevilla (G.O.S.), formado por la Sección de Oncología Médica de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío, las Unidades A y B de Oncología Médica del Centro Regional de Oncología y la Sección de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Sevilla, con la inestimable ayuda de cirujanos y radioterapeutas de los tres centros, diseñamos en 1.978 un protocolo de estudio y tratamiento del cáncer de mama, en el que incluimos todos los estadios con la sis-

temática que se expondrá en el capítulo correspondiente a "Pacientes y Método".

De más de quinientas pacientes incluidas en el estudio, hemos valorado, con vistas a este trabajo, las 106 enfermas en estadio II con ganglios axilares afectados, porque estimamos que constituyen el grupo más problemático dentro de la complejidad de las neoplasias mamarias, ya que en él se incluyen las pacientes que teóricamente se pueden beneficiar de un tratamiento complementario, y además, por tratarse de un estudio randomizado en el que se compara quimioterapia frente a cobaltoterapia postoperatoria, de la que sólo cabe esperar un menor índice de recidivas locales, pero sin posibilidades de erradicar metástasis a distancia ya que no se trata de una forma de terapia sistémica.

Además, y pensamos que es una de las novedades más importantes, se incluye la Adriamicina (ADM) dentro del protocolo de poliquimioterapia escogido, ya que es la droga que por sí sola aporta un mayor índice de respuestas en la enfermedad avanzada, y cabe esperar que su asociación a Ciclofosfamida (CTX) y 5-Fluoro-Uracilo (5-FU), sea capaz de eliminar esas posibles micrometástasis presentes en el momento de la intervención y que son las responsables de la diseminación de la enfermedad en un número considerable de enfermas aparentemente en estadio inicial.

Puede ser discutible la inclusión de la Adriamicina dentro de las formas de terapia adyuvante, pero el hecho de que este ensayo sea valorado pasados cinco años desde su iniciación, nos va a permitir sacar deducciones sobre su validez. Asimismo, en el resto del mundo se están llevando a

cabo otros trabajos con adriamicina en terapia adyuvante, pero quizás sea el nuestro uno de los que tenga mayor tiempo de seguimiento.

Otro de los objetivos del presente estudio es determinar si las pacientes que desarrollan metástasis a pesar de la quimioterapia complementaria, las hacen en localizaciones no habituales o menos favorables a una posible respuesta con una segunda línea de tratamiento quimioterápico.

Sería esperable que aumenten las metástasis óseas, hepáticas, cerebrales..., bien por ser órganos inaccesibles a la terapia aplicada (caso del sistema nervioso central), o porque las localizaciones más favorables desde el punto de vista de una posible respuesta, serían las que conseguiríamos erradicar con la terapia coadyuvante.

Otro aspecto que también se valora en el presente estudio es la aplicación de la quimioterapia a dosis completas siempre, en un afán de evitar niveles de dosificación insuficientes que restarían eficacia a esta forma de tratamiento.

Cuando hagamos la valoración de los resultados y la discusión de este trabajo, tendremos ocasión de contemplar estos parámetros.

Finalmente, de forma clásica se han separado las enfermas con carácter pronóstico, en aquellas que tenían más o menos de tres ganglios afectados. Además de contemplar esta separación en el presente estudio, hemos querido encontrar el porcentaje de ganglios afectados en relación

al número total de adenopatías extirpadas en el vaciamiento axilar que pueda marcar de por sí un factor pronóstico, lo que constituye la última parte del trabajo que presentamos.

I N T R O D U C C I O N

La supervivencia en cáncer de mama depende fundamentalmente del estadio en que se encuentra la enfermedad en el momento del diagnóstico, la presencia o ausencia de adenopatías regionales y el nivel histopatológico de afectación de las mismas, la existencia de metástasis a distancia y más recientemente, de que los tumores sean o no hormonodependientes, dependencia hormonal que podemos conocer con el estudio de sus receptores hormonales (estrógenos, progesterona..., etc)<sup>2,3</sup>.

Otras muchas variables pueden en alguna forma configurar suficientemente este tipo de neoplasia como para que podamos deducir de antemano su historia natural y con ello, su posible evolución en el tiempo.

Ya los estudios de Fisher<sup>4</sup> en 1.977 confirmaron que solo un 75% de las pacientes portadoras de carcinomas de mama de pequeño tamaño (T1 y T2), permanecen libres de enfermedad a los diez años de la mastectomía y siempre que los ganglios axilares no muestren invasión tumoral en el estudio anatomopatológico.

Cuando existe infiltración de las estructuras ganglionares y en presencia de tumoraciones mamarias del mismo tamaño, la supervivencia desciende al 35% cuando son menos de tres las adenopatías afectadas, y solo es del 14% cuando son más de cuatro los nódulos linfáticos infiltrados(Fig 1).

¿Cómo puede explicarse esta diseminación en casos aparentemente iniciales?. La única respuesta se encuentra en la consideración de la historia natural del cáncer de mama.

CANCER DE MAMA

SUPERVIVENCIA A LA CIRUGIA

76% de enfermas libres de enfermedad a los  
10 años con N (+).

35% de enfermas libres de enfermedad a los  
10 años con 1-2-3 ganglios positivos (N+).

14% de enfermas libres de enfermedad a los  
10 años con más de 4 ganglios positivos (N+).

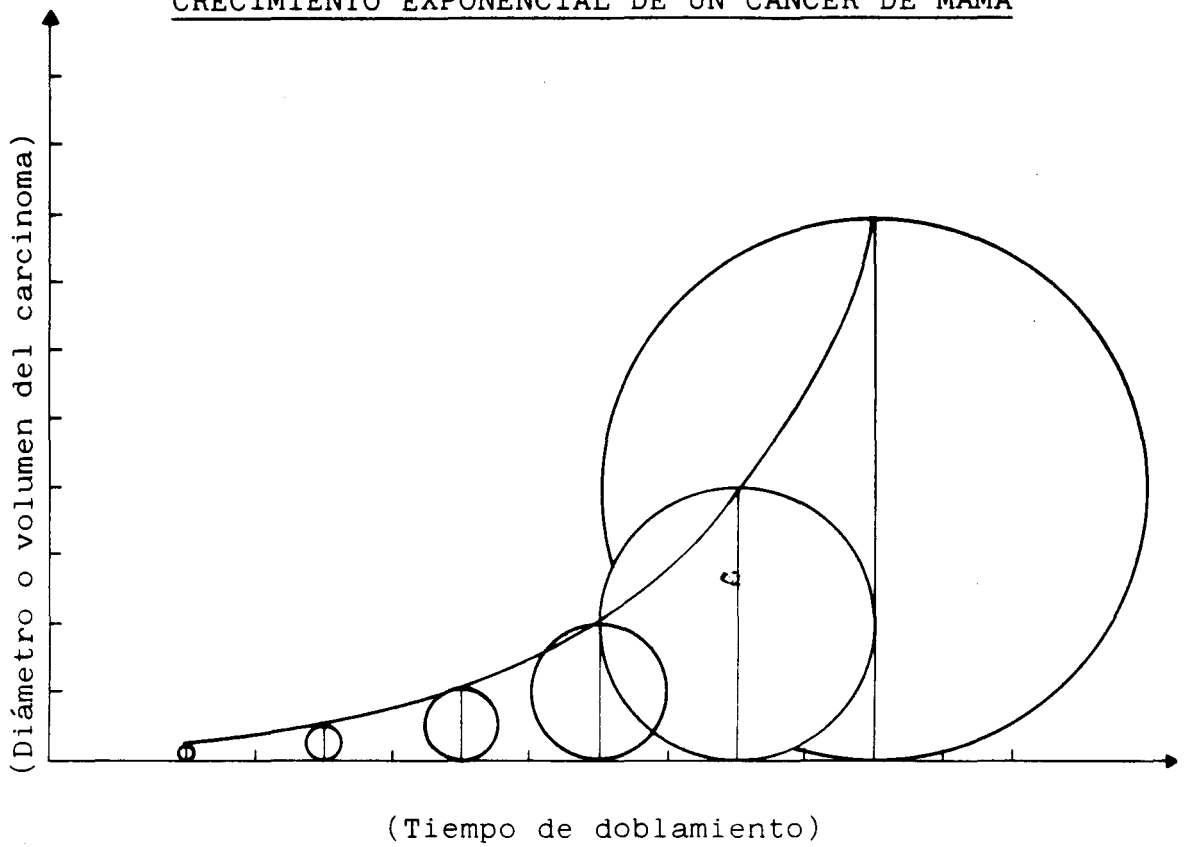
TABLA I

Un carcinoma de un centímetro de diámetro diagnosticado por la clínica y/o el estudio senográfico, no es más que la consecuencia de una serie de duplicaciones celulares a partir de la primera célula tumoral; en la neoplasia mamaria se estima que han de producirse treinta de estos doblamientos para que el tumor alcance este pequeño tamaño. Asimismo, un tumor que ha presentado cuarenta doblamientos, por su volumen, es incompatible con la vida. Por tanto, podemos decir que la mayoría de los casos se descubren en el intervalo correspondiente a estos dos momentos, es decir, entre los treinta y cuarenta doblamientos, y por tanto solo somos capaces de diagnosticarlos, aún con las técnicas más sofisticadas, en la última cuarta parte de su vida (Fig. 2).

Bajo este criterio, pues, el carcinoma de mama aparentemente inicial (early breast cancer de los anglosajones), ha tenido tiempo suficiente como para dar metástasis en la época precedente a su descubrimiento, sin necesidad, como antes se creía, de pasar primero por el cribaje ganglionar para implantarse en otras zonas de la economía.<sup>5</sup>

Por tanto, un tumor "precoz", o preferiblemente, un carcinoma diagnosticado en una fase aparentemente inicial, puede, y de hecho lo es en muchas ocasiones, ser una enfermedad sistémica de entrada, lo que justificaría el empleo de medidas terapéuticas que fueran capaces de destruir estas micrometástasis<sup>6</sup> ya presentes en el momento de establecerse el diagnóstico, o al menos, de modular o modificar la evolución de su historia natural, lo que conllevaría a un mayor índice de curaciones en el mejor de los casos, o a una prolongación del intervalo libre de enfermedad, sin mejorar la supervivencia.



CRECIMIENTO EXPONENCIAL DE UN CANCER DE MAMA

Tomado de MATHE G. Y KENIS Y. "La chimiothérapie des cancers". 1.975.

FIGURA 2

Utilizando un ejemplo que haga más fácil la comprensión del problema, podríamos comparar la curación del cáncer de mama con la posibilidad de que una serie de viajeros lleguen a su destino (curación). De entrada, sabemos que por problemas que no hacen al caso, un 25% de los pasajeros nunca subirán a ese tren; otro 50% habrá montado con la anticipación suficiente como para asegurarse la llegada. Queda finalmente un 25% (que serían las pacientes en estadio I y II con ganglios negativos o positivos, que van a fallecer como consecuencia de su neoplasia) que van a llegar a la estación en el preciso momento en que el tren se pone en marcha. Parte de estos viajeros correrán hasta alcanzarlo, incorporándose a los que habían llegado anticipadamente; otra parte permanecerá inmóvil y otros probablemente correrán sin alcanzar su propósito.

Si nosotros, con nuestra actitud terapéutica, somos capaces de incorporar este 25% al número de viajeros que llegaron con anticipación, habremos conseguido mejorar algo que permanece estabilizado en los últimos treinta años: La supervivencia del cáncer de mama.

Este ha sido por tanto uno de los puntos que nos hemos fijado en nuestra lucha diaria contra la enfermedad neoplásica en términos generales y contra el cáncer de mama en particular.

BASES CINETICAS QUE JUSTIFICAN LA APLICACION  
DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

La efectividad de la quimioterapia adyuvante viene determinada, en el caso del carcinoma de mama, por la respuesta de este tumor en fase avanzada a la quimioterapia antineoplásica.

De manera básica, los estudios de Mendelsohn<sup>7</sup> y Skipper<sup>8</sup> son los que pueden dar respuesta a la posible efectividad de este tipo de tratamiento en esta forma de neoplasia. Sus estudios sobre la fracción de crecimiento de los tumores hicieron que a partir de ese momento se consideraran tres compartimentos celulares:

1.- Constituído por las células proliferantes dentro de una población tumoral, que son las responsables del crecimiento de la neoplasia siempre que su índice de proliferación provea un número superior de células al de las que se pierden. Estas células, son muy sensibles a la acción de los agentes citostáticos y su proporción es enormemente variable de un tumor a otro. En líneas generales, los tumores con tiempo de duplicación más corto, y por tanto con mayor crecimiento, serían los más influenciados por la quimioterapia antineoplásica.

2.- Compartimento formado por células potencialmente proliferantes pero que en situación normal no contribuyen al crecimiento de la población tumoral. Únicamente si ésta es seriamente diezmada, se incorporan al grupo anterior con objeto de reponer las células perdidas.

3.- Finalmente, existe un determinado número de células quiescentes, incapaces de proliferar, que solo contribuyen a formar parte del volumen tumoral y que por tanto

tienen una menor significación clínica.

Tanto estas células como las del compartimento anterior son mucho menos sensibles o totalmente insensibles a la acción de los citostáticos.

La fracción de crecimiento, pues, viene definida por la proporción existente en un tumor entre las células proliferantes y las no proliferantes.

Esta fracción de crecimiento es constante en un momento determinado del crecimiento tumoral y se reduce cuando el tumor ha alcanzado cierto volumen. Por ello, el crecimiento inicial de un tumor es de tipo exponencial en sus primeras etapas, para reducirse posteriormente la fracción de crecimiento (células proliferantes pasan a serlo de forma potencial) y se establece un "plateau" en la curva de crecimiento. Todo el conjunto recibe el nombre de curva gompertziana.

Precisamente la micrometástasis, con una población igual o inferior a  $10^6$  células, participa, por su pequeño volumen, de la forma de crecimiento exponencial, independientemente de que el tiempo de duplicación celular pueda permanecer constante. Quiere ésto decir que la población con capacidad proliferante es elevada, y por tanto, más sensible a la acción de la quimioterapia. Es más, en presencia de tumores con un notable volumen, la extirpación de la mayor parte de este tumor hace que las células restantes adopten nuevamente la forma de crecimiento exponencial secundario al incremento de la fracción de crecimiento; este concepto es importante cuando pensamos en la cirugía de intencionalidad paliativa o citorreductora como actitud terapéutica que fa-

cilita una posterior efectividad de la quimioterapia.

Es previsible que una población tumoral comprendida entre valores de  $10^6$  y  $10^7$  células, pueda ser controlada mediante un único agente quimioterápico tras la cirugía del tumor primario.<sup>9</sup>

Desde el punto de vista racional, sería de una gran utilidad poder saber en cáncer de mama qué número de células tumorales quedan tras la intervención. Ello nos permitiría utilizar menos empirismos y definir qué grupo de pacientes pueden beneficiarse de la posterior terapia coadyuvante con un agente único.

Otro aspecto no menos interesante es la consideración de las fracciones de crecimiento y tiempo de duplicación, tanto del tumor primario como del de sus metástasis, que evidentemente, no tienen por qué ser los mismos. Si siguiendo los criterios de cinética tumoral de primer orden, es lógico pensar que si una quimioterapia es eficaz en la enfermedad avanzada, con más motivo debe serlo en fase no evidenciable clínicamente. Este principio no sería aplicable a aquellos tumores que prácticamente nunca se muestran sensibles a los agentes citostáticos (hipernefroma, melanoma... etc.).

TERAPIA ADYUVANTE EN MODELOS ANIMALES

El valor de la quimioterapia como adyuvante a la cirugía se apoya en parte en los trabajos experimentales que han permitido formular las bases para la administración de agentes de forma sistémica en determinados tipos de tumores (osteosarcoma, sarcoma de Ewing, Tumor de Wilms, neuroblastoma, carcinoma de mama...).

Shapiro y Fuggmann<sup>10</sup> en 1.957 demostraron que los resultados de la cirugía sólo en adenocarcinoma mamario implantado en ratones, eran muy inferiores a los conseguidos con la asociación de 6-Mercaptopurina; asimismo, esta droga sola sin cirugía, tampoco llegaba a las tasas de curaciones obtenidas por ambas medidas terapéuticas utilizadas conjuntamente.

Estos mismos resultados fueron confirmados más tarde por Chirigos, Colsky y Humphrey<sup>11</sup> en 1.962, y en el mismo sentido se pronunciaron Brock<sup>12</sup>, Duckrey<sup>13</sup> y Humphrey y Karrer.<sup>14</sup>

Una experiencia similar llevada a cabo por Straus, Segg y Choi<sup>15</sup>, en la que se utilizó la cirugía como única arma terapéutica, frente a la misma asociada a Ciclofosfámi- da, vs. éste fármaco sólo, demostró la superioridad de la asociación de ambas medidas en mucho mayor grado, desde el punto de vista de la supervivencia, que lo que sería previsible de la utilización de las mismas por separado.

Es importante señalar que en estos trabajos también se hace hincapié en la importancia del momento en que se insta- taura la quimioterapia adyuvante. Sabemos en la actualidad que una demora superior a las seis u ocho semanas entre la



cirugía y la instauración de la quimioterapia hace que los resultados sean poco satisfactorios y por tanto desaconsejan la utilización de los citostáticos pasado este intervalo de tiempo a pesar de que el posible mal pronóstico aconseje su utilización. La explicación está precisamente en el propio concepto de micrometástasis y de tiempo de duplicación tumoral a que nos hemos referido con anterioridad; posiblemente, después de sesenta días, las células tumorales presentes en el momento de la intervención han tenido tiempo suficiente como para alcanzar un volumen superior al que pueda tener acceso un tratamiento quimioterápico. No existen experiencias que puedan demostrar si estos casos de peor pronóstico, podrían beneficiarse de una quimioterapia adyuvante más agresiva y mantenida durante un tiempo más prolongado.

FORMAS DE QUIMIOTERAPIA

=====

Si todavía no pueden establecerse criterios formales sobre la quimioterapia adyuvante en sí misma y aún no puede considerarse como un tipo de tratamiento standard, sino que su utilización debe formar parte de ensayos clínicos perfectamente controlados, es lógico que hasta la actualidad los fármacos empleados, sus formas de aplicación, dosificación y el tiempo que se deba mantener este tipo de tratamiento, no están ni siquiera perfilados.

Desde los ensayos con una droga única, como el de Nissen-Meyer<sup>16</sup>, utilizando Ciclofosfamida solamente durante unos días inmediatamente después de la intervención quirúrgica, pasando por los de Fisher<sup>17</sup> con Thiotepa (1.961) o los del mismo autor con L-PAM en 1.975<sup>18</sup>, hasta llegar a los de Bonadonna<sup>19</sup> en 1.976 con poliquimioterapia tipo CMF (Ciclofosfamida, Methotrexate y Fluoro-Uracilo) ó los de Cooper<sup>20</sup> con asociación de cinco drogas, podemos comprobar que son múltiples las variantes, casi siempre con base en los resultados obtenidos por la misma quimioterapia en la enfermedad avanzada o en los índices de respuesta conseguidos por los diversos agentes quimioterápicos de forma aislada<sup>20</sup> (Figuras 3 y 4).

Ha de tenerse en cuenta a la hora de elaborar estos protocolos, que haciendo abstracción de su posible eficacia terapéutica, es muy importante la consideración de sus posibles efectos secundarios que indiscutiblemente van a recaer sobre mujeres asintomáticas, que han pasado por el trance de una mutilización importante y que están incorporadas a una vida activa.

Según Carter<sup>20</sup>, los cuatro agentes más utilizados,

ACTIVIDAD DE LOS AGENTES UNICOS EN EL CANCER  
DE MAMA AVANZADO.

<u>DROGA</u>	<u>Nº PACIENTES</u>	<u>TASAS DE RESP (%)</u>
ADM	193	35
CLF	529	34
MTX	356	34
TSPA	162	30
5-FU	1263	26
L-PAM	177	22
CLORAMBUCIL	54	20
VCR	226	21

Tomado de Carter, 1.976.

TABLA 3

CANCER DE MAMA. RESULTADOS DE LA QT. PALIATIVA

<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>	<u>PROTOCOLO</u>	<u>RESULTADOS (RC+RP)</u>
Boston	1976	AC	60%
Creech	1976	CAMF	70%
Lippman	1976	CAMF	68%
Cooper	1976	CMFVP	70%
Nemoto	1978	CFP	43%
Malony	1978	CAF	43%
Malony	1978	CAMF	49%
Rubens	1978	VACMF	61%
Hortobagyi	1979	FAC	73%
Hortobagyi	1979	FAC+BCG	76%

T A B L A I V

solos o en combinación, son los siguientes:

- Ciclofosfamida (CTX)
- Adriamicina (ADM)
- Methotrexate (MTX)
- 5-Fluorouracilo (5-FU).

Otras drogas que han formado parte de este tipo de terapia se encuentran entre las siguientes:

- Thiotepa (TSPA)
- M. fenil-alanina (L-PAM)
- Clorambucil (CLB)
- Vincristina (VCR)

Lo cierto es que a igualdad de beneficio, el tratamiento más lógico será aquél que aporte menos toxicidad y pueda ser mantenido durante menos tiempo.

Un problema complejo lo constituye la paciente que presenta recidiva local y/o metástasis a distancia tras el tratamiento de quimioterapia adyuvante. Si independientemente de las drogas ya utilizadas, existen otras con las que podamos hacer una paliación eficaz de la enfermedad avanzada, nada habrá que objetar, pero si hemos utilizado en la terapia complementaria las drogas más eficaces, posiblemente nos enfrentemos después con el problema de que solo disponemos de fármacos de segunda línea con los que poco vamos a conseguir. Esta posibilidad, que no nos ha pasado desapercibida a los oncólogos, no debe hacernos dudar de la posible eficacia de nuestros tratamientos.

Nuestra intención es intentar por todos los medios aumentar el índice de curaciones; si las enfermas, a pesar de todo, presentan diseminación de la enfermedad, éste será el verdadero fracaso de nuestros intentos y ya entonces poco importa, desde el punto de vista curativo, que las drogas restantes sean poco o nada eficaces.

MECANISMO DE ACCION

DE LA QUIMIOTERAPIA.



Es bien conocido que los agentes antineoplásicos actúan a través de un mecanismo de acción citotóxico, impidiendo la normal multiplicación celular, pero haciéndolo de una manera indiscriminada, esto es, carecen de una especificidad antitumoral, comportándose como tóxicos a nivel de todas las células de la economía pero con una mayor selectividad sobre las células tumorales.

Si esto no fuera así, carecería de todo sentido su utilización.

En lo que sí difieren fundamentalmente, es en su mecanismo de acción ya que pueden interferir el ciclo celular en momentos distintos del mismo; así, podemos clasificarlos en:

1) Drogas que actúan por interferencia de la biosíntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas. Reciben el nombre genérico de ANTIMETABOLITOS, y entre los más conocidos, destacan:

5-FLUOROURACILO (análogo de las pirimidinas).

METHOTREXATE (análogo del ácido fólico)

2) Drogas que actúan por interferencia con la duplicación del ácido dexosi-ribo-nucleico (DNA) y de los procesos de transcripción y reducción. Son los llamados ALQUILANTES. Dentro de este grupo, los más utilizados son las cloroetilaminas:

CLORAMBUCIL.

CICLOFOSFAMIDA.

MOSTAZA FENILALANINA.

y las etileniminas:

THIOTEPA.

3) Drogas antibióticas con actividad antitumoral que habitualmente desarrollan su actividad sobre más de una fase del ciclo celular. El ejemplo fundamental lo constituye la

ADRIAMICINA.

4) Drogas que actúan sobre el huso mitótico:

VINCRISTINA.

VINBLASTINA.

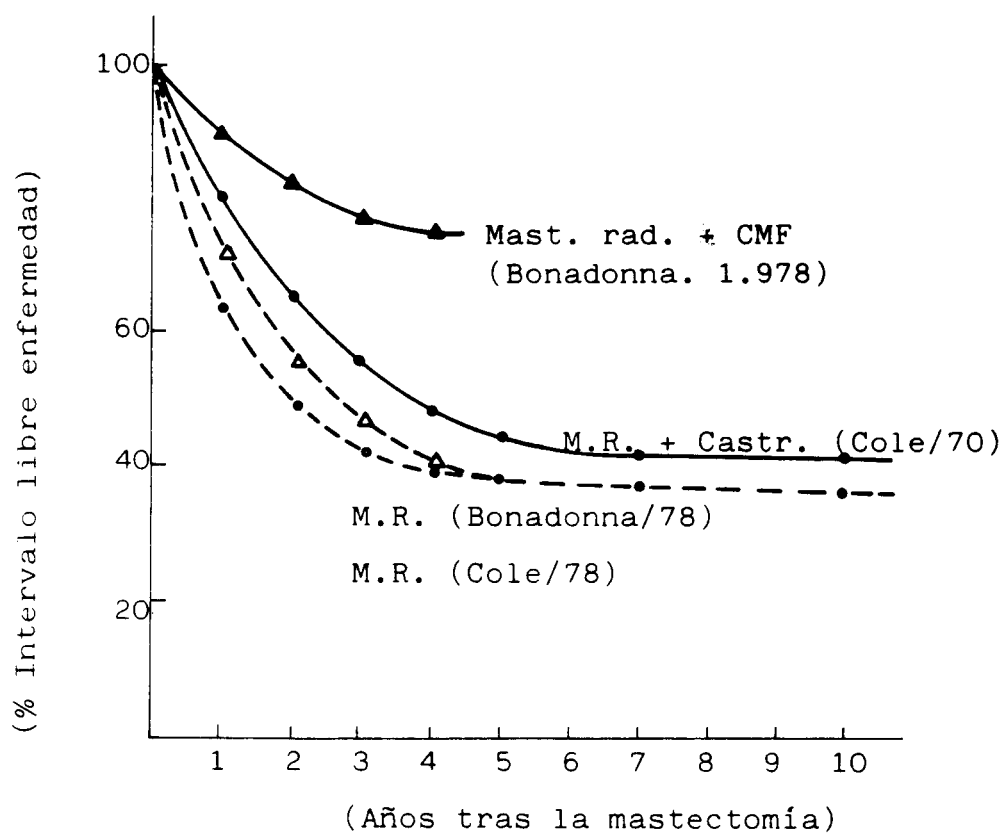
Son drogas fase-dependientes (fase M) y no afectan a las células mas que cuando se encuentran en mitosis. También los antimetabolitos son drogas específicas de fase (S) y actúan en el momento de la síntesis del DNA.

Aunque esta clasificación está enormemente simplificada, no pretende mas que mostrar las drogas que más se utilizan en terapia adyuvante y exponer su mecanismo de acción directo. En el caso concreto del cáncer de mama, dado que la mayoría de estas drogas actúan suprimiendo temporal o definitivamente la función ovárica, se ha pretendido explicar que su posible efecto beneficioso postquirúrgico estuviera relacionado con la supresión hormonal que provocan y que equivaldría a una castración de tipo químico, lo que justificaría en parte los mejores resultados de la quimioterapia adyuvante en mujeres premenopáusicas (BONADONNA. 1.978)<sup>19</sup>.

Sin embargo, las diferencias entre el cáncer de la mujer postmenopáusica y el de la premenopáusica no pueden establecerse sólo en base a la función ovárica sino que son mucho más complejas. De forma general podemos decir que el índice de receptores estrogénicos positivo es bajo en la mujer con carcinoma de mama antes de la menopausia, sus tumores tienen un ciclo celular más corto y la fracción de crecimiento es más elevada. Por todo ello, la supresión hormonal en mujeres premenopáusicas favorecería a un número muy limitado de ellas.

Sí es posible que el beneficio que aporta la quimioterapia adyuvante en mujeres jóvenes a diferencia de lo que ocurre con las postmenopáusicas, pueda servir de base para identificar el grupo que puede favorecerse de las drogas antineoplásicas. El estudio de Henderson que se refleja en la gráfica nº 2, en el que se contempla el intervalo libre de enfermedad en mujeres intervenidas, operadas y castradas o con mastectomía seguida de quimioterapia adyuvante tipo CMF, refleja claramente que la castración no beneficia comparativamente con las que solo fueron intervenidas. El intervalo libre de enfermedad es significativamente superior para las pacientes tratadas de forma adyuvante.

CANCER DE MAMA



Tomado de Henderson.

G R A F I C A N° 2

TOXICIDADES INMEDIATA

Y TARDIA DE LA QUMIO -

TERAPIA.

Ya hemos comentado en un capítulo anterior la inespecificidad de las sustancias antineoplásicas en relación con su toxicidad. Qué duda cabe que lo ideal sería encontrar agentes antitumorales que fueran capaces de actuar selectivamente contra la célula tumoral respetando al resto de las células sanas. Dado que ésto no es posible hoy en día y que además estamos aplicando una forma de tratamiento aún en investigación y de la que todavía no podemos sacar conclusiones definitivas, es importante entrar en la consideración de los efectos secundarios tanto inmediatos como tardíos, así como de las posibles consecuencias a más largo plazo. En principio, los resultados parecen lo suficientemente prometedores como para considerar los beneficios superiores a la toxicidad.

A diversos niveles, habitualmente los quimioterápicos antineoplásicos presentan los siguientes efectos secundarios:

1.- TOXICIDAD MEDULAR. La afección ocurre esencialmente a nivel de los leucocitos y/o plaquetas, siendo mucho menos frecuente la de la serie roja. En casos límites, sobre todo en función de la dosis y el tiempo de aplicación, puede presentarse una hipoplasia o incluso una aplasia medular con el consiguiente riesgo de sépsis. Este tipo de toxicidad aguda, contraindica cualquier otra maniobra quimioterápica posterior aunque haya pasado mucho tiempo, porque lo normal es que se presente una nueva aplasia aún a dosis bajas de citostáticos y que habitualmente no es recuperable.

2.- TOXICIDAD GASTROINTESTINAL. Náuseas y/o vómitos son efectos secundarios habituales y característicos de la gran mayoría de los citostáticos. Su intensidad y duración pueden estar relacionadas con el tipo de droga (más acusada con los derivados del platino) y con la idiosincrasia personal de los pacientes. No es extraño observar enfermos que presentan vómitos antes incluso de la administración parenteral de las drogas o incluso ante la visión de líquidos o bebidas de coloración similar.

La estomatitis es asimismo relativamente frecuente al igual que las diarreas. La anorexia, consecuencia de esta sintomatología digestiva o el aborrecimiento de ciertos alimentos, entra dentro de lo habitual. Casi nunca estos síntomas son lo suficientemente intensos y prolongados como para provocar la supresión definitiva del tratamiento.

3.- TOXICIDAD CUTANEA Y DE ANEJOS. La alopecia total o casi completa está asociada al empleo de determinados citostáticos. El ejemplo más característico lo constituye la adriamicina. Se trata de una alopecia que se recupera siempre y espontáneamente al finalizar el tratamiento o más rara vez, en el transcurso del mismo, con oscilaciones periódicas.

La hiperpigmentación de uñas (ciclofosfamida) y la fotosensibilización (bleomicina) figuran entre los efectos tóxicos más frecuentes después de la alopecia.

4.- TOXICIDAD VASCULAR. Ninguna droga por sí misma presenta toxicidad vascular directa salvo en el caso de extravasación. Muchas de estas sustancias antineoplásicas tienen acción vesicante y cáustica al entrar directamente en contacto con el tejido celular subcutáneo o con va-

sos sanguíneos. Este tipo de toxicidad no debería presentarse nunca si se tienen siempre en cuenta las recomendaciones generales de su aplicación (venas de grueso calibre, inyección en embolada muy lenta o vehiculada en suero, lavado posterior de la vena...etc.).

5.- TOXICIDAD GENITO-URINARIA. La amenorrea en la mujer y la azoospermia en el varón son efectos secundarios comprobables en muchas ocasiones. La amenorrea puede ser reversible especialmente en mujeres muy jóvenes y definitiva en las que se encuentran próximas a la menopausia.

Sin embargo, los efectos secundarios más importantes pueden ser la insuficiencia renal (especialmente con los derivados del platino) y la cistitis hemorrágica de la que suele ser responsable la ciclofosfamida.

6.- TOXICIDAD CARDIO-RESPIRATORIA. La adriamicina a dosis superiores a  $540 \text{ mg/m}^2$  puede provocar cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva irreversible y refractaria a cualquier maniobra terapéutica (digitálicos). La fibrosis pulmonar es característica del empleo de la bleomicina pero no exclusiva de ella (busulfán). También el empleo prolongado de las nitrosoureas puede conducir a cuadros similares.

7.- OTRAS TOXICIDADES. Dentro de esta miscelánea podemos encontrarnos con neuropatías (sulfato de vincristina), toxicidad ótica (cis-platino), intolerancia al alcohol (procarbazona) y toxicidad hepática común a cualquier forma de quimioterapia (colostasis), más aún cuando se trata de fármacos que se eliminan o metabolizan fundamen-



talmente por vía hepática.

Con ser importantes todos estos efectos secundarios, otros que se relacionan con la esfera psíquica, sexual o de relación social de la mujer, pueden ser cruciales a la hora de enjuiciar el comportamiento de estas enfermas con su entorno. Las implicaciones psicológicas de estas pacientes en relación con la quimioterapia adyuvante ya fueron analizadas por MEYEROWITZ, SPARKS y SPEARS<sup>22</sup> en 1979 en un estudio llevado a cabo en la Universidad de California. Los resultados mostraron que todas las mujeres habían experimentado efectos adversos mientras recibían el tratamiento (disminución de su actividad, afectación de su vida familiar y/o sexual), pero a pesar de esta faceta negativa, la gran mayoría no dudaron en recomendar este tipo de tratamiento a otras mujeres en sus mismas circunstancias en virtud de los posibles beneficios derivados del mismo (TABLA V).

La aparición de segundas neoplasias inducidas por quimioterápicos, especialmente agentes alquilantes durante periodos de tiempo prolongados, se ha descrito en numerosas ocasiones (REIMER, HOOVER, FRAUMENI)<sup>23</sup> y LERNER.<sup>24</sup>

En la gran mayoría de los casos se trata de leucemias agudas y linfomas. Merece la pena advertir que cualquier paciente neoplásico tiene más probabilidades de presentar una segunda neoplasia que la población general aunque no haya sido sometido a ninguna forma de tratamiento tras la cirugía. Aún en el caso de que una paciente con cáncer de mama presentara una segunda neoplasia tras terapia adyuvante, hemos de tener presente que son precisos varios

T A B L A V

ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO Y EMOCIONALES ATRIBUIBLES A LA QT. ADYUVANTE.

<u>Area vital</u>	<u>Nº de pacientes que las referían</u>	<u>% Alterac. de conducta.</u>	<u>% Tristeza emo- cional.</u>
Relaciones con el marido/familia*	45	23	16
Relaciones sexuales**	37	40	29
Situación financiera	50	54	38
Nivel de actividad general.	50	88	80
Nivel de actividad relacionado con el trabajo.	50	74	62

\* Mujeres con familia.

\*\* Mujeres con relaciones sexuales sólo.

Meyerowitz y cols (1.979).

años hasta que ésto ocurra y por tanto, la primera conclusión sería decir que habíamos conseguido la curación de su proceso mamario o al menos habríamos logrado una supervivencia verdaderamente importante, uno de los objetivos de esta forma de tratamiento.

De todas maneras, como las segundas neoplasias suelen asociarse como ya hemos dicho, al empleo de agentes alquilantes, una forma de prevención sería aquélla que empleara drogas con otros mecanismos de acción, lo que implicaría una disminución de este efecto indeseable a largo plazo, que tampoco tiene de por sí entidad suficiente por su relativa escasa frecuencia como para provocar serias dudas sobre su aplicación.

ENSAYOS CON MONOQUIMIOTE-

RAPIA TRAS TRATAMIENTO

QUIRURGICO.

Hace algo más de veinte años comienzan los primeros ensayos con quimioterapia adyuvante, administrando generalmente una sola droga, bien durante el acto operatorio, bien en los días inmediatamente posteriores al mismo, basados en la idea de que los fracasos terapéuticos eran debidos a diseminación de la enfermedad por vía hematológica durante el acto quirúrgico (DELARUE)<sup>25</sup>, LONG, JONES-SON Y ROBERTS<sup>26</sup>, WATNE, ROBERTS y MCGREW.<sup>27</sup>

Ya hemos visto que en la actualidad, la finalidad de esta terapia no es otra que la erradicación de las micrometástasis ya presentes en el momento del diagnóstico. Aunque la idea de los primeros trabajos fuera errónea en su concepción, se demuestra su utilidad y las ventajas que aportaron a las enfermas que fueron sometidas a los mismos.

FISHER<sup>17</sup> en 1.958 en la Universidad de Pittsburgh junto con otros veintidós Hospitales de Estados Unidos, inicia un ensayo controlado verificando la supuesta eficacia del Thiotepa como adyuvante a la mastectomía radical en pacientes con carcinoma de mama. este trabajo incluía pacientes enormemente heterogéneas, pues junto a tumores pequeños (T1 y T2), trataba a pacientes con T3 ó T4 con ganglios palpables o no y cuya única característica común era la de no presentar metástasis a distancia. De las 1.681 enfermas introducidas en el estudio, se pudieron valorar 826 al cabo de cinco años de seguimiento. estas pacientes habían sido randomizadas en dos grupos: uno que recibía un placebo y otro al que se administraba Thiotepa por vía intravenosa durante la intervención y los dos días siguientes.

Los resultados mostraron la incapacidad de la intervención quirúrgica para conseguir un control de la enfermedad. El 76% de las pacientes con afectación ganglionar habían presentado recurrencia a los diez años y un 25% de las enfermas con N(-) presentaron asimismo diseminación de la neoplasia.

Como datos de interés hay que resaltar el que el 50% de las enfermas tratadas con placebo tenían recidiva local y/o metástasis a los trece meses del tratamiento quirúrgico mientras que en el grupo de las enfermas tratadas, ese 50% se presentaba al cabo de los 45 meses.

Esto indica un notable aumento del intervalo libre de enfermedad y un aumento de la supervivencia estadísticamente significativo ( $P < 0,05$ ) a favor del grupo tratado a los cinco años de seguimiento, diferencias que se seguían manteniendo al cabo de los diez años. Hay que señalar que prácticamente todas las pacientes que superaron los primeros cinco años libres de enfermedad, permanecían en aparente curación clínica después de los diez años. Como era lógico esperar, las enfermas con tumores más pequeños fueron las que lograron una mayor supervivencia, lo que abona aún más la idea de que los tumores de menor tamaño deben acompañarse de una menor masa tumoral residual (FISHER, RAV-DIN, AUSMAN)<sup>17</sup>, (FISHER, SLACK y KATRYCH)<sup>18</sup> (1.975).

En 1.965, once Hospitales de los países nórdicos realizaron un estudio clínico controlado en cáncer de mama operable. Tras la intervención, se utilizaba ciclofosfamida a dosis de 30 mg/Kg. durante un pe-

riodo de tiempo de seis días, inmediatamente después de la cirugía con la finalidad ya reseñada. cada Hospital realizaba la intervención que creía conveniente en función del estado clínico (desde mastectomía simple a mastectomía radical ampliada); en uno de los centros hospitalarios procedían también a la irradiación postoperatoria de las enfermas y en casi todos ellos se hacía castración radioterápica o quirúrgica de las pacientes premenopáusicas.

En aquél hospital donde se procedía a la irradiación del lecho tumoral y cadenas ganglionares, la quimioterapia se administraba dentro del primer mes siguiente a la intervención, pero no en los seis días inmediatamente posteriores a la misma. En este grupo de pacientes, las diferencias en cuanto a índice de recurrencias y supervivencia no fueron significativas respecto del grupo control, mientras que en las pacientes no irradiadas y sometidas a quimioterapia, eran muy significativas estas diferencias. La explicación estaría en que la quimioterapia adyuvante debe aplicarse poco tiempo después del acto quirúrgico para evitar que la enfermedad micrometastásica alcance un volumen tal que haga menor la eficacia de las drogas (NISSEN-MAYER y cols, 1.978)<sup>16</sup>.

En 1.976, DONOVAN, POWELL y WATERHAOUSE<sup>28</sup> publicaron los resultados de un trabajo de quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida mantenida durante 4-6 meses tras la cirugía. El tratamiento se realizaba por vía intravenosa los diez primeros días y se continuaba por vía oral de forma ininterrumpida hasta alcanzar la totalidad del tiempo previsto. Al cabo de diez años, los resultados fueron comparados con un estudio histórico de los mismos autores llevado a

cabo en los años inmediatamente anteriores en el que se administró Ciclofosfamida o Thiotepa durante el acto operatorio. Existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia ( $P < 0.01$ ) a favor de las enfermas tratadas más largo tiempo, pero hay que hacer constar que en este grupo, una gran mayoría de las pacientes no tenían afectación ganglionar y en las que la presentaban, las diferencias no eran manifiestas (TABLA VI).

Finalmente y como último exponente de esta modalidad terapéutica con el empleo de una sola droga, son muy interesantes las conclusiones de TORMEY<sup>(30)</sup> (1.975) sobre quimioterapia perioperatoria (realizada durante o inmediatamente después de la intervención) y la quimioterapia postoperatoria (administrada durante periodos de tiempo más prolongados). Estas conclusiones fueron sacadas al analizar una serie de trabajos de monoquimioterapia entre los que se incluyen los de LONG y DONEGAN<sup>31</sup> con Thiotepa y el de MRAZEK<sup>32</sup> con mostaza nitrogenada (TABLAS VII y VIII). Sus principales observaciones fueron las siguientes:

1.- Los ciclos perioperatorios beneficiarían a las enfermas con escasa enfermedad residual (presumiblemente las que no presentaban afectación ganglionar), siguiendo los principios de cinética tumoral de primer orden (una sola aplicación de citostáticos solo es capaz de destruir un número de terminado de células tumorales).

2.- Los ciclos cortos tendrían mayor repercusión sobre el intervalo libre de enfermedad que sobre la supervivencia.



T A B L A V I

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. SUPERVIVENCIA A LOS CINCO  
AÑOS EN PACIENTES TRATADAS DURANTE 1.964-65 Y  
1.966-69.

	1.964-65		1.966-69	
<u>Estadio de la</u> <u>enfermedad.</u>	<u>Nº casos</u>	<u>Nº super-</u> <u>vivientes.</u>	<u>Nº casos</u>	<u>Nº su-</u> <u>perviv.</u>
Ganglios nega- tivos.....	20	18(90%)*	66	42(64%)
Ganglios posi- tivos.....	20	11(55%)	38	18(47%)
Enfermedad avan- zada.....	6	3(50%)	17	9(52%)

---

\* p menor de 0,05

En los otros dos grupos no existe significación.

Donovan y cols (1.976)

T A B L A V I IQUIMIOTERAPIA COMPLEMENTARIA POSTOPERATORIA.RESULTADOS DE MONOQUIMIOTERAPIA CON TSPA. DONEGAN.

Grupo tratado: 90 pacientes.

Grupo control: 76 pacientes.

	<u>% Grupo control</u>	<u>% Grupo trat.</u>
Recurrencias		
(a los 5 años)	52,9%	20,7% (p.0.03)
Recurrencias a		
los diez años	37%	34% (p. N.S.)
Intervalo libre		
de enfermedad	20,4 meses	20,5 meses
Supervivencia a		
los 24 meses	71%	83,3%

Donegan y cols. 1.974.

T A B L A V I I IQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. ENSAYO CON MONOQUIMIOTERAPIA  
(MOSTAZA NITROGENADA). MRAZEK Y COLS. 1.970.RECURRENCIAS

	<u>Grupo control</u>	<u>Grupo tratado</u>
Total: 156	39/78 (50%)	31/78 (39,7%)
N (-)	10/39 (25,6%)	6/35 (17%)
N(+)	29/39 (74,3%)	25/43 (58,1%)
Premenop.	15/29 (51,7%)	8/28 (28,5%)
N (-)	4/14 (28,5%)	0/14
N (+)	11/15 (73,3%)	8/14 (57,1%)
Postmenop.	24/49 (48,9%)	23/50 (46%)
N (-)	No hay diferencias	
N (+)	Escasa diferencia	

Pacientes beneficiadas con la quimioterapia adyuvante:  
LAS PREMENOPAUSICAS CON AFECTACION GANGLIONAR.

Tomado de Mrazek (1.970).

NUEVOS ENSAYOS CLINICOS CON

MONO Y POLIQUIMIOTERAPIA.

A partir de los años setenta se inician una serie de nuevas experiencias en quimioterapia adyuvanté de cáncer de mama operable con invasión ganglionar. En 1.972 el grupo americano del NSABP encabezado por FISHER<sup>33</sup> comienza el estudio con L-PAM como droga única, mientras que en Milán, BONADONNA<sup>19</sup> en el Instituto Nacional de Tumores emprende un ensayo similar randomizado con un grupo control, utilizando una asociación de drogas (Ciclofosfamida, Methotrexate y Fluoro-Uracilo/CMF).

La idea de FISHER era usar una monoquimioterapia en virtud de las consideraciones sobre la biología tumoral del cáncer de mama que hemos expresado con anterioridad, suponiendo que aunque la enfermedad en fase avanzada se beneficia fundamentalmente de la poliquimioterapia, a nivel de enfermedad micrometastásica, una sola droga podría ser capaz de efectuar el control de la neoplasia residual, dada la mayor sensibilidad del tumor a cualquier agente antitumoral en dicha fase. Este era el punto de partida de este estudio cooperativo y multiinstitucional, y una vez conocidos los resultados y en función de los mismos, continuar los estudios con otros sistemas de aplicación más complejos y en los que se pudiera comparar la eficacia de distintas drogas. Se trataba, pues, de conseguir el tratamiento más eficaz con una menor toxicidad.

En el estudio se incluyeron pacientes intervenidas por cáncer de mama con invasión de los linfáticos axilares y en las que no se hubiera procedido ni a irradiación ni a manipulaciones hormonales. Las dosis de este alquilante eran de 0,15 mg. por kilo de peso y día durante cinco días consecutivos, repitiendo los ciclos con intervalos de

de seis semanas. De las 108 pacientes incluídas en el grupo placebo, el tratamiento fracasó en el 22% y sólo en el 9,7% de las enfermas tratadas con quimioterapia ( $P= 0.01$ ). Esta diferencia también era significativa cuando se relacionaba con el intervalo libre de enfermedad.

La mayor significación se alcanzaba cuando se comparaba el grupo de las enfermas premenopáusicas ( $P=0.008$ ). Una tendencia similar podía observarse en el grupo de las pacientes postmenopáusicas, pero sin alcanzar significación, lo que podía interpretarse como debido a un distinto comportamiento biológico del tumor en este grupo de enfermas. Los efectos secundarios de esta forma de tratamiento fueron mínimos, salvo la mielosupresión que se evidenció en un 60% de todos los casos.

Así, después de un tiempo de seguimiento suficientemente largo, pudo demostrarse la eficacia de esta droga como adyuvante en el cáncer de mama, especialmente en mujeres premenopáusicas.

Conseguida esta finalidad, ochenta y dos Instituciones de Canadá y Estados Unidos<sup>33</sup> iniciaron un estudio comparativo entre el L-PAM y la misma droga asociada a 5-FU y posteriormente esta combinación fué enfrentada a las mismas drogas a las que se añadía el Methotrexate (MTX). En todos los estudios se iniciaba el tratamiento dentro de las primeras cuatro semanas siguientes al acto quirúrgico y se mantenía durante dos años o hasta la aparición de recidiva local o metástasis a distancia. Las dosis de los distintos fármacos se adecuaban al estado hematológico previo a la instauración de un nuevo ciclo.

El estudio comparativo del L-PAM frente al L-PAM + 5-FU<sup>34</sup> puso de manifiesto una igualdad de los resultados durante el primer año, pero a partir de entonces, las diferencias se inclinaron a favor del grupo de enfermas tratadas con la asociación terapéutica. Al igual que sucedía con el estudio anterior, las pacientes que más se beneficiaban eran las premenopáusicas y especialmente las más jóvenes. Esto no quería decir de manera absoluta que esta forma de tratamiento no era capaz de beneficiar a las pacientes postmenopáusicas; probablemente, la distinta biología tumoral, el tiempo de duplicación más largo, la posible hormonodependencia de algunos de estos tumores, fueran factores que influenciaron los resultados y nos hagan pensar en que es escaso el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo hasta la valoración de los resultados.

En conclusión, podemos decir que los datos preliminares son alentadores y permiten pensar que el día en que los grupos de enfermas sean más homogéneos, estaremos en disposición de decidir qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento, excluyendo las enfermas que pueden favorecerse con otros procederes (hormonoterapia aditiva o supresiva).

Como ya dijimos, contemporáneo de este trabajo es el que se inició en 1.973 en el Instituto de Tumores de Milán (BONADONNA)<sup>19</sup>, que en la práctica ha alcanzado tal difusión que es el que se emplea habitualmente como punto de comparación con otros protocolos y el que se intenta reproducir en sus resultados en casi todos los trabajos publicados. La asociación de Ciclofosfamida, Methotrexate y Fluorouracilo se emplea de la siguiente manera:

CICLOFOSFAMIDA  $100 \text{ mg/m}^2$  por vía oral desde el día primero al decimocuarto de cada ciclo.

METHOTREXATE,  $40 \text{ mg/m}^2$  días 1º y 8º del ciclo por vía intravenosa.

FLUOROURACILO  $600 \text{ mg/m}^2$  los mismos días y por la misma vía del Methotrexate.

Los ciclos se repetían cada 28 días y se mantenía durante un año ó doce ciclos a menos que aparecieran signos de enfermedad. Las pacientes incluídas en el estudio se distribuyeron de la siguiente manera:

179 en el grupo control (únicamente sometidas a cirugía).

207 en el grupo tratado con quimioterapia.

Se trataba de estadios I, II y III a condición de que sus ganglios axilares estuvieran infiltrados por la neoplasia.

BONADONNA comenzó a exponer sus resultados a partir del primer año de seguimiento lo que contribuyó a crear un clima de marcado optimismo que parcialmente se ha perdido con el paso del tiempo.

Por ello, hemos considerado preferible mostrar los resultados de este estudio al cabo de los primeros cinco años, tiempo de seguimiento suficiente como para poder sacar conclusiones aceptables y además establecer un estudio comparativo con el ensayo motivo de esta Tesis Doctoral.

Los resultados quedan expuestos en la TABLA IX.

Se demuestra que con esta modalidad de combinación se consiguen mejores resultados que en el grupo control, al igual que sucedía con el estudio del L-PAM. Ello



T A B L A I XQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CANCER DE MAMAPROTOCOLO CMF. INSTITUTO NACIONAL DE TUMORESDE MILAN. SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS.

Número total de enfermas: 386

CMF.....: 59,5%

Control.....: 44%

Número de ganglios invadidos:

1-3.....CMF.....: 69,4%

Control...: 48,1%

4 ó más.CMF.....: 65,9%

Control...: 43,4%

ESTADO MENSTRUAL:

Prem. CMF.....: 65,9%

Control.....: 43,4% p= 0,0005

Post. CMF.....: 55,7%

Control.....: 49,3% p= 0,22 (N.S.).

Bonadonna y cols. 1.981.

afecta no solo al intervalo libre de enfermedad sino también a la propia supervivencia. Si esta consideración se hace dividiendo a las pacientes de acuerdo con su situación hormonal, se comprueba que los beneficios fundamentalmente recaen en el grupo de las mujeres premenopáusicas. Estas diferencias han tratado de explicarse a través de un mecanismo hormonal ya que las mujeres jóvenes con función ovárica conservada presentan tras la quimioterapia una menopausia por castración química, temporal o definitiva, según sean las mujeres más o menos jóvenes (BONADONNA, VALAGUSSA, ROSSI)<sup>19</sup>. Según estos autores, el CMF produjo castración en el 78% de las enfermas, permanente en más de las tres cuartas partes de las mismas. La incidencia de recidivas era mucho menor en el grupo de las mujeres en las que se provocó anulación de la función ovárica. Esta explicación sin embargo, se puede prestar a muchas críticas ya que habría que suponer que esta diferencia a favor de las pacientes castradas no tendría otra explicación que la de que sus neoplasias tuvieran receptores positivos, cosa poco frecuente entre premenopáusicas. Ya en la gráfica nº 2 quedó patente la nula influencia de la castración sobre el intervalo libre.

Trabajos posteriores como el de DINISTRAN<sup>35</sup> y cols. sobre las consecuencias que a nivel endocrinológico presentan las pacientes sometidas a quimioterapia adyuvante tipo CMF, demuestran que estos datos hay que tomarlos con cierta cautela al menos. Demostraron que en mujeres perimenopáusicas, la amenorrea se presentó entre dos y cuatro meses después del inicio de la quimioterapia, pero los estudios hormonales de estas pacientes no revelaron hallazgos significativos. En las enfermas menores de 30 años, no se indujo castración y sus niveles hormonales permanecieron dentro

de unos límites normales. También en las postmenopáusicas las cifras hormonales previas al tratamiento permanecieron invariables en el transcurso del mismo.

Dado que en las pacientes tratadas en el Instituto de Tumores de Milán no se hizo determinación de receptores estrogénicos en las piezas quirúrgicas, no estamos en disposiciones de decir cuántas de ellas pudieron beneficiarse de esta castración ya que es sobradamente conocido el valor de las manipulaciones hormonales en la enfermedad avanzada.

Otro de los motivos del estudio de BONADONNA<sup>36</sup> fue analizar qué influencia podían tener las dosis recibidas en las respuestas obtenidas. Se sabe que en presencia de leucopenia y/o trombocitopenia, las dosis de citostáticos se reducen de acuerdo con dichas cifras con el fin de no interrumpir el tratamiento.

Se seleccionaron tres niveles de acuerdo con las dosis administradas con el siguiente esquema:

NIVEL I. Dosis total igual o superior al 85% de la dosis calculada.

NIVEL II. Dosis comprendidas entre el 65% y el 85%.

NIVEL III. Dosis inferiores al 65%.

Los resultados de estas consideraciones se recogen en la TABLA X.

En principio, hay que pensar que, efectivamente, los niveles de dosificación son importantes cuando

RELACION ENTRE LA SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE TIPO  
 =====  
 CMF. Y LOS NIVELES DE DOSIFICACION ALCANZADOS. BONADONNA Y COLS. (1.981).  
 =====

Nivel dosis	Grupo total	Situación hormonal		Nº de ganglios	
		Premen.	Postmen.	1-3	3 ó más
	Nº pacientes	Nº pacientes		Nº pacientes	
Nivel I	78 (80%)	58(81%)	20(77%)	48(87%)	30(67%)
Nivel II	222 (72%)	146(76%)	76(64%)	141(78%)	81(62%)
Nivel III	149 (67%)	58(75%)	91(60%)	99(75%)	50(48%)
Total con QT. ady.	449 (70%)	262(77%)	187(66%)	288(79%)	161(57%)
Controles	179 (66%)	86(65%)	93(71%)	126(72%)	53(56%)

Bonadonna y cols. 1.981.

T A B L A X

se relacionan con la supervivencia o el intervalo libre de enfermedad; de todas formas, esta situación se puede obviar de dos maneras: una, administrando la medicación por vía intravenosa en su totalidad (una gran parte de las pacientes no alcanzaron los niveles deseables porque la ciclofosfamida por vía oral, mantenida durante catorce días produjo vómitos en un número considerable de mujeres y por ello no pudo conocerse con certeza la cantidad de droga que llegó a metabolizarse), y otra posibilidad es la de administrar dosis completas en los casos de mielotoxicidad pero a condición de aumentar el intervalo entre ciclos hasta la completa recuperación hematológica.

La realidad es que se barajan múltiples parámetros para tratar de explicar unos resultados que beneficiar más a las mujeres premenopáusicas. Lo que parece quedar fuera de toda duda es que la reducción del tratamiento de un año a seis meses, no modifica los resultados.

Quizás las conclusiones de ALLEGRA, LIPPMAN y THOMPSON<sup>3</sup> indicando que la quimioterapia es más eficaz en las mujeres premenopáusicas por el hecho de ser habitualmente receptores hormonales negativos, apoye los resultados obtenidos sin necesidad de recurrir a otras explicaciones más complejas.

Hoy no estamos en condiciones de poder asegurar que la supresión de la función ovárica juegue un papel importante en el efecto beneficioso de la quimioterapia adyuvante.

Tras estos dos estudios que hemos considerado,

en 1.975 AHMANN<sup>37</sup> en la Clínica Mayo inicia un trabajo en el que por un lado administran poliquimioterapia con ciclofosfamida, fluorouracilo y prednisona (CFP), asociada o no a radioterapia, comparando con L-PAM. Se administraban un total de 10 ciclos con un intervalo de seis semanas entre ellos y no observó diferencias significativas en cuanto a la supervivencia pero sí en cuanto al intervalo libre de enfermedad del que se beneficiaban las pacientes sometidas al régimen CFP; asimismo, las recidivas locales eran menos frecuentes en las enfermas a las que se asociaba radioterapia, cosa previsible por otro lado. Concluía que la poliquimioterapia podía ser más efectiva en las mujeres premenopáusicas intervenidas por carcinomas de peor pronóstico.

JONES, DURIE y SALMON<sup>38</sup> en 1.975 observaron que la asociación de adriamicina y ciclofosfamida podía tener un sinergismo evidente, al menos a nivel de experimentación animal. Por ello, en 1.976 HAMMOND, JONES y SALMON<sup>39</sup> iniciaron un ensayo de quimioterapia adyuvante con estas dos drogas en el que incluyeron 61 pacientes sometidas a mastectomía, portadoras de carcinoma de mama en estadios I, II y III sin antecedentes de lesión cardíaca. El tratamiento se aplicó durante 8 meses y sus resultados preliminares indicaron un nivel de respuestas similar a los del protocolo CMF. Los efectos secundarios eran los comunes a los citostáticos empleados, especialmente alopecia severa, reversible en todos los casos y los únicos argumentos que podemos esgrimir en contra de este esquema son los de la posible cardiotoxicidad a largo plazo en pacientes que pueden conseguir la curación y las dificultades para encontrar un esquema terapéutico de segunda línea en los casos de diseminación de la enfermedad por el empleo anterior de la Adriamicina.

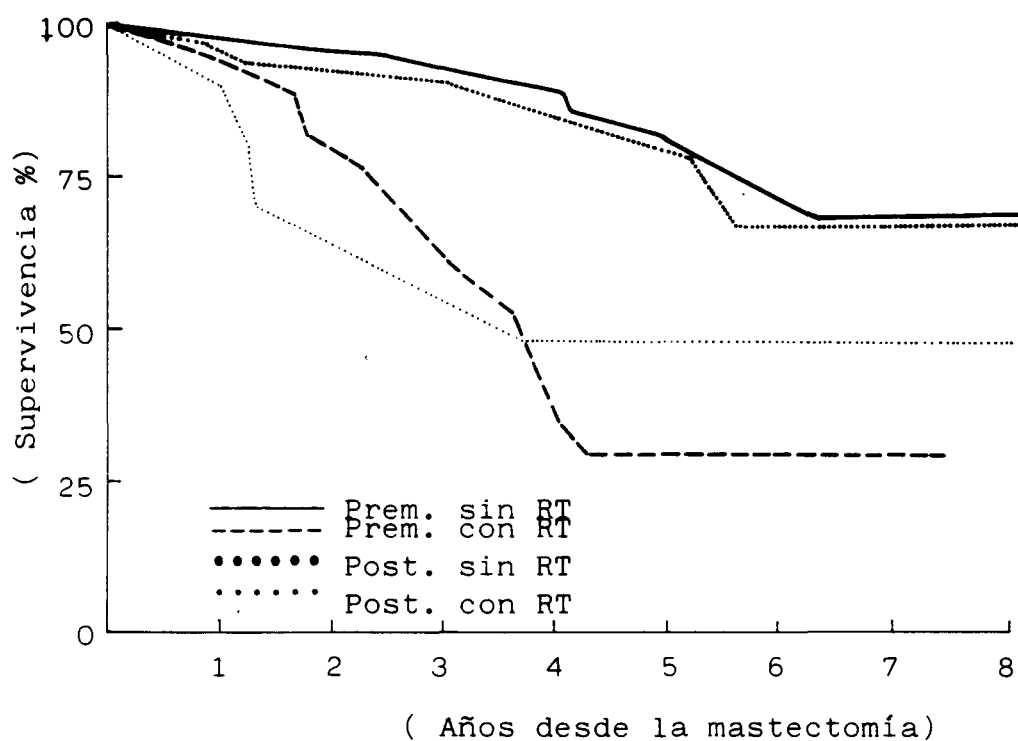
Este segundo argumento es insostenible si consideramos que los intentos de la quimioterapia adyuvante son los de conseguir una mayor supervivencia de las enfermas; después de la recurrencia poco importa disponer de drogas eficaces porque la enferma va a fallecer por su neoplasia y el fracaso del tratamiento inicial será nuestro propio fracaso.

Aunque anterior en el tiempo a los trabajos que hemos venido considerando, el estudio de COOPER, HOLLAND y GLINDEWELL<sup>20</sup> no fue publicado hasta 1.979. Tal vez el esquema de tratamiento utilizado y tan conocido como sistemática de tratamiento de la enfermedad avanzada en forma de terapia adyuvante, llevó a sus autores a demorar su publicación hasta la aparición de otros estudios, pues el empleo simultáneo de cinco drogas hubiera sido muy criticado desde cualquier punto de vista.

La asociación de Vincristina, Ciclofosfamida, Methotrexate, Fluoro-Uracilo y Prednisona (CMFVP) se inició en 1.967 y se incluyeron en el ensayo pacientes intervenidas por carcinoma de mama en estadios I y II con afectación ganglionar axilar superior a cuatro ganglios. Las pacientes fueron divididas en dos grupos: en uno de ellos se utilizó exclusivamente la quimioterapia y en el otro, previamente al tratamiento citostático se procedió a irradiación postoperatoria con cobaltoterapia de manera profiláctica.

Como puede observarse en la GRAFICA nº 3, los resultados de la quimioterapia tanto en mujeres pre como post-menopáusicas fueron similares y significativamente mejores que en las enfermas previamente irradiadas y después sometidas a terapia adyuvante. La explicación de estos resultados no es otra que la demora considerable de las enfer-

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON VPCMF. SUPERVIVENCIA  
EN PACIENTES CON 4 O MAS GANGLIOS AFECTADOS EN  
RELACION A SU SITUACION HORMONAL Y AL EMPLEO DE  
RADIOTERAPIA PROFILACTICA POSTOPERATORIA.



Tomado de COOPER R.G., HOLLAND J.F. y GLIDEWELL O.  
 "Adjuvant chemotherapy of breast cancer". Cancer 44:  
 793-798, 1.979.

G R A F I C A N° 3



mas del segundo grupo en iniciar la quimioterapia. Aunque la irradiación puede conseguir el control de la recidiva local, no tiene ninguna posibilidad de prevenir las metástasis a distancia. Por ello, es un hecho que conviene reseñar, que para que la quimioterapia sea eficaz, debe iniciarse en una fase precoz tras la cirugía, a poder ser, dentro de las primeras cuatro semanas cuando aún la enfermedad está teóricamente a niveles residuales microscópicos; pasado este tiempo, puede ser que estemos tratando una enfermedad diseminada que ha sobrepasado los límites de su control mediante la terapia adyuvante.

En 1.974, BUDZAR y cols<sup>40</sup> comenzaron un estudio de quimio-inmunoterapia adyuvante con un protocolo tipo CAF (Adriamicina, Ciclofosfamida y Fluoro-Uracilo) al que asociaron BCG en escarificación, sustituyendo la Adriamicina por Methotrexate al llegar a dosis de  $300 \text{ mg/m}^2$  de la primera. El tratamiento se mantuvo por espacio de dos años al cabo de los cuales comenzó la valoración inicial de los resultados.

Se incluyeron 131 pacientes en estadios II y III comparando sus resultados con un grupo de control histórico de 151 enfermas. Los resultados de este trabajo, que particularmente queremos resaltar por coincidir en alguno de sus puntos con el nuestro, se recogen en la TABLA XI.

El intervalo libre de enfermedad se prolonga significativamente en todas las mujeres con excepción de las premenopáusicas con menos de tres ganglios afectados.

El hecho de que también las postmenopáusicas con afectación superior a cuatro ganglios se hayan beneficiado significativamente de este protocolo, junto con el he-

QUIMIOTERAPIA COMPLEMENTARIA TIPO FAC (CON ADRIAMICINA). RESULTADOS A LOS DOS AÑOS  
DEL ENSAYO DE BUDZAR, GUTTERMAN, BLUMENSCHHEIN Y COLS. 1.978.

POCENTAJE ESTIMADO DE PACIENTES LIBRES DE ENFERMEDAD A LOS DOS AÑOS.

	FAC + BCG			CONTROLES			
	<u>Nº pac.</u>	<u>1º año</u>	<u>2º año</u>	<u>Nº pac.</u>	<u>1º año</u>	<u>2º año</u>	
<u>Premenop.</u>							
1-3 ganglios	20	95%	74%	14	93%	71%	p. 48
más de 4 gan.	41	90%	79%	24	46%	42%	p. inf 0,1
<u>Postmenop.</u>							
1-3 ganglios	18	100%	100%	46	93%	77%	p. 0.2
Más de 4 gang.	32	92%	88%	67	90%	62%	p. inf 0.1
	-----	-----	-----	-----	-----	-----	
	131	93%	88%	151	84%	64%	

T A B L A X I

cho paradójico anteriormente reseñado y que se aparta de los resultados obtenidos por la mayoría de los autores, hace que se hayan vertido numerosas críticas sobre su autor, estimando que se debe a una mala recogida de la muestra ya que las enfermas procedían de distintos hospitales y era difícil precisar el TNM previo a la intervención. Creemos que no es difícil reconstruir el estadiaje de las pacientes cuando puede disponerse de las mamografías previas y de un informe del cirujano que llevó a cabo la intervención y una copia del informe Anatómo-Patológico.

En realidad, en lo que este trabajo parece apartarse de los resultados de otros estudios, debe ser analizado en función de las drogas empleadas, el tiempo de mantenimiento de las mismas y pensar que la Adriamicina en combinación con otros quimioterápicos es capaz de conseguir resultados más satisfactorios, especialmente en el grupo de mujeres que parece ser el menos favorecido por la quimioterapia adyuvante: las postmenopáusicas.

Desde 1.962 a 1.976, KOYAMA, WADA, YOSHIKAZU y cols.<sup>41</sup> iniciaron en Japón un protocolo de tratamiento en 551 pacientes intervenidas por carcinoma de mama, estratificándolas en cinco grupos: Uno que era tratado con Mitomycin C (MTC), otro con Ciclofosfamida (CLF), un tercero con la asociación de ambas drogas, un grupo de control y finalmente un quinto grupo en el que las pacientes eran sometidas exclusivamente a radioterapia o a radioterapia asociada a la quimioterapia. En un estudio comparativo entre los tratamientos con drogas aisladas o en combinación, los resultados fueron significativamente mejores para las pacientes tratadas con las dos drogas comparativamente con el grupo control pero solo para las enfermas que presentaban menos de tres gan-

glios invadidos (p inferior a 0.05).

En cuanto a la tasa de supervivencia libres de enfermedad, se recoge en la TABLA XII.

Como ya se ha expresado en otras ocasiones, las pacientes sin afectación ganglionar no se beneficiaban independientemente del tratamiento recibido comparativamente con el grupo control.

Tal como se desprende del trabajo de COOPER<sup>20</sup> al que ya hemos hecho referencia, la radioterapia asociada a la quimioterapia no parece aportar beneficios acusados y menos aún cuando los citostáticos se aplican después del tratamiento radioterápico.

Estos son, en suma, algunos de los trabajos más importantes llevados a cabo con finalidad profiláctica en pacientes intervenidas por carcinoma de mama con invasión ganglionar y que nos sitúan en posición de poder comparar los resultados de nuestro estudio con los precedentes y poder sacar conclusiones válidas que nos ayuden a seleccionar las pacientes que realmente se van a beneficiar de esta forma de terapia.

Finalmente decir que otros aspectos relacionados con esta nueva forma de tratamiento, y no menos importantes, son los que pueden relacionar el empleo de quimioterápicos con la aparición de nuevas neoplasias y la posibilidad de que en las enfermas en las que aparezca diseminación de su proceso tumoral en el transcurso del tratamiento o en los años siguientes, las localizaciones metastásicas pudie-

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CANCER DE MAMA. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD  
A LOS CINCO AÑOS CON QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA. KOYAMA. 1.977.

	<u>QT</u>	<u>CONTROL</u>	<u>QT+RT</u>	<u>RT</u>	<u>TOTAL</u>
Ganglios (-)	93,5%	89,8%	94,7%	90%	91,6%
1-3 N (+)	84,8%*	57,3%*	60,5%	49,8%	66%
4 ó más N (+)	52,5%	53%	55,6%	48,2%	53%

\* Diferencias significativas (p. inferior a 0.05)

Koyama y cols. 1.977

T A B L A X I I

ran ser distintas de las observadas habitualmente o recaer en órganos o sistemas que normalmente se afectan poco o no se afectan. Esta posibilidad no debe ser despreciada, pues estamos modificando o al menos lo intentamos, la historia natural de esta neoplasia.

En 1.981 VALAGUSSA<sup>42</sup> publica los resultados acerca de la localización de la primera recurrencia de la enfermedad después de terapia adyuvante con CMF y llega a la conclusión de que no se altera sustancialmente su ubicación respecto a la que estamos acostumbrados a ver en mujeres tratadas con cirugía sólo o con Telecobaltoterapia postoperatoria; parece ser que hay una tendencia más baja a las recidivas locales y a las metástasis óseas, pero los porcentajes practicamente permanecen inalterables:

37,8% de afectación de partes blandas.

37% de metástasis óseas.

34,2% de metástasis viscerales.

Aún es pronto para poder determinar si aumenta el número de segundas neoplasias inducidas por la quimioterapia por lo que son muy escasos los trabajos publicados en este sentido. Quizás pueda ser demostrativo el de HOLDENER<sup>43</sup> publicado en 1.982 en el que refiere un 3,7% de segundas neoplasias en enfermas sometidas a mastectomía sin otro tipo de tratamiento complementario, frente a un 3,4% en el grupo tratado con cirugía más quimio e inmunoterapia. El seguimiento se hace a los seis años de la terapia quirúrgica y la mayor incidencia como era presumible se encuentra en la afectación de la mama restante, ya de por sí más frecuente en las pacientes con un carcinoma de mama previo y con un riesgo de aparición más alto que en la población general.

Desde la fecha en que se publicaron los trabajos que venimos comentando hasta la actualidad, se han iniciado nuevos estudios, la mayoría de ellos aún no publicados, pero que tratan en lo posible de conseguir mejores resultados con la mínima toxicidad, siempre en función del grado de afectación ganglionar; así FARBER<sup>44</sup> tiene iniciado un estudio de quimioterapia adyuvante empleando solamente L-PAM en aquellas mujeres con un número bajo de ganglios invadidos, dejando la poliquimioterapia para las pacientes con mayor afectación linfática o añadiendo la irradiación a la quimioterapia complementaria con droga única o múltiple (VELEZ-GARCIA<sup>45</sup> y ABU-ZAHRA<sup>46</sup>).

Llama la atención que a partir de 1.981 son relativamente escasos los trabajos que se han publicado sobre quimioterapia adyuvante, quizás porque se espere a conocer los resultados después de un tiempo importante de seguimiento que nos ofrezca una valoración que se aproxime lo más posible a la realidad.

Sin más preámbulos, pasamos a exponer en protocolo seguido por el Grupo Oncológico de Sevilla (G.O.S.), detallando el mismo y la filosofía que nos indujo a su elaboración, pasando a continuación a exponer los resultados del mismo, su discusión y las conclusiones a que podemos llegar tras la consideración de la misma.

PACIENTES Y METODO



### PACIENTES.

En Abril de 1.978 y hasta Diciembre de 1.980 el Grupo Oncológico de Sevilla (G.O.S.) formado por la Unidad de Oncología Médica del Hospital General, las dos Unidades de Oncología Médica del Centro Regional de Oncología "Duque del Infantado" y la Unidad de Oncología Médica del Hospital Universitario, todos ellos de Sevilla, elaboró un protocolo común de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mamá en todos sus estadios, como analizaremos en el apartado de Método.

En este protocolo se introdujeron 523 enfermas, de las que hemos seleccionado para este trabajo todas las pacientes en estadio II con afectación ganglionar y que fueron sometidas a tratamiento quimioterápico adyuvante o a radioterapia standard, en un estudio randomizado mediante una tabla de números aleatorios común para los tres Hospitales.

El total de enfermas en estadio II N(+) fue de 106, de las cuales, y como especificaremos en los resultados, 50 fueron sometidas a tratamiento quimioterápico y 56 a irradiación postoperatoria.

Aunque en el Hospital Clínico universitario disponíamos de la posibilidad de cuantificar los receptores hormonales y de hecho algunas de las pacientes que fueron introducidas en el estudio tenían dicha determinación, ésta no influyó a la hora de instaurar el tratamiento, simplemente por disciplina al protocolo aprobado.

Todas las pacientes reunían los criterios de inclusión que se expondrán en el siguiente apartado.

La valoración del total de enfermas se ha llevado a cabo a final de 1.984 con el fin de tener un seguimiento superior a los cinco años lo que nos va a permitir acercarnos algo más a la realidad.

De las 106 pacientes, 68 eran premenopáusicas y 38 postmenopáusicas.

La edad media de las enfermas fue de 47,06 años para las tratadas con quimioterapia adyuvante (28/68) mientras que la de las postmenopáusicas se situó en 50,1 años (28/70).

Estas características quedan expuestas en la TABLA XIII.

T A B L A X I I IGRUPO ONCOLOGICO DE SEVILLA (G.O.S.)PROTOCOLO CANCER DE MAMA (1.978-80)ESTADIO II CON AFECTACION GANGLIONAR

Número de pacientes comprendidas en este estudio..... 106

Distribución por situación hormonal:

Premenopáusicas..... 68 casos.

Postmenopáusicas..... 38 casos.

Distribución con arreglo al tratamiento:

Pacientes tratadas con QT.... 50 casos.

Pacientes tratadas con CO.... 56 casos.

Edad media de las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante..... 47,06 años ( 28-68).

Edad media de las pacientes tratadas con cobaltoterapia..... 50,1 años. ( 28-70).

## METODO.

La interpretación del carcinoma de mama desde una perspectiva biológica, apoyada en datos experimentales y contrastada en la práctica clínica, evidencia la necesidad de hacer estudios programados para intentar clarificar la compleja historia natural del cáncer de mama y procurar contestar a algunas de las interrogantes aún no resueltas.

Por ello, nuestro Grupo Oncológico comprendió la precisión de tener un protocolo unificado, clasificando el carcinoma de mama de acuerdo con los estadios de la U.I.C.C. (Unión Internacional contra el Cáncer) con objeto de poseer una abundante casuística en un corto periodo de tiempo y uniformemente tratada.

Este protocolo tendía a acumular una serie de exploraciones con el fin de precisar el TNM de cada caso.

La estrategia terapéutica global, basada en dicha clasificación, presentaba varios aspectos que analizábamos en aquél momento:

ESTADIOS I Y II.- Al seguir una programación terapéutica única, podíamos confirmar el valor pronóstico comparativo de ambos estadios. Al mismo tiempo, se trataba de analizar quimioterapia adyuvante vs. cobaltoterapia standard en las pacientes con ganglios invadidos con objeto de confirmar en lo posible la superioridad de la primera terapéutica respecto a la segunda, tanto en mujeres pre como

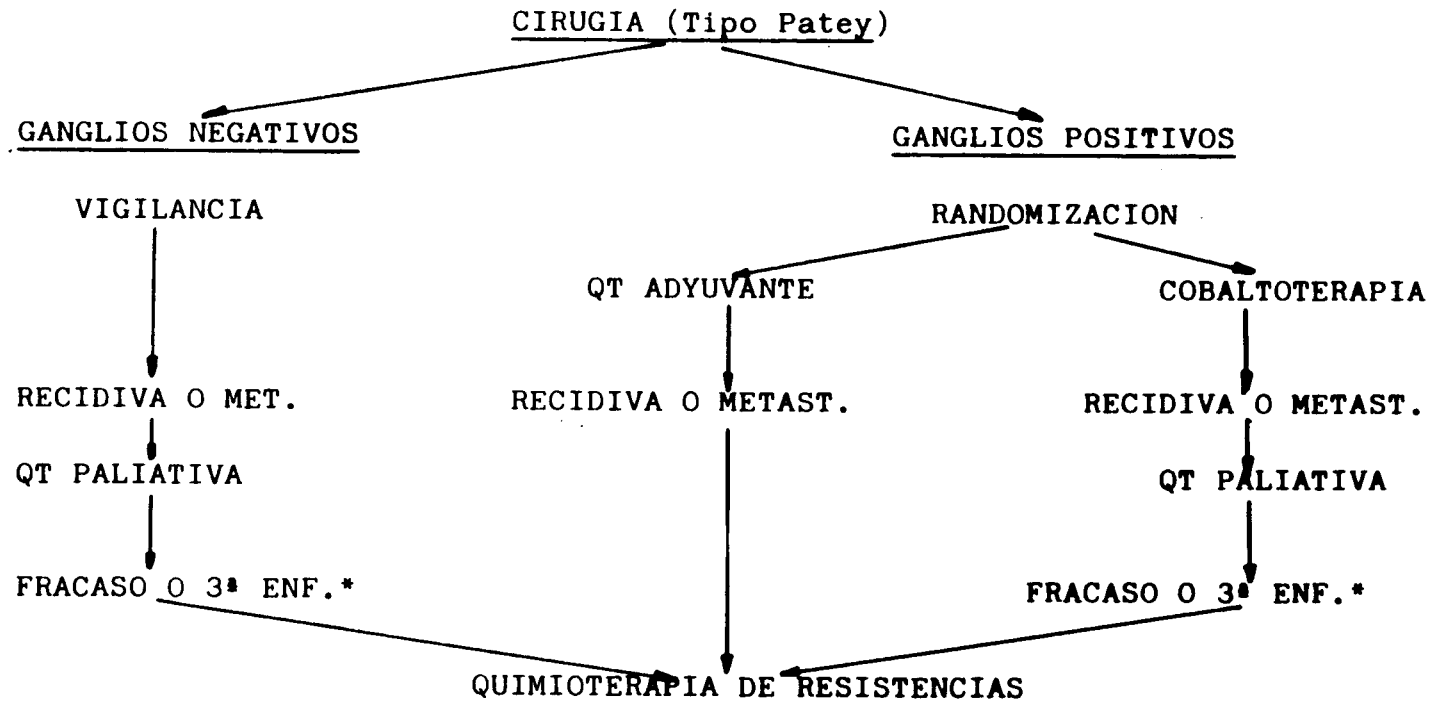
postmenopáusicas. Como puede verse en la Tabla XIV, las pacientes de ambos estadios con ganglios negativos eran sometidas a vigilancia periódica y en el caso de aparición de recidiva o metástasis, pasaban a tratamiento quimioterápico paliativo; en caso de fracaso a la terapia o si existía tercera enfermedad después de respuesta parcial o completa, se utilizaba una segunda línea de quimioterapia (quimioterapia de resistencias).

Cuando existía invasión ganglionar, las enfermas eran randomizadas para quimioterapia adyuvante o cobaltoterapia. Ante la recidiva y /o metástasis, la enferma que había recibido terapia adyuvante previa con citostáticos, pasaba a quimioterapia de resistencias, mientras que la enferma que había sido irradiada, recibía en primer lugar quimioterapia paliativa tipo CAF igual a la de las enfermas que sometidas a vigilancia presentaban diseminación de la enfermedad.

ESTADIO III.- El complejo estadio III, constituido por tumores muy diversos en cuanto a su grado de afectación loco-regional, fue dividido por nosotros en dos grupos, estadio IIIA y IIIB según se tratara de tumores en los que presumiblemente era posible una terapia radical y aquellos otros que por sus características más avanzadas, estaban más cerca del estadio IV que del III. En Diciembre de 1.978 aparece la nueva clasificación TNM de los Tumores (UICC) en la que aparece esta separación con los mismos límites establecidos por nosotros. En la forma más favorable (estadio IIIA) se randomizaron los casos N positivos con el fin de comprobar si la quimioterapia adyuvante asociada a la irradiación y aplicadas de forma simultánea, era superior que la quimioterapia aislada.

T A B L A X I V

GRUPO ONCOLOGICO DE SEVILLA (GOS). PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA. ESTRATEGIA TERAPEUTICA PARA LOS ESTADIOS I Y II.



\* Tercera enfermedad significa nueva recidiva o nueva fase metastásica tras un periodo de remisión completa.

#### ESTADIOS IIIB Y IV.

El estadio IIIB viene representado por los casos T4NxMo y TxN3MO. Asumíamos que los casos incluidos en este estadio eran en realidad estadios IV en los que los medios diagnósticos a nuestro alcance no eran capaces de poner de manifiesto la presencia de metástasis. Tanto los casos IIIB como IV fueron sometidos a idéntico tratamiento (Quimioterapia paliativa + irradiación + castración en mujeres premenopáusicas y la misma secuencia, sustituyendo la castración por Tamoxifén en las postmenopáusicas). El estudio comparativo de ambos estadios nos iba a permitir confirmar o desechar nuestra hipótesis inicial.

CRITERIOS DE SELECCION DE LAS PACIENTES.

Todas las enfermas habían de tener confirmación histológica de carcinoma de mama. Eran causas de exclusión a efectos de valoración:

- A) Otros tipos de neoplasias malignas de la mama distintos de los carcinomas.
- B) Pacientes con edad superior a los 70 años.
- C) Carcinoma de mama en el varón.
- D) Carcinoma en relación con el embarazo y/o lactancia.
- E) Carcinoma de mama bilateral.
- F) Carcinoma de mama inflamatorio.
- G) Carcinomas mamarios en los que no era posible catalogar el T y/o el N previos en caso de intervención fuera de nuestros Hospitales.
- H) Enfermedades concomitantes agudas o crónicas graves.
- I) Estado general inferior a 40 en la escala de Karnofsky.

Otras causas de exclusión lo constituían la



inadecuadas funciones renal, hepática y medular, siempre que los patrones analíticos no estuvieran alterados como consecuencia de la propia neoplasia. Así, se excluían las enfermas con patrón bioquímico de hepatopatía difusa, urea superior a 100 mg%, creatinina por encima de 2 mg% y aclaramiento inferior a 45 c.c./minuto.

El protocolo diagnóstico que exponremos a continuación había de ser seguido en cada paciente de forma cuidadosa. Las enfermas como ya hemos dejado dicho se clasificaban de acuerdo con el TNM, viniendo dado el T por el tamaño de la tumoración mamaria medido en senografía.

El estado subjetivo de las pacientes se medía por la escala de Karnofsky y la catalogación de las mujeres en pre o postmenopáusicas se hacía de acuerdo con su situación genital en el momento del debut clínico de la enfermedad. Se consideraron postmenopáusicas aquellas enfermas con más de cinco años de menopausia y las perimenopáusicas o con menos de cinco años se incluyeron junto con las premenopáusicas.

Las pacientes que se incluyeran en tratamiento adyuvante con quimioterapia habían de tener una adecuada función medular representada por las constantes citológicas hemáticas antes de recibir el primero y sucesivos tratamientos:

Primer tratamiento: Hematíes: 3.500.000 mm<sup>3</sup>  
Leucocitos: 3.500 mm<sup>3</sup>  
Plaquetas: 100.000 mm<sup>3</sup>

Tratamientos sucesivos:

Hematíes: 3.000.000/mm<sup>3</sup>

Leucocitos: 3.000/mm<sup>3</sup>

Plaquetas: 100.000/mm<sup>3</sup>

Si las constantes hematológicas eran inferiores a las apuntadas, los tratamientos quimioterápicos se retrasaban hasta la recuperación dentro de los límites aceptados, pero no se efectuaba reducción de la dosis, siendo entonces necesaria una analítica más frecuente. No se introducían modificaciones en el tratamiento salvo las que venían determinadas por la superficie corporal.

Cualquier efecto tóxico indeseable y previsible de tipo agudo, obligaba a la supresión temporal del tratamiento mientras que los de tipo acumulativo (mielodepresión, cardiotoxicidad...etc) obligaban a la suspensión definitiva del mismo.

Asimismo era motivo de supresión de la medicación y paso a una nueva fase terapéutica la comprobación objetiva de falta de respuesta después del tercer ciclo de quimioterapia paliativa en los estadios IIIB y IV.

Para la valoración de la respuesta se eligió el sistema más objetivo posible entre los propuestos en la literatura mundial, proponiéndose el de la E.O.R.T.C. "Grupo cáncer de mama"<sup>47</sup> para la definición de los parámetros y categorías de respuesta. Mensualmente se recurría a la valoración de la repercusión del tratamiento según el índice de Karnofsky, así como los efectos tóxicos correspondientes.

En los estadios avanzados se prestó especial atención al grado y duración de las respuestas, especificán-

dose el momento en que se valoraba y la supervivencia absoluta de las pacientes, haciéndose posteriormente la valoración estadística de los resultados de acuerdo con los métodos que se expondrán más adelante.

PROTOCOLO DIAGNOSTICO.

El protocolo seguido para el diagnóstico de las pacientes fué:

ANAMNESIS:

Primer síntoma: En caso de tumoración, consideración de: Tamaño, forma, movilidad, delimitación, consistencia, situación y tipo de crecimiento en el caso de que entre la aparición de la tumoración y la consulta de la paciente hubiera aumentado de tamaño.

Se analizaban al mismo tiempo la existencia o no de RETRACCION DE PEZON, la presencia de DOLOR mamario espontáneo o provocado y su variabilidad en el tiempo, presencia de una INDURACION DIFUSA en el caso de que la propia mujer no definiera ta tumoración como algo individualizable, existencia de INFLAMACION mamaria y SECRECION POR PEZON y sus características (serosa, hemorrágica, láctea, mucosa).

Se ponía especial interés en la presencia de prurito cutáneo, ENROJECIMIENTO de la piel, presencia de ADENOPATIAS axilares detectadas espontáneamente por la enferma o en cualquier síntoma que pudiera hacer sospechar la existencia de METASTASIS.

Si la enferma había sido estudiada con anterioridad por el mismo problema, se anotaba la fecha de esa primera consulta, exploraciones llevadas a cabo, resultado de las mismas si era conocido y tratamiento al que había sido sometida.

A continuación del primer síntoma, se anotaban los síntomas sucesivos por orden cronológico de aparición, la evolución de los mismos y finalmente la situación de la mujer en el momento en que se historiaba.

### ANTECEDENTES PERSONALES.

Además de los datos generales sobre patología anterior conocida, se ponía especial énfasis en la EDAD de la MENARQUIA, EDAD DE LA MENOPAUSIA o FECHA DE LA ULTIMA REGLA. intervalos entre periodos menstruales y duración de los mismos, FECHA Y EDAD DEL PRIMER Y ULTIMO PARTO así como el SEXO DEL PRIMER HIJO. Se consideraron también de interés los meses de LACTANCIA en el caso de que las mujeres hubieran lactado a sus hijos.

### ANTECEDENTES PATOLOGICOS MAMARIOS.

Se recogieron los que hacían mención a DISPLASIAS MAMARIAS diagnosticadas con anterioridad, existencia de TENSION MAMARIA PREMENSTRUAL, antecedentes de MASTITIS y la presencia de posible INVERSION CONGENITA DEL PEZON para no confundirla antes de la exploración con una retracción de pezón secundaria a la presencia de un carcinoma.

### ANTECEDENTES DE INGESTA DE MEDICAMENTOS.

Nos interesaban especialmente la ingesta previa de ANOVULATORIOS, tipo de anticonceptivo y tiempo de la ingesta, tratamientos con PSICOFARMACOS, RESERPINICOS y otras drogas que pudieran tener alguna relación directa o indirecta con una posible patología mamaria.

### ANTECEDENTES FAMILIARES.

Se recogieron todos los datos patológicos de interés relacionados directamente con familiares próximos

de las enfermas (padres, hermanos...etc) y de manera particular los ANTECEDENTES ONCOLOGICOS y los tipos de neoplasias con el fin de poder configurar una historia familiar que en algún caso pudiera servirnos para diseñar alguna línea tumoral concreta. Principalmente en los casos de historia familiar de cáncer de mama, si la madre o alguna hermana lo habían padecido, se anotaba la edad de aparición y la situación en el momento de recoger los antecedentes.

### EXPLORACIONES Y MEDIOS DIAGNOSTICOS.

Se consideraban obligatorios el peso, la talla, la superficie corporal de las pacientes y su correspondiente biotipo.

Además se hicieron constar datos referentes a la presencia de HIRSUTISMO, ACNE, VERRUCOSIS NEVICA DE CUELLO, OBESIDAD y posible existencia de ENFERMEDAD DE VON RECKLINHAUSEN asociada al carcinoma de mama.

Las enfermas eran sometidas a una exploración clínica general y por aparatos y sistemática de ambas mamas con inspección, palpación minuciosa, expresión glandular y maniobras de comprobación de fijación a piel o fascia del pectoral.

Se exploraban todas las áreas ganglionares: CERVICALES, SUPRA E INFRACLAVICULARES Y AXILARES y se procedía a la medición del PERIMETRO MEDIO de ambos brazos por descartar edema no detectable por la inspección, especialmente en los casos de adenopatías axilares que pudieran en alguna forma comprometer el drenaje vascular.

La piel del tórax también era objeto de una cuidadosa exploración para descartar posibles linfangitis cutáneas.

### ESTUDIOS RADIOLOGICOS OBLIGADOS.

En aquél momento consideramos como obligados la RADIOGRAFIA DE TORAX P-A y LATERAL, CRANEO y COLUMNA DORSO-LUMBAR A-P y L; asimismo se practicaban Rx. de PELVIS Y

## AMBOS FEMURES.

La exploración radiológica fundamental era la MAMOGRAFIA de mamas comparadas en doble incidencia (cráneo-caudal y lateral).

## DATOS ANALITICOS OBLIGATORIOS.

A todas las pacientes se les practicó un HEMOGRAMA COMPLETO incluyendo la Velocidad de Sedimentación, análisis standard de ORINA y estudios bioquímicos: GLUCEMIA, UREMIA, CALCIO, FOSFORO, BILIRRUBINA TOTAL, TRANSAMINASAS, GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASA, FOSFATASA ALCALINA, LACTICO-DESHIDROGENASA, SODIO, POTASIO, ACIDO URICO Y CREATININA.

## ESTUDIOS ISOTOPICOS OBLIGADOS.

Unicamente se consideró obligatoria la gamma-grafía ósea con Tecnecio con el fin de establecer un estudio comparativo con los hallazgos radiológicos y en el caso de comprobación de depósitos patológicos con radiología negativa, comprobar el tiempo de aparición de lesiones óseas en los estudios radiológicos.

## ESTUDIOS HISTOPATOLOGICOS.

Para que una enferma pudiera entrar en este protocolo era indispensable la confirmación histológica de su carcinoma de mama. Esta confirmación podía hacerse tanto de forma preoperatoria como intraoperatoria, pero era imprescindible el informe anatomo-patológico final con la anotación del número de ganglios aislados en la intervención tras vaciamiento axilar y el número de ellos que presenta-



ban infiltración tumoral con objeto de proceder a su agrupación para los estudios estadísticos.

#### ESTUDIOS FACULTATIVOS.

Se consideraron como opcionales todos aquellos estudios que se precisaran para llegar a un correcto estadiaje tumoral o para el estudio de otros procesos patológicos que se sospecharan o se quisieran analizar de forma individualizada. Este tipo de estudios comprendía la CITOLOGIA por expresión mamaria o punción con aguja fina, GALACTOGRAFIA, TERMOGRAFIA, ESTUDIOS DE RECEPTORES HORMONALES que como ya dijimos se hicieron en nuestro Hospital de forma sistemática (Cátedra de Endocrinología. Prof. S. Durán) si las pacientes eran intervenidas en nuestra propia institución, TASAS DE HORMONAS O SUS METABOLITOS, COLPOCITOGRAMA HORMONAL, VALORACION INMUNOLOGICA, MARCADORES BIOLOGICOS, y cualquier otro estudio radiológico o isotópico que pudiera determinar la presencia de metástasis a otros niveles, siempre que hubiera una clínica que los justificara.

### ESTRATEGIA TERAPEUTICA.

Por tratarse de un protocolo diagnóstico y terapéutico del cáncer de mama en cualquiera de sus estadios es lógico pensar que las formas de tratamiento fueron sustancialmente distintas y de acuerdo con la situación de cada neoplasia en el momento del diagnóstico. Por ello, cada estadio clínico fue tratado de la forma que se consideró más adecuada y por no alargar excesivamente este trabajo, excluyo las estrategias que se diseñaron para los estadios que no se contemplan en el presente estudio.

En la tabla XIV quedó expuesto el protocolo para las pacientes en estadio I y II tanto con ganglios invadidos como libres de neoplasia.

La forma de QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE elegida fue la de tipo CAF (incluyendo Adriamicina) y para ello nos basamos en que esta misma quimioterapia nos había sido la que mayores índices de respuesta había conseguido en enfermedad avanzada; pensábamos que era presumible que a nivel de enfermedad micrometastásica, con escaso volumen tumoral residual, el comportamiento de este protocolo fuera tan eficaz como lo había sido en estadios III y IV. Únicamente establecimos algunas modificaciones en cuanto a dosis de cada fármaco, días de aplicación y tiempo de mantenimiento. Este protocolo figura en la TABLA XV. El número total de ciclos, que se repitieron con una periodicidad mensual, estuvo en función de la dosis total de Adriamicina. En ningún caso se llegó a dosis limitantes (dosis máxima de  $350 \text{ mg/m}^2$ ) y todas las enfermas totalizaron al menos 8 ciclos de quimioterapia.

T A B L A X VGRUPO ONCOLOGICO DE SEVILLA (1.978-80)PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTEEN CANCER DE MAMA

<u>Fármacos</u>	<u>Dosis</u> *	<u>Vía</u>	<u>Días</u>
Adriamicina	40 mg	i.v.	1º
Fluoro-Uracilo	750 mg	i.v.	1º
Ciclofosfamida	200 mg	p.o.	1º al 7º

\* Dosis totales para pacientes con superficie corporal comprendida entre 1,50 - 1,75 m<sup>2</sup>. Si la superficie corporal es menor, disminuir la dosis de Adriamicina en 10 mg. Si es superior a 1,75 m<sup>2</sup>, aumentar la dosis en 10 mg.

### ESTRATEGIA DE IRRADIACION.

Las pacientes que tras randomización previa fueron sometidas a Telecobaltoterapia postoperatoria, lo hicieron en la forma que se menciona a continuación y que fue la acordada por los radioterapeutas que participaron en la elaboración de este trabajo:

Irradiación de LECHO MAMARIO con campos tangenciales y opuestos con una dosis total de 5.000 cGy, con un 50% de la dosis por cada campo.

Irradiación de región axilar con un campo directo en línea media y a una dosis de 5.000 cGy.

Sobreimpresión de la cadena de la mamaria interna con 1.000 cGy a 3 centímetros.

Irradiación del área supraclavicular mediante un campo directo y con una dosis de 5.000 cGy.

En el resto de los estadios en los que se llevó a cabo una irradiación con carácter paliativo, las dosis fueron reducidas en relación a lo que se consideró como tratamiento standard, incluyendo también campos especiales en el caso de metástasis.

La castración cobaltoterápica para los estadios IIIIB y IV en mujeres premenopáusicas se hizo en cinco sesiones con 1.250 cGy en dos campos AP y PA.

### DEFINICION DE LOS PARAMETROS DE RESPUESTA.

El trabajo objeto de esta Tesis no tiene como finalidad el hacer una valoración de respuesta ya que se trata de comprobar o no la eficacia de la quimioterapia adyuvante en relación con la radioterapia. La valoración de respuesta es exclusiva de los estadios avanzados, pero no queremos dejar de exponer estos criterios.

1-1 LESIONES MEDIBLES. Lo ideal es que todas las lesiones sean medidas en cada caso. Cuando sean múltiples, y por lo tanto la medición no sea posible, deben seleccionarse un número representativo de las mismas, al menos ocho o más.

1-1-1. En el caso de lesiones bidimensionales, la regresión debe ser definida así:

(I) Todas las lesiones desaparecen.

(II) La suma de los productos de los diámetros de todas las lesiones individualmente medibles disminuye en un 50% o más sin que haya ninguna que aumente de tamaño. En todo caso, no deben aparecer lesiones nuevas.

La progresión será definida:

(I) Aparecen nuevas lesiones.

(II) Hay un 25% ó más de incremento en la suma de los productos de los diámetros de todas las lesiones individuales.

1-1-2 PARA LAS LESIONES UNIDIMENSIONALES: En el caso de regresión, igual que en 1-1-1 excepto que se toma como remisión la disminución de un 50% ó más en una medida. En situaciones tales como la infiltración mamaria, afectación hepática y ensanchamiento mediastínico, la regresión objetiva es una disminución igual o superior al 50%

sobre el tamaño inicial.

En el caso de progresión, los criterios son los mismos que se han aplicado en el apartado 1-1-1, excepto que si un incremento por debajo del 25% hace necesario un tratamiento adicional, también se considera el caso como progresión.

### 1-1-3 LESIONES EVALUABLES PERO NO MEDIBLES.

1-2.- De estas lesiones pueden ser una típica representación las metástasis óseas que por sus características no son medibles, la linfangitis carcinomatosa pulmonar, el derrame pleural y la infiltración de la piel.

Se valorarán de acuerdo con cambios apreciables bien documentados, radiografía o fotografía y serán avalados por una subsecuente revisión externa. El dato debe ser siempre objetivo. La fractura patológica o el aplastamiento óseo no son evidencia de progresión de la enfermedad; tampoco la presentación o curación de úlceras cutáneas deben ser tomados como única evidencia de cambios en la situación del proceso.

### CATEGORIAS DE LAS RESPUESTAS.

#### 2-1. REGRESION OBJETIVA:

2-1-1. Regresión completa: Desaparición de todos los signos de enfermedad conocidos con recalcificación radiológica de las lesiones óseas siempre que éstas tuvieran carácter lítico y vuelta al patrón radiológico normal en el caso de lesiones de tipo blástico.

2-1-2. Regresión parcial: Disminución de al

menos un 50% en las lesiones medibles definidas en los apartados 1-1-1 y 1-1-2 y mejoría objetiva de las lesiones no medibles pero evaluables. No deben aparecer nuevas lesiones.

2-2. No cambios: Las lesiones no presentan modificación o disminución inferior al 50% o bien incremento no superior al 25% de las lesiones medibles.

### 2-3. PROGRESION.

2-3-1. Progresión mixta: Unas lesiones regresan mientras otras progresan o aparecen nuevas lesiones.

2-3-2. Fallo de la respuesta: Progresión de unas lesiones y/o aparición de otras nuevas. No existe regresión de ninguna lesión.

NOTA: Si las lesiones no medibles pero evaluables, representan el volumen total de la enfermedad y no hay una clara respuesta, aunque las lesiones medibles hayan mejorado, la enfermedad debe ser considerada como "sin cambios" y no como "regresión objetiva".

VALORACION DE LOS RESULTADOS.

El tratamiento estadístico de los casos que constituyen la base de este trabajo, especialmente los que hacen referencia a la supervivencia y al intervalo libre de enfermedad, ha sido realizado utilizando el método de KAPLAN y MEIER<sup>48</sup> y el cálculo de la significación estadística mediante el método de PETO y PIKE<sup>49</sup> (p-log-rank-test).



R E S U L T A D O S

Hemos preferido reflejar los resultados obtenidos después de más de cinco años de seguimiento para poder hacer una valoración que se aproxime a la realidad y que las representaciones gráficas de los resultados sean lo suficientemente demostrativas o al menos orientadoras de la situación real de nuestro estudio, especialmente a la hora de compararlos con otros que tengan el mismo tiempo de seguimiento, aún cuando somos conscientes de que las curvas actuariales, tanto para supervivencia como para intervalo libre de enfermedad, no son totalmente superponibles a las curvas reales.

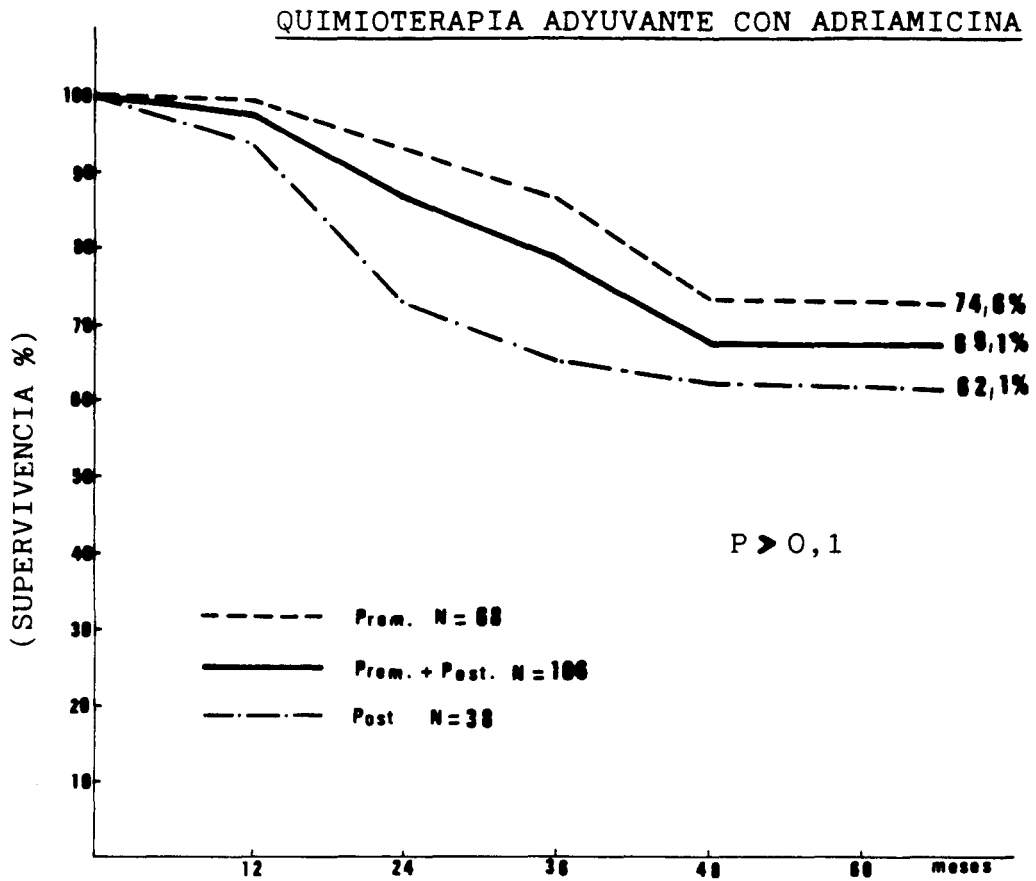
Tal como quedó descrito en la TABLA XIII, se valoraron un total de 106 pacientes, de las cuales, 68 eran premenopáusicas y 38 postmenopáusicas.

Del total de pacientes, después de la randomización, 50 fueron tratadas con quimioterapia adyuvante y el resto, 56 enfermas, fueron sometidas a Telecobaltoterapia postoperatoria.

La edad media de las primeras fue de 47,06 años, con límites comprendidos entre los 28 y los 68 años.

Las pacientes irradiadas tenían una edad media de 50,1 años y sus extremos oscilaban entre los 28 y los setenta años.

En la gráfica número 4 se recogen los resultados de la supervivencia actuarial de todas las pacientes con independencia de su tratamiento y teniendo sólo en cuenta su situación hormonal. La curva de trazo continuo refleja la supervivencia del total de las 106 pacientes que más



CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+). SUPERVIVENCIA AC-  
TUARIAL DE LAS PACIENTES SEGUN SU STATUS HORMONAL  
CON INDEPENDENCIA DEL TRATAMIENTO RECIBIDO.

G R A F I C A N° 4

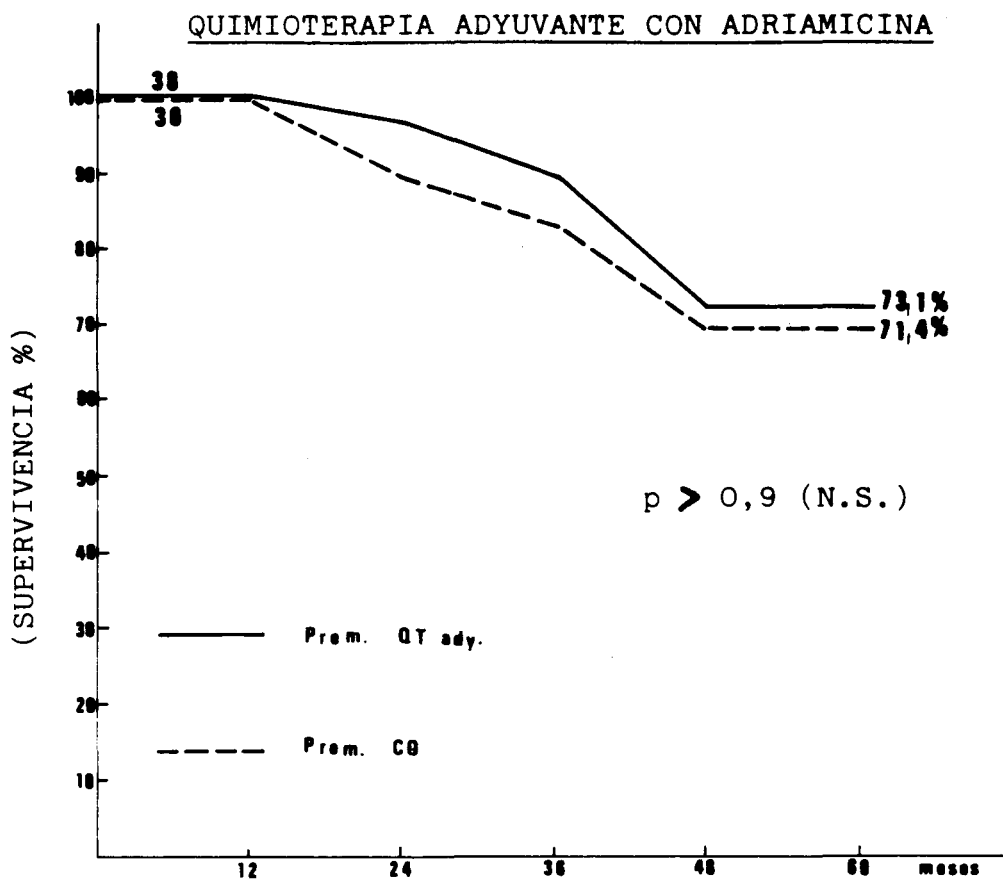
allá de los 60 meses nos arroja una cifra del 69,1%. La supervivencia de las enfermas premenopáusicas, independientemente del tratamiento recibido es del 74,6% mientras que la de las postmenopáusicas es del 62,1%. Hay que recordar que todas las mujeres incluidas en este estudio eran estadio II con afectación ganglionar y que en ningún momento se incluyeron pacientes de estadios I ó IIIA con objeto de hacer el grupo lo más homogéneo posible.

Si nos atenemos desde este momento al status hormonal de las pacientes como punto para reflejar los resultados de la terapia, en la GRAFICA nº 5 podemos apreciar la supervivencia actuarial de las enfermas premenopáusicas según las formas de tratamiento recibidas. De las 38 pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante, el 73,1% sobrevivía a los 60 meses; las 30 restantes mujeres sometidas a Telecobaltoterapia presentaban una supervivencia del 71,4%.

En la GRAFICA nº 6 volvemos a la consideración de las enfermas premenopáusicas, individualizando la forma de tratamiento utilizada y dividiéndolas de acuerdo con la forma clásica de afectación ganglionar (menos de 3 ganglios invadidos).

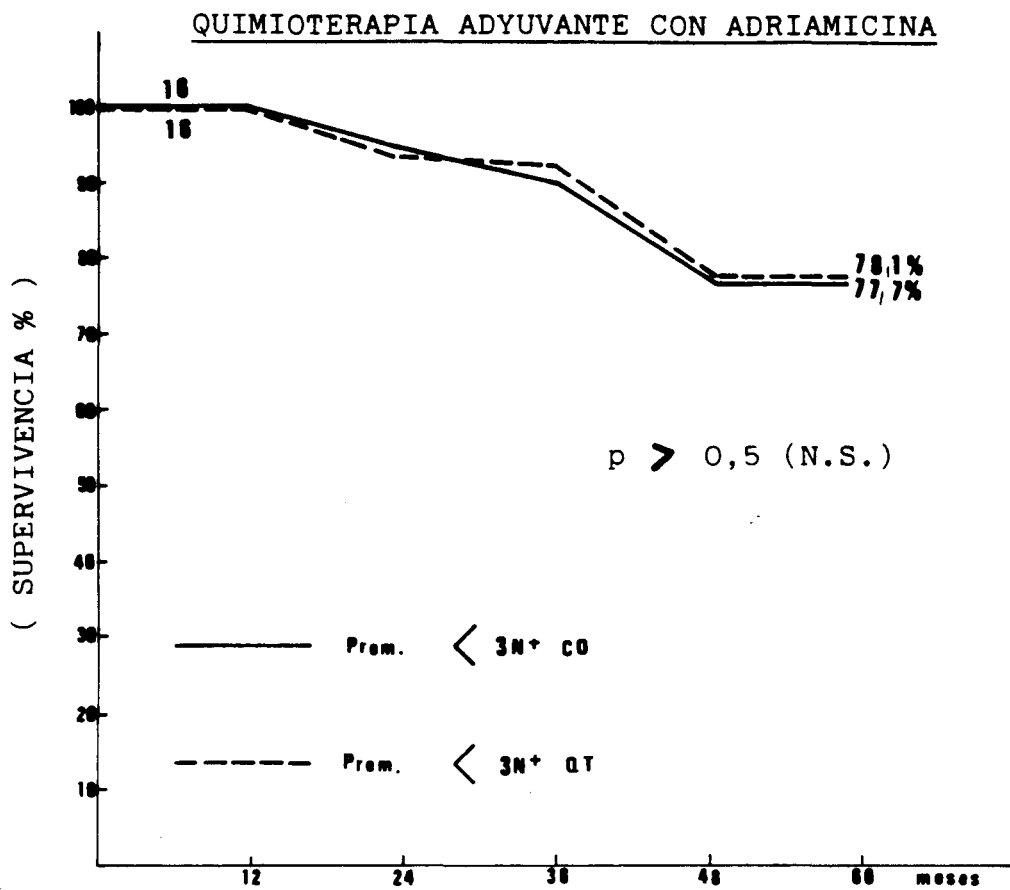
El total de pacientes premenopáusicas en tratamiento adyuvante con citostáticos, presenta una supervivencia del 78,1% a los 60 meses. Las pacientes premenopáusicas con afectación ganglionar inferior a tres ganglios y tratadas inicialmente mediante irradiación, tienen una supervivencia actuarial del 77,7%.

Si siguiendo los mismos criterios anteriores, analizamos las enfermas premenopausicas con una afectación



SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LAS PACIENTES PREMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+), TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.

G R A F I C A N° 5



SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LAS PACIENTES PREMENO-  
 PAUSICAS CON CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+) CON  
 MENOS DE TRES GANGLIOS AFECTADOS. (RT Y QT).

G R A F I C A N° 6

superior a tres ganglios.

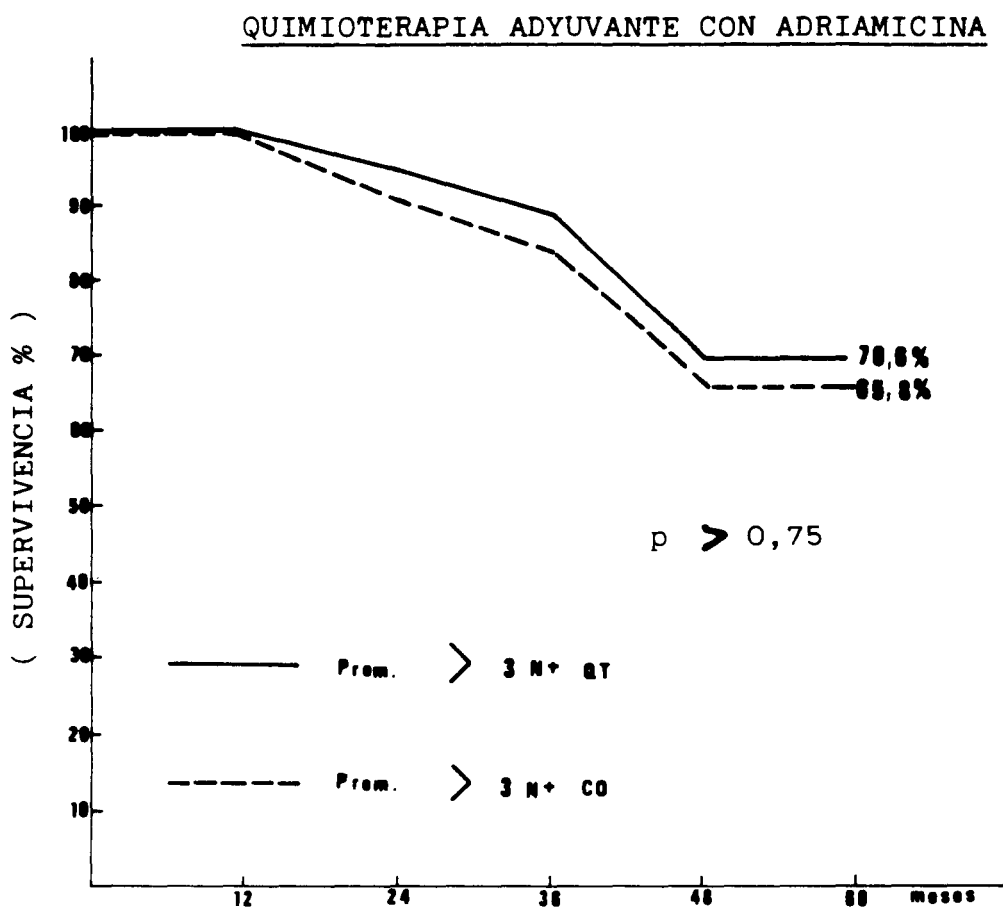
En las pacientes premenopáusicas tratadas mediante quimioterapia adyuvante con adriamicina, la supervivencia por el método actuarial fue del 70,6%. Para las pacientes en la misma situación hormonal con más de tres ganglios invadidos, las cifras fueron del 65,8%. No existen diferencias significativas entre ambas ( $p$  inf. 0,75). GRAFICA nº 7.

En la GRAFICA nº 8 entramos en la consideración de las enfermas postmenopáusicas. En esta figura contemplamos la supervivencia de las enfermas de acuerdo con el tratamiento recibido, independientemente del grado de afectación ganglionar.

La supervivencia de las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante fue del 79,1% mientras que en el grupo de las sometidas a telecobaltoterapia las cifras descendieron hasta un 57,4%. A pesar de que estas cifras puedan ser llamativas, no existe significación estadística en las curvas aunque existe una cierta tendencia a ello ( $p$  inferior a 0,25).

Si la supervivencia la referimos al grupo de mujeres postmenopáusicas con menos de tres ganglios infiltrados por la neoplasia, en el grupo tratado con quimioterapia adyuvante con adriamicina, fue del 75% y muy similar para las enfermas tratadas con radioterapia (72,2%). GRAFICA nº 9.

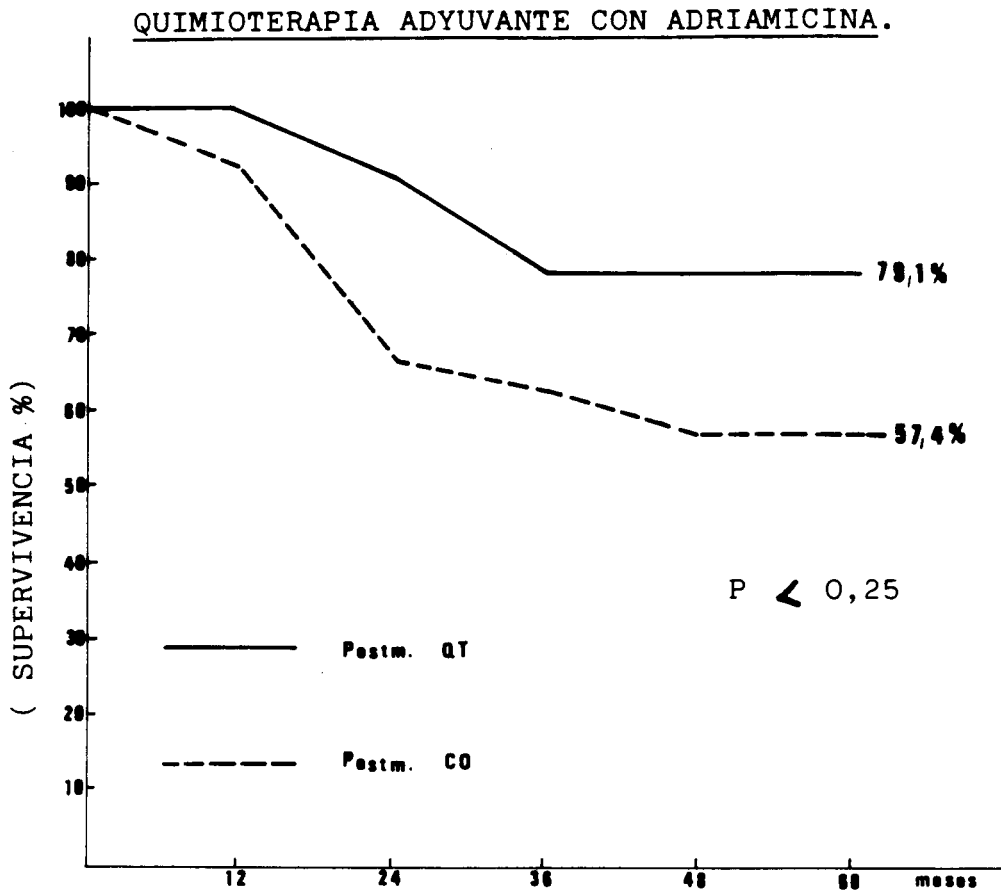
Los resultados de supervivencia actuarial de las enfermas en estadio II, postmenopáusicas, con más de tres ganglios invadidos, arroja una cifra del 80%, muy pró-



CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+). SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LAS PACIENTES PREMENOPAUSICAS CON MAS DE TRES GANGLIOS AFECTADOS (QT Y RT).

G R A F I C A N° 7

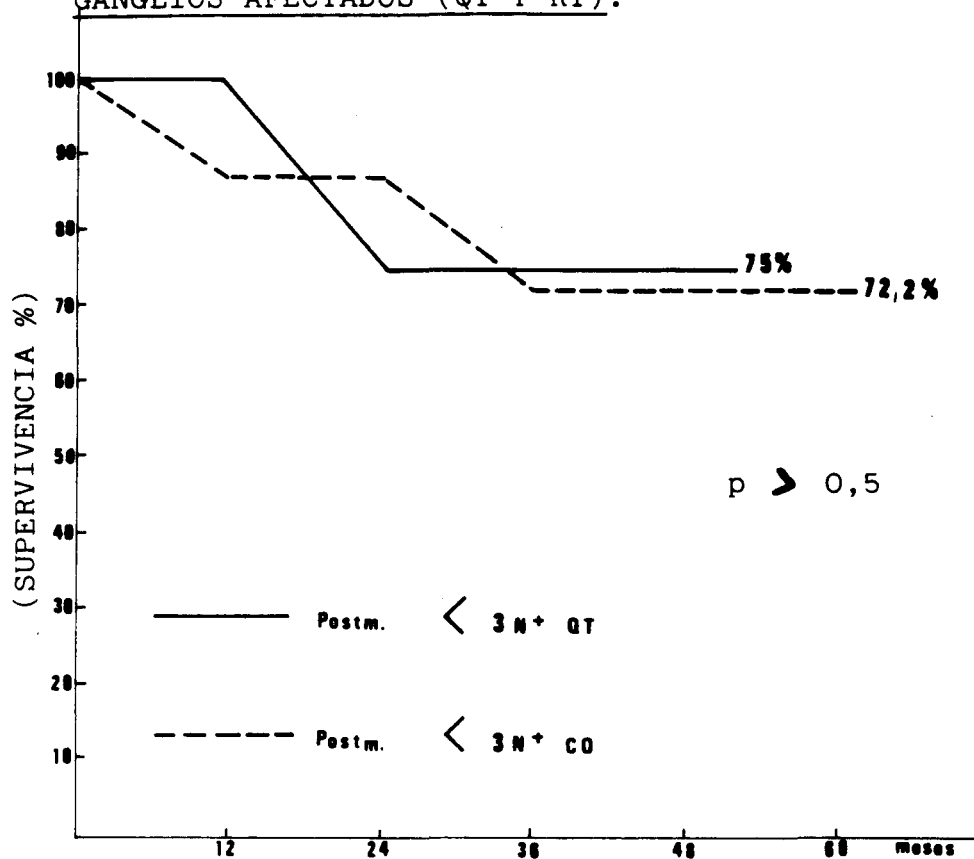




CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+). SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LAS PACIENTES POSTMENOPAUSICAS TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE Y RADIOTERAPIA.

G R A F I C A N º 8

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA. CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+). SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LAS PACIENTES POSTMENOPAUSICAS CON MENOS DE 3 GANGLIOS AFECTADOS (QT Y RT).



G R A F I C A N° 9

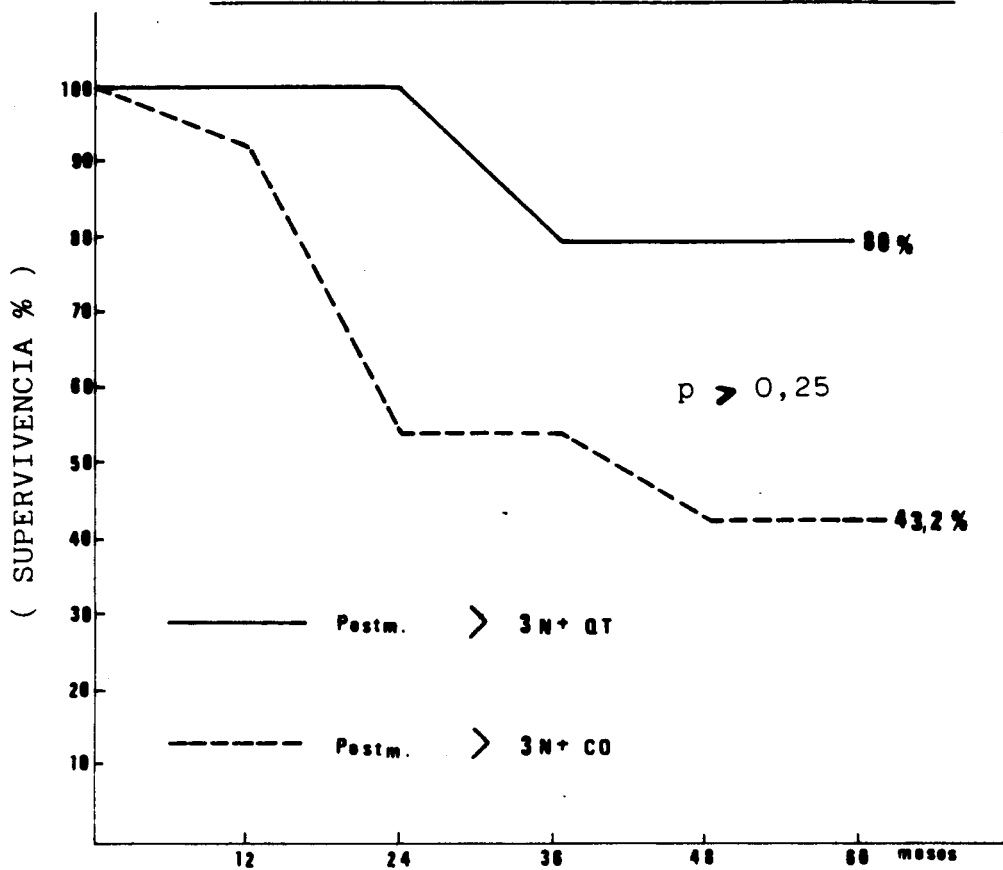
ximos y aún superiores a los alcanzados por las enfermas en la misma situación hormonal pero con menor afectación ganglionar. Por el contrario, la supervivencia actuarial de las enfermas sometidas a cobaltoterapia postoperatoria solo alcanzó el 43,2%. El corto número de pacientes que figuran en esta serie hace que las curvas no presenten significación estadística (p sup. a 0,25). GRAFICA 10.

Mucho más interés para nosotros tiene la consideración del intervalo libre de enfermedad porque la supervivencia está lógicamente modificada por otras líneas terapéuticas aplicadas tras la presentación de la recidiva y/o metástasis. El intervalo libre nos habla realmente del tiempo que las pacientes están libres de enfermedad desde el momento en que se aplica la primera opción terapéutica que nosotros consideramos útil. Además, es la forma de establecer comparaciones con la supervivencia y comprobar si en realidad estamos aumentando ésta o solamente el periodo de tiempo que va desde la intervención hasta la recaída.

En la GRAFICA N<sup>o</sup> 11 se refleja el intervalo libre de enfermedad de las pacientes tratadas con quimioterapia y las tratadas con irradiación. Hay un 50% de enfermas del primer grupo que permanecen libres de enfermedad después de los 60 meses de seguimiento. En el grupo de enfermas irradiadas, sólo el 35,8% no habían presentado recidiva al cabo del mismo tiempo. Es decir, hay prácticamente un 15% de enfermas que se benefician de esta forma de tratamiento comparando con lo que siempre ha sido tratamiento standard. P no significativo, sup. a 0,5.

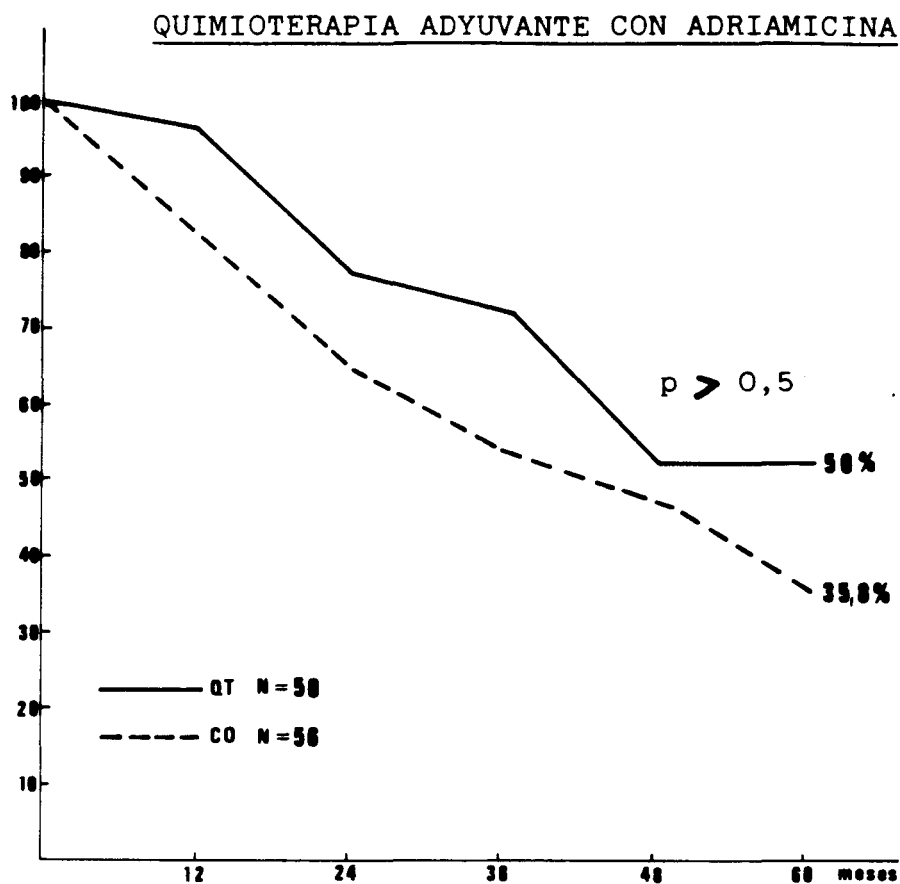
Si analizamos el intervalo libre en las enfermas premenopásicas con menos de tres ganglios invadidos,

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA.



CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+). SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LAS PACIENTES POSTMENOPAUSICAS CON MAS DE TRES GANGLIOS INVADIDOS (RT Y QT).

G R A F I C A N° 10



INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD DE LAS PACIENTES CON  
CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+) TRATADAS CON QUIMIO-  
TERAPIA ADYUVANTE Y RADIOTERAPIA.

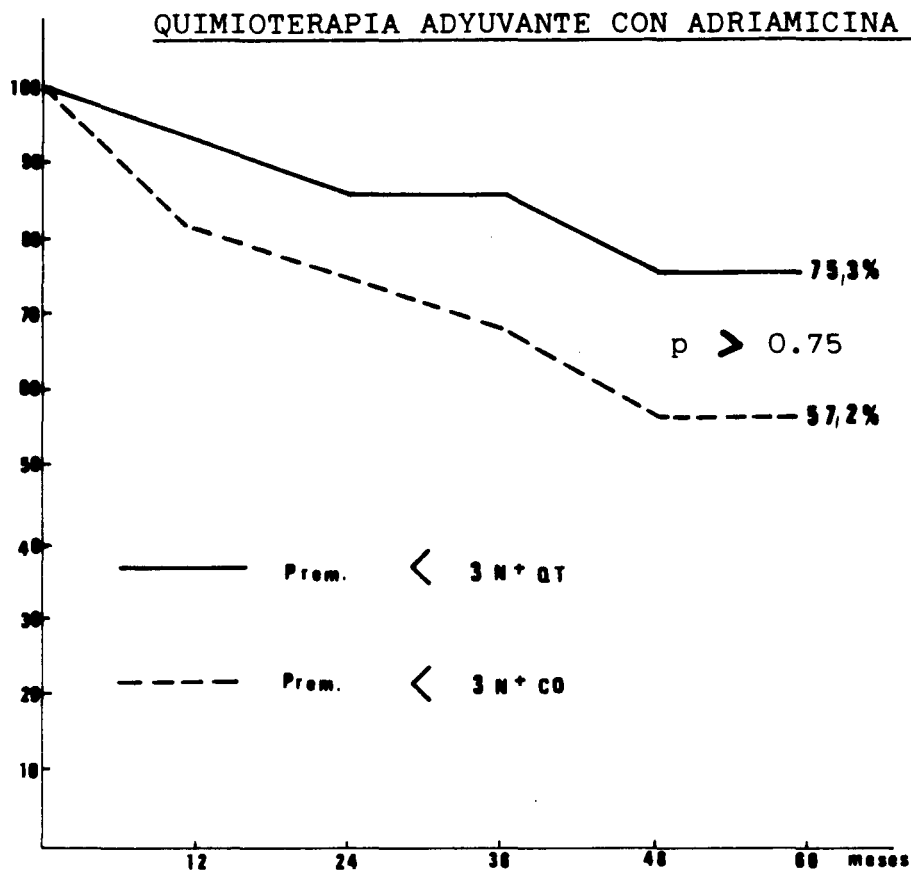
G R A F I C A N° 11

vemos que el intervalo libre de enfermedad es del 75,3% para las pacientes sometidas a terapia adyuvante y de un 57,2% para las enfermas irradiadas. Quiere ésto decir, que las tres cuartas partes de las mujeres en estadio II con escasa invasión ganglionar permanecen libres de enfermedad al cabo de los cinco años ( $p$  mayor de 0.75). GRAFICA N° 12.

En la GRAFICA N° 13 se analizan también las enfermas premenopáusicas pero cuando la afectación de las adenopatías axilares es superior a tres ganglios. En este caso, desciende evidentemente el porcentaje de mujeres que se encuentra libre de enfermedad, siendo del 43,2% para las pacientes tratadas con el protocolo de quimioterapia postoperatoria, frente a un 33,2% que corresponde a las enfermas sometidas a tratamiento con cobaltoterapia. Tampoco en el presente caso existe significación estadística pues el valor de  $p$  es superior a 0.75.

En cuanto a las pacientes con más de cinco años de menopausica, la consideración del intervalo libre hay que tomarla con ciertas prevenciones dado que su escaso número y más aún cuando se subdividen con arreglo al grado de invasión ganglionar hace que la representación gráfica sea a costa de grupos muy reducidos, motivo por el que no hemos más que la consideración de que este grupo de enfermas, con menos de tres ganglios invadidos, presentan un intervalo libre de enfermedad del 75% para las tratadas con quimioterapia y de un 43,3% para las que fueron irradiadas ( $p$  mayor de 0.5).

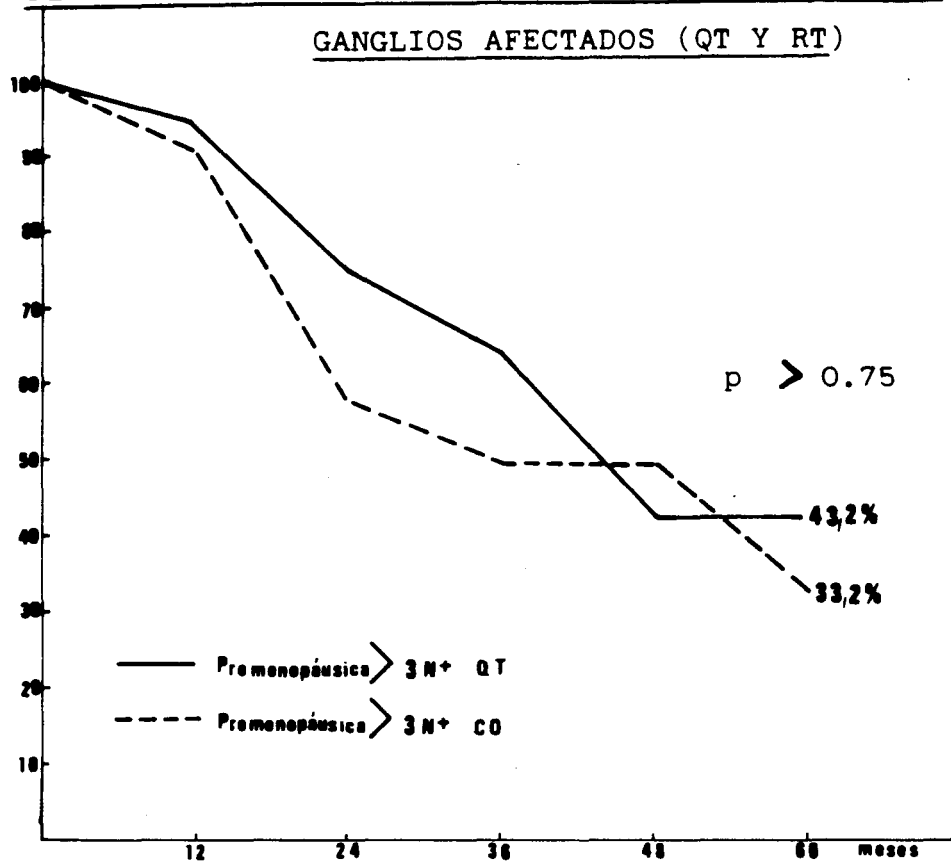
Finalmente, y para poder establecer con posterioridad comparaciones con otros estudios, en la GRAFICA



CANCER DE MAMA ESTADIO II (N+). INTERVALO LIBRE DE LAS PACIENTES PREMENOPAUSICAS CON MENOS DE 3 GANGLIOS INVADIDOS (QT Y RT).

G R A F I C A N° 12

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA. CANCER  
DE MAMA ESTADIO II (N+). INTERVALO LIBRE ENFERM.  
DE LAS PACIENTES PREMENOPAUSICAS CON MAS DE 3  
GANGLIOS AFECTADOS (QT Y RT)



G R A F I C A N° 13



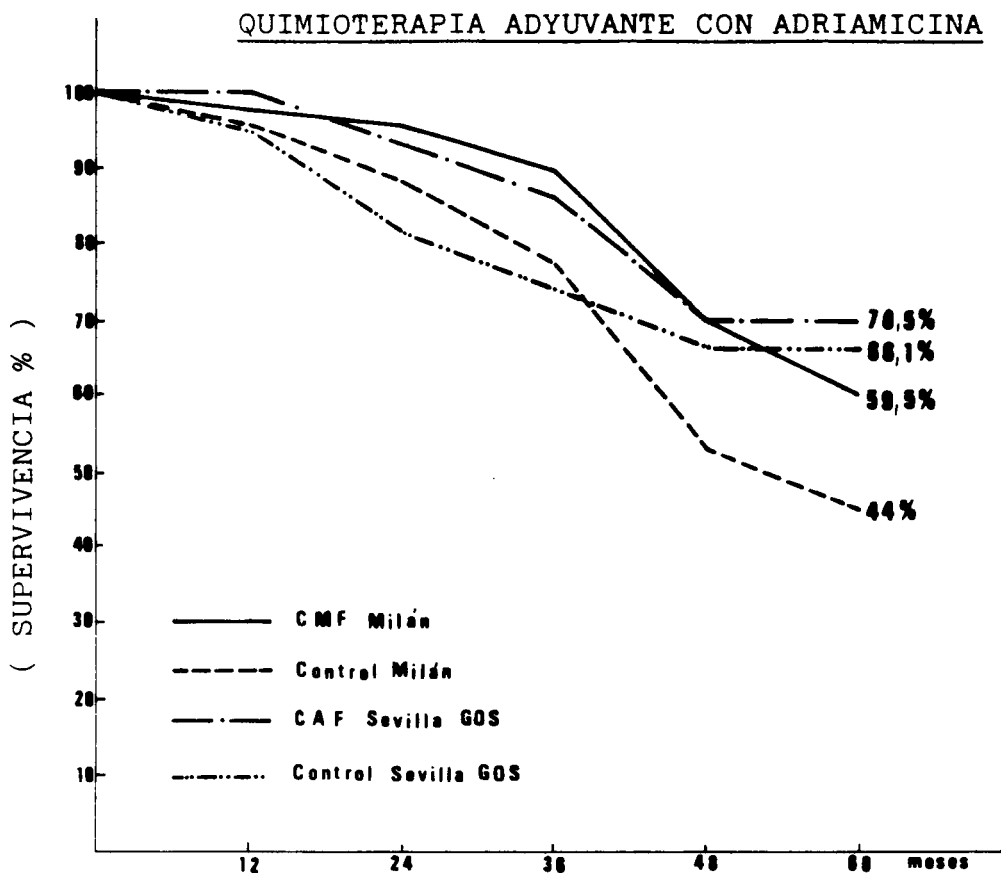
Nº 14 establecemos nuestra supervivencia actuarial en el momento de la valoración del estudio enfrentándola al CMF de BONADONNA<sup>50</sup> cuando llevaba el mismo tiempo de seguimiento.

Analizaremos estos resultados cuando entremos en el capítulo de la discusión.

Como ya expusimos en el capítulo dedicado a la justificación de este estudio, uno de los motivos de nuestra tesis fue considerar la afectación ganglionar no de la forma en que clásicamente se viene haciendo (afectación superior o inferior a tres ganglios) sino estableciendo una proporción entre los ganglios aislados por el patólogo en la pieza del vaciamiento axilar y los que se encontraban infiltrados por el tumor. En muchas ocasiones las adenopatías extirpadas son tan escasas como para que dudemos de si realmente los vaciamentos han sido correctos y por otra parte, no sabemos si los patólogos analizan todos los ganglios o una muestra representativa de los mismos. Los tres Hospitales que participaron del presente estudio presentaban una media de 8 ganglios aislados sobre el total de vaciamentos axilares practicados.

De forma totalmente aleatoria, dividimos estos porcentajes en cuatro apartados (menos del 25% de afectación, invasión comprendida entre el 25% y el 50%, entre el 50% y el 75% y afectación superior al 75%) con el objeto de determinar si esta forma de consideración de la invasión ganglionar podía sernos útil a la hora de establecer un pronóstico de la enfermedad.

En lo referente a la supervivencia actuarial y considerando ésta de forma global, en la GRAFICA Nº 15 es-



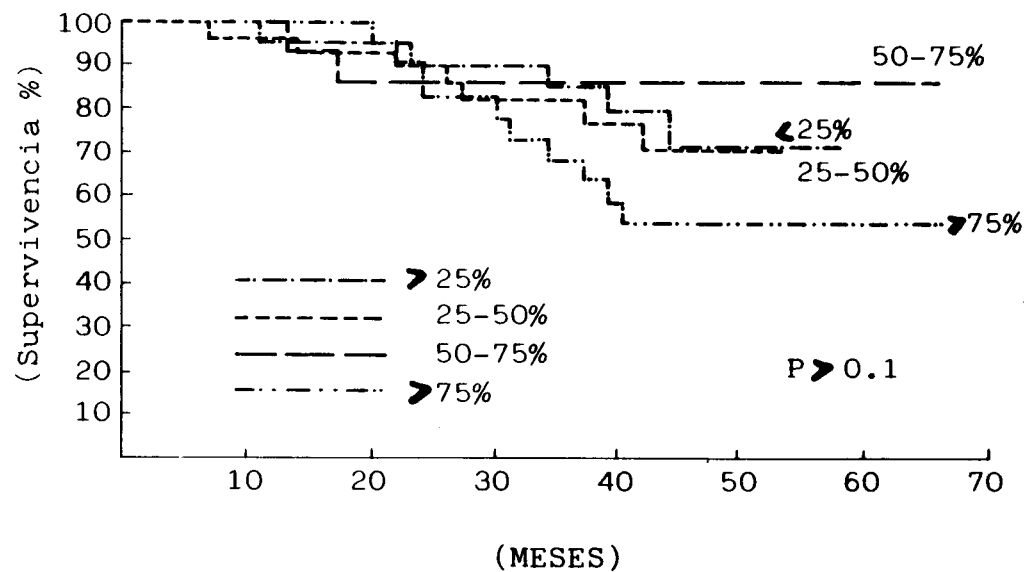
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL COMPARATIVA DE LAS PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRATADAS CON CMF Y CAF A LOS CINCO AÑOS DE SEGUIMIENTO.

G R A F I C A N° 14

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA.

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LAS PACIENTES SEGUN EL GRADO

DE AFECTACION GANGLIONAR.



G R A F I C A N° 15

tablecemos las curvas comparativas entre estos cuatro grupos. Vemos que la supervivencia es muy similar para los de menor porcentaje de afectación y peor para los casos más avanzados pero sin llegar a tener significación (p mayor 0.1).

La supervivencia actuarial comparada entre los casos con afectación axilar inferior al 25% y superior al 75% no establece tampoco diferencias que puedan ser consideradas desde el punto de vista estadístico (p mayor 0.1) pero sí es mejor para el grupo de enfermas con escasas metástasis ganglionares. GRAFICA N° 16.

Sí resulta significativa la consideración de la supervivencia cuando se compara el grupo de pacientes con infiltración ganglionar comprendida entre el 51 y el 75% con la afectación superior al 75%. En la GRAFICA N° 17 se contemplan ambas curvas que arrojan más de un 80% de supervivencia para las pacientes del primer grupo y ligeramente superior al 50% para las del segundo (p inf. 0.1).

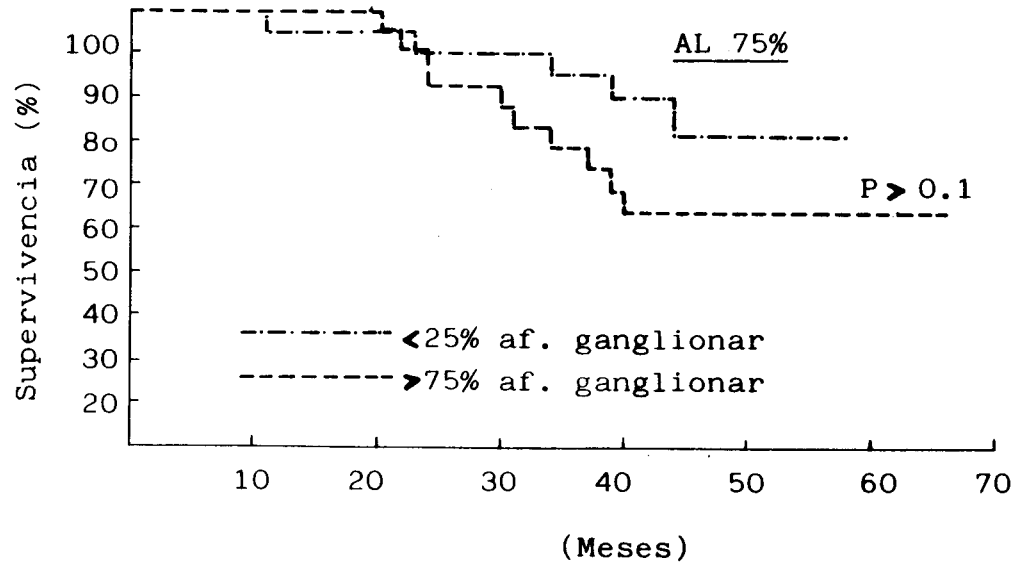
Tiene un gran interés trasladar estos resultados al intervalo libre de enfermedad por cuanto no tiene necesariamente que haber un paralelismo entre éste y la supervivencia.

Las pacientes que permanecen libres de enfermedad en nuestro estudio después de más de cinco años de seguimiento cuando se analizan según el porcentaje de afectación ganglionar, son más del 50% de las mismas cuando la invasión ganglionar es inferior al 75% para cualquiera de los tres niveles y significativamente mejor que para las pacientes con invasión de más del 75% de los ganglios (p inf.0.1). GRAFICA N° 18.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA.

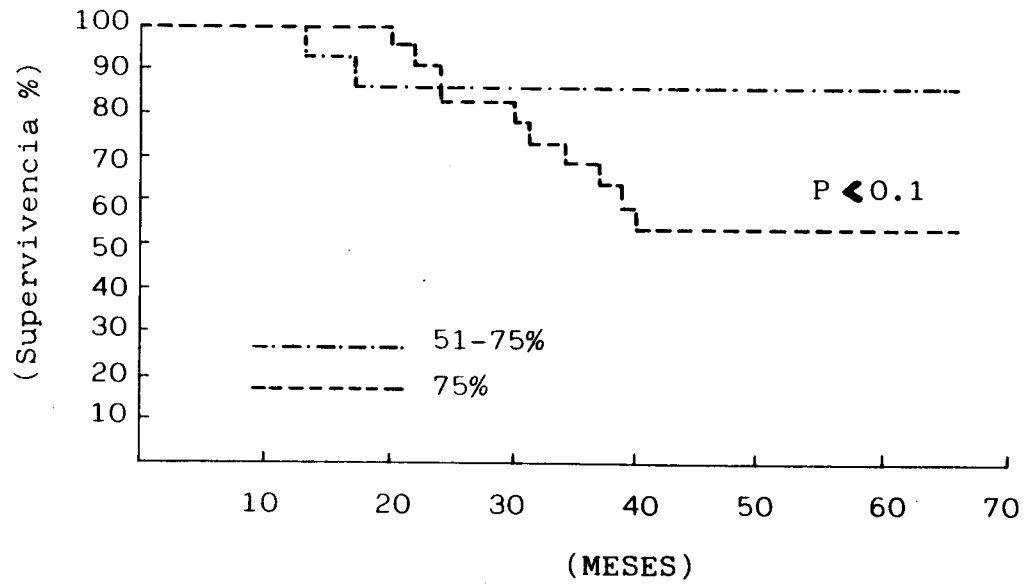
SUPERVIVENCIA COMPARADA ENTRE LOS GRUPOS CON

AFECTACION GANGLIONAR INFERIOR AL 25% Y SUPERIOR



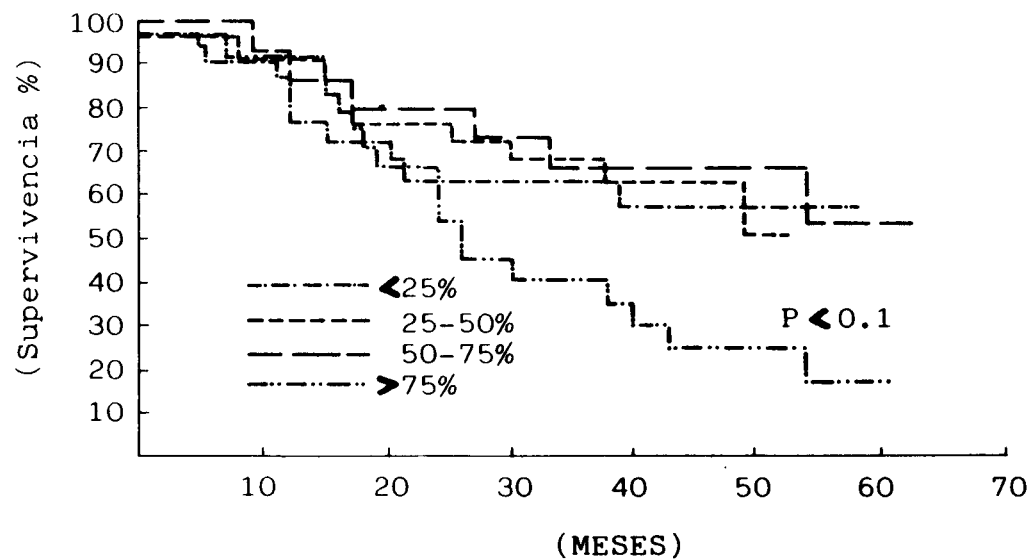
G R A F I C A N° 16

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA  
SUPERVIVENCIA COMPARADA DE LOS GRUPOS CON AFECTACION  
GANGLIONAR DEL 51-75% Y CON MAS DEL 75%.



G R A F I C A N° 17

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA.  
INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGUN EL PORCENTAJE  
DE AFECTACION GANGLIONAR.



G R A F I C A N° 18

Aunque no exista significación estadística para las pacientes con afectación inferior al 25%, comparándolas con las que presentan más del 75% de los ganglios invadidos en lo que hace referencia al intervalo libre de enfermedad ( $p$  mayor 0.1), hay que reseñar que el 55% permanecen libres de enfermedad en el primer grupo y sólo el 18% del segundo. GRAFICA N° 19.

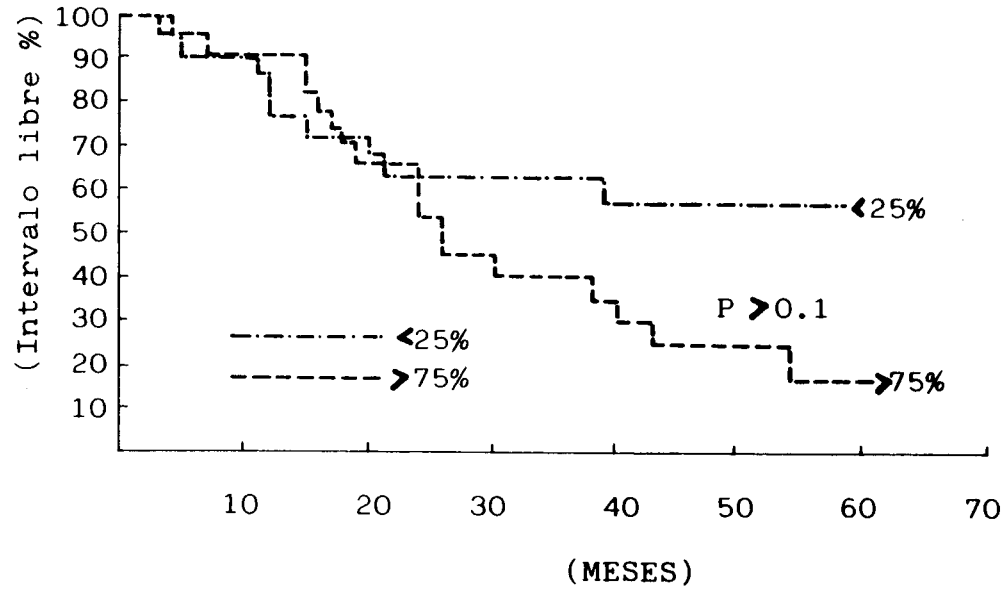
Llama la atención por su alta significación la diferencia entre las enfermas comprendidas en el grupo de invasión entre el 25-50% y las del 75%. Permanecen libres de enfermedad el 60% de las primeras y el 18% de las segundas. ( $p$ . inf. 0.05). La representación de ambas curvas puede verse en la GRAFICA N° 20.

Finalmente, esta misma significación elevada ( $p$ . inf. 0.05) se refleja en la representación de las enfermas con afectación ganglionar comprendida entre el 50 y el 75% y las que presentan más del 75% de sus adenopatías infiltradas por el tumor. GRAFICA N° 21.



QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA.

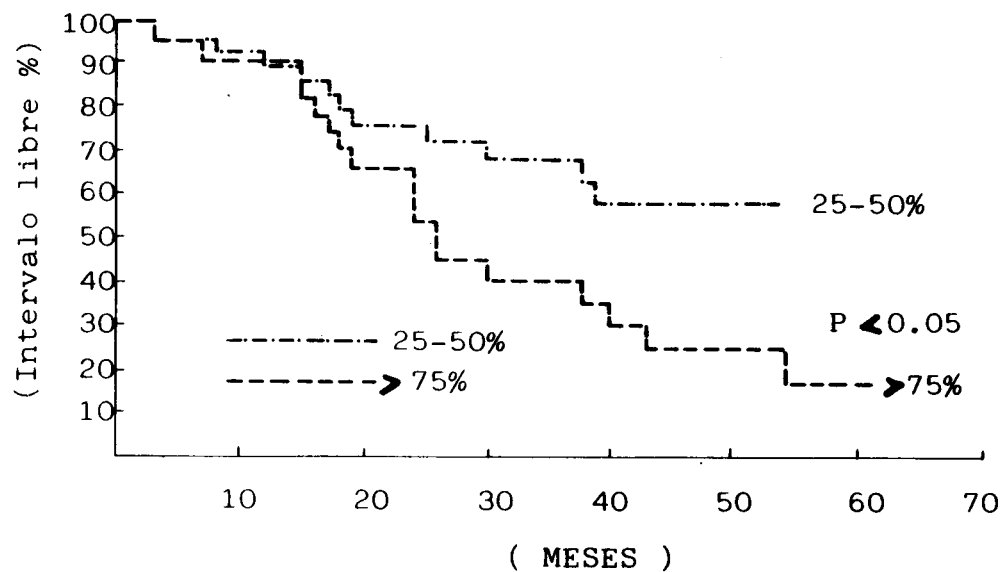
INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD COMPARATIVO ENTRE LAS  
PACIENTES CON AFECTACION GANGLIONAR INFERIOR AL 25%  
Y SUPERIOR AL 75%.



G R A F I C A N° 19

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA.

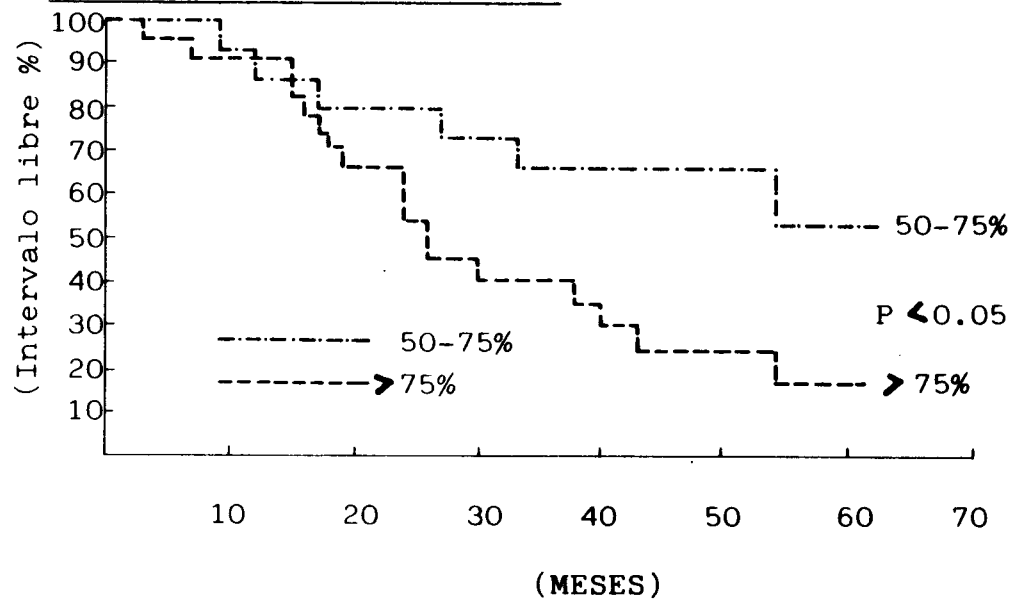
INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD COMPARATIVO ENTRE  
LAS PACIENTES CON AFECTACION GANGLIONAR COMPREN-  
DIDA ENTRE EL 25-50% Y SUPERIOR AL 75%.



G R A F I C A N º 20

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CON ADRIAMICINA.

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD COMPARATIVO ENTRE LAS  
PACIENTES CON AFECTACION GANGLIONAR COMPRENDIDA ENTRE  
EL 50-75% Y SUPERIOR AL 75%.



G R A F I C A N° 21

El tercer y último motivo de este trabajo era el referente a la localización de las posibles recidivas o metástasis en las enfermas objeto del estudio y en dependencia con el tratamiento aplicado.

Era presumible que el grupo de las pacientes sometidas a irradiación postoperatoria en el caso de aparición de segunda enfermedad, ésta se situara en las localizaciones más habituales y en la proporción correspondiente a su normal frecuencia. En las enfermas tratadas con quimioterapia adyuvante, cabía la posibilidad de que hubiéramos conseguido la erradicación de la enfermedad donde la terapia con citostáticos en fase avanzada es más útil y con ello hubiéramos alterado la historia natural de la neoplasia que es uno de los objetivos de cualquier tratamiento de las micrometástasis.

En la TABLA XVI se analizan por separado las localizaciones metastásicas por orden de frecuencia porcentual. Las metástasis óseas fueron las más frecuentes para las enfermas tratadas con quimioterapia (29,6%) y las pulmonares para las enfermas sometidas a irradiación (32,4%).

Tanto las cutáneas como las pulmonares fueron las que siguieron en orden de frecuencia en las pacientes con quimioterapia adyuvante y las óseas y hepáticas para las irradiadas. Lo más interesante de estas consideraciones es que como era esperable, la enfermedad local (recidiva cutánea) se controló mejor con la telecobaltoterapia (13,5% de recidivas) frente a un 22,2% de las mujeres en tratamiento con el protocolo motivo de este estudio.

Por el contrario, éstas enfermas solo presen-

GRUPO ONCOLOGICO DE SEVILLA G.O.S.)PROTOCOLO CANCER DE MAMA (1.978-80)PORCENTAJES DE APARICION DE RECIDIVALOCAL Y/O METASTASIS A DISTANCIA ENLAS ENFERMAS TRATADAS CON QUIMIOTERAPIAADYUVANTE Y COBALTOTERAPIA.

<u>Localizaciones</u>	<u>QT</u>	<u>CO</u>
Oseas.....	29,6%	21,6%
Pulmonares.....	22,2%	32,4%
Cutáneas.....	22,2%	13,5%
Ganglionares.....	14,8%	13,5%
Cerebrales.....	3,7%	2,7%
Hepáticas.....	3,7%	16,2%
Peritoneales.....	3,7%	2,7%

T A B L A N° XVI

ron un 3,7% de metástasis hepáticas frente al 16,2% de las enfermas irradiadas. Las posibles causas las analizaremos en el capítulo siguiente.

Para terminar, y como un simple comentario ya que no fueron objeto de estudio en esta Tesis, decir que los efectos secundarios de las pacientes sometidas a quimioterapia adyuvante con Adriamicina, fueron los habituales para este tipo de tratamiento: Alopecia grado 3 en todos los casos, toxicidad digestiva grados 2-3 en la totalidad de las enfermas y con menor frecuencia, toxicidades hematológica, cutánea, hepática etc. No se recogió ningún caso de insuficiencia cardíaca inmediata ni tardía achacable al tratamiento antraciclínico.

Tampoco hasta el momento de la valoración del presente estudio hemos visto ninguna segunda neoplasia presumiblemente inducida por la quimioterapia.

Finalmente, sólo en el grupo de las pacientes tratadas en nuestro Hospital, el Departamento de Psiquiatría del Prof. Giner (Dres. Fernández-Argüelles e Iglesias) hizo un seguimiento con el fin de investigar posible patología psíquica derivada del tratamiento citostático y especialmente de sus efectos secundarios. No se detectó ninguna anomalía que pudiera relacionarse con la medicación; la patología psiquiátrica de algunas pacientes era muy anterior a la presentación de la neoplasia, conocida por las enfermas y en tratamiento en la mayor parte de las mismas.

DISCUSSION

## DISCUSION.

La quimioterapia adyuvante, como todas las formas nuevas de tratamiento con base en la historia natural de las neoplasias, se puede prestar a discusión desde muchos puntos de vista, ya que no están establecidos por el momento los criterios a seguir en esta forma de tratamiento complementario de la cirugía, aún en fase experimental y que por tanto no podemos establecer como forma standard de terapéutica, así como tampoco estamos en disposición de poder asegurar qué forma es la más adecuada (NISSEN-MAYER)<sup>51</sup>, qué drogas deben utilizarse en el caso de que fuera precisa una poliquimioterapia en función del posible volumen tumoral residual, ni siquiera si habría un grupo de enfermas que podrían beneficiarse de otras formas de tratamiento en función de determinados factores pronósticos (CARPENTIER)<sup>52</sup> y (DULBROOK)<sup>53</sup>.

Además, y dado que la determinación de receptores hormonales en cáncer de mama debería convertirse en un hecho rutinario, ya que su importancia pronóstica y terapéutica así lo aconsejan y demuestran autores como HENSOW<sup>54</sup>, BONADONNA<sup>55</sup> y PARL<sup>56</sup> entre otros, debemos hacer de la quimioterapia adyuvante un arma sistémica ante cualquier carcinoma de mama por el simple hecho de que haya afectación ganglionar que haga presuponer un mal pronóstico en un futuro más o menos inmediato, ya que su valor, al menos como prolongador del intervalo libre de enfermedad, es casi constante en los trabajos que hemos analizado en el capítulo de Introducción.

De todas formas, en la discusión de nuestros resultados no queremos caer en afirmaciones rotundas que no puedan mantenerse el día de mañana ni ser excesivamente op-



timistas ni pesimistas en cuanto al futuro de esta forma de tratamiento. La diferenciación de las enfermas por el hecho de que su afectación ganglionar sea superior o inferior a tres ganglios, no debe ser la única forma de establecer criterios pronósticos; hemos de evitar todo lo que sea repetición rutinaria en su sentido peyorativo con el fin de identificar realmente el grupo de pacientes que puedan beneficiarse de esta forma de tratamiento.

Tras este breve preámbulo que consideramos necesario antes de entrar en la discusión de nuestros resultados, vamos ya directamente a su análisis para ver qué hemos conseguido y qué conclusiones pueden derivarse.

Como ya dejamos apuntado en la exposición de la supervivencia global de las enfermas, no hay diferencias entre las enfermas pre o postmenopáusicas. La cifra de 69,1% para el total de las pacientes es sensiblemente mejor que los que expusimos en la TABLA I (21% de supervivencia para las mujeres con afectación ganglionar en estadios I y II sometidas a mastectomía radical como primera arma terapéutica. El que no haya diferencias significativas entre pacientes con diferente status hormonal nos habla de que la quimioterapia adyuvante con Adriamicina puede ser efectiva en todas las mujeres, al contrario de lo que sucede con el protocolo CMF de BONADONNA<sup>50</sup> que solo beneficia a las pacientes premenopáusicas. Es importante resaltar que en general, y en cuanto se refiere a supervivencia actuarial, los resultados son muy similares, tanto para el grupo de quimioterapia como para el de radioterapia. El único estudio randomizado que se ha publicado hasta la actualidad enfrentando estas dos formas de tratamiento, concluye con esta misma igualdad (MOURIDSEN)<sup>57</sup> 1.983.

El hecho de que haya un elevado número de pacientes vivas tras más de cinco años de seguimiento, nos habla también de la eficacia de los tratamientos paliativos en las enfermas que han presentado recurrencia de la enfermedad. Para poder establecer la supervivencia real de las pacientes y comprobar si hay diferencias entre ellas, habría que evitar cualquier terapia paliativa que pudiera añadir tiempo de vida a las pacientes; ésto sería posible si el cáncer de mama fuera un tumor poco o nada sensible a la quimioterapia y/o hormonoterapia y no consiguiéramos dar calidad de vida a las enfermas. El caso es que esta neoplasia responde en un elevado porcentaje a la quimioterapia y por tanto no sería ético dejar de tratar a las pacientes.

Como hemos visto en la gráfica nº 5, no hay diferencias estadísticamente significativas entre las enfermas premenopáusicas cuando se analiza su supervivencia. La explicación puede estar en las mismas consideraciones que hemos expuesto para el conjunto de las pacientes y además, que las enfermas que fueron irradiadas se benefician, cuando aparecen recidivas o metástasis de una primera línea de tratamiento poliquimioterápico que contiene adriamicina, mientras que las enfermas que había recibido terapia adyuvante se benefician poco o nada de una segunda línea terapéutica cuando la enfermedad se disemina; la posible existencia de clones celulares resistentes o la selección que de los mismos hizo la quimioterapia adyuvante, explicaría la escasa eficacia de un nuevo tratamiento.

Como era esperable, las pacientes premenopáusicas con afectación ganglionar inferior a tres ganglios, se benefician más que las que tienen mayor invasión a efectos

de supervivencia actuarial. No existe ninguna significación entre las mujeres tratadas con quimio o radioterapia. Se trata por tanto de un grupo de mejor pronóstico que alcanza al 75% de estas enfermas. Otros trabajos aquí analizados también coinciden en señalar que la quimioterapia adyuvante beneficia fundamentalmente a las pacientes premenopáusicas con menos de tres ganglios invadidos (BONADONNA<sup>50</sup>, BUDZAR<sup>40</sup>, JONES<sup>38</sup>).

En la Gráfica nº 7 vimos la supervivencia de las enfermas premenopáusicas con afectación de más de tres ganglios. Aunque las cifras son discretamente más bajas que en la situación anterior, tanto la irradiación como la quimioterapia adyuvante consiguieron cifras muy por encima de las que se consiguen con cirugía sola (21% de supervivencia a los cinco años (FISHER<sup>4</sup>).

Al contrario de lo que ocurre con el trabajo ya comentado de BONADONNA<sup>50</sup> en el que aprecia beneficio significativo para las pacientes premenopáusicas pero no para las postmenopáusicas, éste grupo de mujeres en nuestro trabajo también se ve favorecido por la terapia adyuvante. De forma global, como puede observarse en la gráfica nº 8, la supervivencia al cabo de cinco años es del 79,1% para las tratadas con terapia adyuvante con citostáticos, frente a un 57,4% de las enfermas irradiadas. Aunque los valores de (p) no lleguen a ser significativos, empieza a haber una tendencia a serlo. Esto podría significar que las terapias citotóxicas complementarias que contengan Adriamicina podrían beneficiar también a estas enfermas. Existen otros trabajos que parecen confirmar esta hipótesis: BUDZAR<sup>40</sup>, JONES<sup>38</sup>, PEREZ-CARRION<sup>58</sup>. Si consideramos que esta droga

es la más efectiva en régimen de monoterapia en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada y que su combinación con otros citostáticos depara un alto índice de respuestas, no sería extraño que a nivel de enfermedad micro-metastásica su utilidad fuera también mayor y superior a la de otros protocolos que no la contienen.

Cuando las pacientes postmenopáusicas presentan un bajo grado de afectación ganglionar, no existen diferencias entre las dos formas de tratamiento a nivel de supervivencia (75 y 72,2%), pero hay tendencia a la significación cuando se trata de mujeres con el mismo status hormonal pero que presentar invasión ganglionar superior a cuatro ganglios. De un 80% de supervivencia para las tratadas con quimioterapia adyuvante, se baja a un 43,2% para las sometidas a telecobaltoterapia. También de aquí puede desprenderse la posible efectividad de los regímenes que contienen Adriamicina.

Si parece que a nivel de la supervivencia la quimioterapia adyuvante utilizada por nosotros puede ser beneficiosa para pacientes postmenopáusicas con elevada afectación ganglionar pero sin que por ello exista una significación estadística, posiblemente por el beneficio que supone una primera línea de tratamiento citostático con Adriamicina en las enfermas inicialmente irradiadas que presentaron en el transcurso del tiempo recidiva local y/o metástasis a distancia, mucho más interés tiene para nosotros la consideración del intervalo libre de enfermedad.

Uno de los fines de la terapia adyuvante, independientemente del esquema que se utilice, es conseguir

que las enfermas estén libres de enfermedad el mayor tiempo posible y sobre todo, que esta diferencia con el grupo control sea significativa. Una vez que el tratamiento inicial haya fallado, sabemos que las pacientes fallecerán por su neoplasia en un intervalo de tiempo variable.

La Gráfica nº 11 nos muestra que el 50% de las enfermas con carcinoma de mama estadio II con afectación ganglionar sometidas a tratamiento adyuvante, permanecen libres de enfermedad frente a un 35,8% de las enfermas irradiadas. Esto quiere decir que aproximadamente un 15% de las enfermas que tratamos con quimioterapia se van a beneficiar mientras que el 85% restante van a verse sometidas a una terapia que les va a producir cierta toxicidad sin ningún beneficio. Por ello es del máximo interés conseguir identificar a este grupo pequeño de pacientes (consideración de factores pronósticos) y pensar que la mayor parte deberán ser sometidas a otras formas de tratamiento que consigan lo que hasta ahora la quimioterapia adyuvante no ha logrado.

Entre las pacientes premenopáusicas de nuestro estudio, las que más se benefician son las que tienen menor grado de afectación ganglionar (75,3% vs. 57,2%). Las enfermas con invasión de más de cuatro ganglios tienden a tener un intervalo libre de enfermedad parecido aunque tratadas de diferente forma (ver Gráficas 12 y 13). De su consideración también se desprende que las enfermas irradiadas en las que la enfermedad progresa, esta progresión aparece alrededor del segundo año, mientras que en la paciente sometida a quimioterapia adyuvante se demuestra en las proximidades del cuarto año de seguimiento.

Ya que un porcentaje pequeño de mujeres se ve favorecido por la quimioterapia adyuvante, deberíamos preguntarnos si no debiera ser la propia enferma la que decidiera si quiere o no tratarse, sabiendo de antemano que el tratamiento, con grandes probabilidades, la va a permitir estar libre de enfermedad durante dos años más, pero a costa de haber pasado antes por un tratamiento tóxico de mayor o menor duración.

La gráfica nº 14 donde comparamos nuestro propio trabajo con el de BONADONNA<sup>50</sup> a los cinco años de seguimiento, no hace sino confirmar la ventaja de los protocolos con Adriamicina sobre la supervivencia actuarial por demostrar algún grado de beneficio en pre y postmenopáusicas.

Ya hemos comentado los escasos trabajos publicados hasta la actualidad en que se empleen antraciclinicos dentro de los esquemas terapéuticos adyuvantes y sus resultados muy similares a los nuestros. Uno de los últimos ha sido el de JONES<sup>59</sup> publicado en 1.982 y que concluye sobre la conveniencia de incorporar la Adriamicina en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Desde las Gráficas 15 a la 21 inclusive, se recogen los resultados de la consideración de la afectación ganglionar no por número de ganglios como clásicamente se viene haciendo, sino por porcentaje entre ganglios aislados por el patólogo en la pieza de vaciamiento axilar y número de adenopatías infiltradas. Esta forma pretende obviar el problema que presentan muchos casos en los que la escasez de adenopatías en la pieza quirúrgica nos hace sospechar de lo inadecuado del vaciamiento. Pensábamos que la invasión

de 4 ganglios entre 16 analizados, tendría mejor pronóstico que la afectación de dos ganglios en una pieza de la que solo se aislaran tres adenopatías. Nuestra hipótesis se confirma en este trabajo: La afectación superior al 75% de los ganglios afectados, independientemente de los estudiados, es un factor de mal pronóstico que tiene su reflejo en la significación estadística.

Dado que no hay diferencias entre los niveles inferiores que establecimos, éste puede ser un buen parámetro para conocer las pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo y contemplar la posibilidad de tratamientos más cortos, menos tóxicos o incluso con régimen de monoterapia para los casos de pronóstico más favorables (DONOVAN<sup>28</sup>, DONEGAN<sup>31</sup>, FISHER<sup>33</sup>).

El hecho de no mostrar resultados en función de los niveles de dosificación administrados, se debe a que en nuestro estudio nunca se hizo reducción de dosis en función de la toxicidad hematológica. La quimioterapia se administró a dosis completas y en los casos de aparición de leucopenia y/o trombopenia, se demoró el tratamiento hasta la total recuperación hematológica. Creemos que esta forma de actuación evita el tener que considerar dichos niveles y con ello utilizar unas dosificaciones que en algunos casos pudieran llegar a ser casi homeopáticas.

Uno de los objetivos que nos fijamos en este trabajo fue la consideración de la localización de las metástasis en las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante, pues una de nuestras preocupaciones es que aparecieran en los sitios menos asequibles o con menores índices de

respuesta, bien por resistencia primaria o secundaria de la neoplasia.

El análisis de esta situación nos ha permitido comprobar que las localizaciones habituales no se alteran y que siguen siendo más frecuentes las recidivas locales y ganglionares, las metástasis óseas y las pulmonares. En esto nuestro estudio coincide con el de VALAGUSSA<sup>42</sup> y PANDYA<sup>60</sup>.

Hay que resaltar que la incidencia de recidiva cutánea es menor en las enfermas irradiadas, cosa que era de esperar por el conocido beneficio loco-regional de la cobaltoterapia. También nos llama la atención la baja incidencia de metástasis hepáticas en las enfermas sometidas a quimioterapia adyuvante (ver TABLA XVI), habitualmente muy refractarias a cualquier forma de tratamiento. Podríamos suponer que la eliminación de la Adriamicina por vía hepática puede actuar sobre la posible enfermedad micrometastásica a ese nivel y de alguna forma, evitar o retrasar su aparición.

El resto de las localizaciones no supone cambios apreciables dependientes de la forma de tratamiento recibida por las enfermas.

Los efectos secundarios no fueron objeto de estudio especial por bien conocidos; sólo poner énfasis en que la alopecia es la manifestación tóxica que peor soportan las enfermas por muy intensos que sean los demás. Los trastornos psíquicos importantes que se describen en otros trabajos (MEYEROWITZ<sup>22</sup>). Posiblemente el nivel social y cultural de nuestras enfermas lo justifique.



R E S U M E N  
=====

## RESUMEN

El trabajo motivo de esta Tesis Doctoral se basa en el empleo de una combinación de drogas, entre las que se incluye la Adriamicina, como terapia coadyuvante a la cirugía en pacientes intervenidas por carcinoma de mama estadio II con afectación ganglionar, con objeto de conseguir aumentar de modo significativo la supervivencia o en su defecto, el intervalo libre de enfermedad (periodo de tiempo que media entre la primera actuación oncológicamente útil y la aparición de la primera recidiva y/o metástasis).

Las premisas que se sientan para intentar conseguir estos resultados vienen dadas por la propia historia natural de la neoplasia y el hecho sobradamente conocido de que las pacientes en estadios iniciales con afectación ganglionar, presentan un índice de fracasos a la mastectomía de un 50% a los cinco años cuando son escasas las adenopatías invadidas y del 79% cuando la infiltración ganglionar es superior. Estos fracasos siguen aumentando hasta los diez años.

El hecho de que el cáncer de mama presente este elevado riesgo de diseminación en el tiempo, hace que su concepto de proceso loco-regional haya dado paso a la consideración de enfermedad potencialmente diseminada desde el momento del diagnóstico.

Estos hechos absolutamente demostrables hicieron pensar en la posibilidad de realizar un tratamiento quimioterápico tras el tratamiento quirúrgico en un intento de erradicar estas "micrometástasis" no detectables en los

estudios de extensión iniciales. Como hemos visto en el capítulo de Introducción, son ya numerosos los estudios realizados y con el suficiente tiempo de seguimiento como para poder sacar conclusiones de ellos. La situación de euforia tras la comunicación de los primeros resultados, ha dado paso a un periodo de reflexión en el que nos encontramos inmersos y que pretende conseguir grupos de enfermas más homogéneos que puedan beneficiarse de esta forma de tratamiento no exenta de riesgos inmediatos y tardíos.

Con esta misma mentalidad investigadora y realmente preocupados por el porvenir de las enfermas con cáncer de mama, el Grupo Oncológico de Sevilla (G.O.S.) en Abril de 1.978, nos planteamos iniciar un protocolo de estudio y tratamiento para todos los estadios y que quedó plasmado en el capítulo de Pacientes y Método. Nuestros esfuerzos se centraron especialmente en las enfermas en estadios iniciales con afectación ganglionar y a tal efecto diseñamos un protocolo randomizado de quimioterapia adyuvante vs. cobaltoterapia standard con objeto de comparar los resultados y tratar de confirmar otras experiencias similares.

Para ello confeccionamos un esquema de quimioterapia adyuvante similar al que veníamos utilizando en enfermedad avanzada y con el que teníamos suficiente experiencia. Así incorporamos la Adriamicina en este esquema por su demostrada eficacia como tratamiento paliativo y además por seguir una nueva línea de investigación ya que hasta aquel momento practicamente no se había publicado ningún trabajo con antraciclinicos en terapia adyuvante.

Ahora, después de más de cinco años de seguimiento y de haber cerrado el estudio en Diciembre de 1.980, hemos analizado las 106 pacientes que reunían los criterios

definidos para el estadio II, con la condición de que debían presentar invasión ganglionar. Estas enfermas fueron randomizadas mediante una tabla de números aleatorios para recibir quimioterapia adyuvante durante un máximo de 12 meses o hasta dosis tóxicas de Adriamicina o bien ser sometidas a irradiación según el esquema descrito en el apartado de "Método" y elaborado por un grupo de Radioterapeutas.

Sesenta y ocho enfermas eran premenopáusicas y treinta y ocho postmenopáusicas; de ellas, 50 fueron sometidas a quimioterapia adyuvante y 56 a irradiación. Las edades medias de ambos grupos fueron similares y en todas las pacientes, además de las circunstancias ya apuntadas, concurrían otras circunstancias similares: todas tenían carcinomas de mama confirmados histológicamente y todas habían sido sometidas a mastectomía radical modificada tipo Patey.

Pretendíamos con ello tener un grupo lo más homogéneo posible con el fin de poder sacar conclusiones.

Los resultados de nuestro estudio nos demuestran que a nivel de supervivencia, no hubo diferencia significativa entre las dos formas de tratamiento ni por la situación hormonal de las pacientes, pero sí fue superior a la que históricamente se recoge para las pacientes mastectomizadas. Nuestros resultados coinciden con los de la mayoría de los autores y solamente las mujeres postmenopáusicas con más de tres ganglios invadidos se benefician de la quimioterapia adyuvante con Adriamicina en relación con los estudios con protocolos que no la contienen. Parece existir esta misma tendencia con otros ensayos que emplean la misma droga.

De la consideración del intervalo libre de enfermedad se desprende que aproximadamente un 15% de las enfermas sometidas a tratamiento adyuvante se benefician de esta forma de terapia y el resto siguen el mismo curso de

las pacientes irradiadas, pero sin la posibilidad de recibir un tratamiento posterior que pueda beneficiarlas.

La comparación de nuestros resultados con los del CMF de BONADONNA<sup>50</sup> son similares y algo superiores por el beneficio que se consigue en las enfermas postmenopáusicas.

Las enfermas con menor grado de afectación ganglionar tienen una mayor supervivencia e intervalo libre y pueden considerarse como de menor riesgo, cosa en la que coincidimos con todos los estudios precedentes.

Sí hemos observado en nuestro estudio que la invasión de más del 75% de los ganglios analizados comporta un peor pronóstico que es significativo desde el punto de vista estadístico.

En cuanto a las localizaciones de las metástasis después del fracaso de la primera línea terapéutica, presentan la distribución habitual, con menos recidivas cutáneas en las enfermas irradiadas y menos metástasis hepáticas en las enfermas sometidas a quimioterapia adyuvante.

Los efectos secundarios son los conocidos para esta forma de tratamiento, y al tiempo de la valoración del presente estudio, no hemos comprobado la aparición de ninguna segunda neoplasia supuestamente inducida por la quimioterapia adyuvante.

Consideramos que el estudio detenido de todos los posibles factores pronósticos contribuya a esclarecer qué mujeres se van a beneficiar del tratamiento citostático postoperatorio y cuáles serían tributarias de otras formas de terapia adyuvante.

C O N C L U S I O N E S

PRIMERA. En nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante y las sometidas a irradiación postoperatoria.

SEGUNDA. Sólo un 15% de las enfermas tratadas con quimioterapia adyuvante se benefician de esta forma de terapia. El 85% restante, reciben una toxicidad inútil.

TERCERA. La quimioterapia adyuvante con Adriamicina parece beneficiar también a las mujeres postmenopáusicas con ganglios invadidos, al contrario de lo que ocurre con otros protocolos que no la contienen.

CUARTA. El único beneficio de la quimioterapia adyuvante es el aumento del intervalo libre de enfermedad.

QUINTA. La afectación ganglionar superior o inferior a tres ganglios es un factor pronóstico con tendencia a la significación, especialmente a nivel de intervalo libre de enfermedad.

SEXTA. La invasión de más del 75% de las adenopatías aisladas en las piezas de vaciamiento axilar afecta negativa y significativamente tanto a la supervivencia como al intervalo libre de enfermedad.

SEPTIMA. Las recurrencias de la enfermedad en las pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante no se modifican en localización y frecuencia respecto a las que habitualmente se observan en mujeres que solo han sido intervenidas y/o irradiadas.

OCTAVA. Para que las dosis de quimioterapia adyuvante puedan utilizarse a niveles próximos al 100% es preciso no hacer reducción de las mismas por la toxicidad medular; es preferible demorar el tratamiento hasta la recuperación hematológica.

NOVENA. Después de más de cinco años de seguimiento, no hemos encontrado ninguna segunda neoplasia supuestamente inducida por la quimioterapia adyuvante.

DECIMA. Mientras que la quimioterapia adyuvante no demuestre beneficios superiores a ese 15% de mujeres no debe convertirse en un tratamiento standard.

DECIMOPRIMERA. La consideración de otros factores pronósticos (historia natural, determinación de receptores, grado de diferenciación tumoral...etc.), quizás nos lleve a identificar las pacientes con riesgo que pueden beneficiarse de esta forma de tratamiento.

DUODECIMA. En conjunto, nuestro estudio es comparable a cualquier otro de la literatura y sus resultados similares a los de otros trabajos en los que la Adriamicina ha formado parte del esquema de quimioterapia adyuvante.



B I B L I O G R A F I A

- 1.- BONADONNA G, VALAGUSSA P, BANFI A. and cols. "Adjuvant chemotherapy with CMF in breast cancer with positive nodes" In: Adjuvant therapy of cancer.94. Elsener/North Holland, Biomedical Press. Amsterdam, 1.977.
- 2.- ACKERMAN LV, DEL REGATO JO. "Cancer. Diagnosis, treatment and prognosis". 830-895. Mosby Company Edts. St. Louis.
- 3.- ALLEGRA J.C., LIPPHAN M.E., THOMPSON E.B. "Steroid hormone receptors in human breast cancer". Proc. Am. Soc. Clin. Oncol: 19, 336, 1.978.
- 4.- FISHER B. "The natural history of mammary cancer". 135-143. In I Tumori della mammella. Casa Editrice Ambrosiana. Milano, 1.977.
- 5.- MURILLO E, TORIJA E. "Historia natural del cáncer de mama". Curso del Doctorado Facultad de Medicina de Málaga. Cátedra de Anatomía Patológica. Prof. A. Matilla Vicente. Málaga. 1.980.
- 6.- SCHABEL F.M. "Concepts for systemic treatment of micro-metastases". Cancer 35: 15, 1.975.
- 7.- MENDELSON M.L. "The growth fraction: A new concept applied to tumors". Science 132: 1.496, 1.969.
- 8.- SKIPPER H.E. "Kinetics of mammary tumor cells growth and implications for therapy". Cancer 28: 1.479-1.499, 1.971.

- 9.- MATHE G., KENIS Y. "La chimiotherapie des cancers" Pp. 26-83. Ed. Expansion Scientifique. Paris. 1.975.
- 10.- SHAPIRO D.M., FUGMANN R.A. "A role for chemotherapy as an adjuvant to surgery" Cancer Res. 17 : 1.098-1.101, 1.957.
- 11.- CHIRIGOS M.A., COLSKY J., HUMPHREYS S.R., GLYNN J.P., GOLDI A. "Evaluation of surgery and chemotherapy in the treatment of mouse mammary adenocarcinoma" Cancer Chem. Rep. 22: 49-53, 1.962.
- 12.- BROCK N. "Neue experimentelle ergebnisse mit N-lost-phosphamidestern". Strahlentherapie 41: 347-350, 1.959.
- 13.- DUCKREY H., KIRK B.T., SCHMAHL D., STEINHOFF D. "Kombination von operation und chemotherapie beim Krebs: Modeliver suche an einem resistenten tumor der ratte". Meunch. Med. Woch. 100: 1.913-1.918, 1.958.
- 14.- HUMPHREYS S.R., KARRER K. "Relationship of dose chedules to the efectiviness of adjuvant chemotherapy". Cancer Chem. Rep. 54: 379-392, 1.979.
- 15.- SCHABEL F.M. "Concepts for systemic treatment of micro-metastases". Cancer, 35: 15-19, 1.975.
- 16.- NISSEN-MAYER R., KJELLGREN K., MALMIO K. "Surgical adjuvant chemotherapy: Results of one course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer". Cancer, 41 2.088-2.098, 1978.

- 17.- FISHER B., SLACK R.G., AUSMAN R.K. et al. "Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of Cooperative investigation". Ann. Surg. 160: 337, 1.968.
- 18.- FISHER B., SLACK N., KATHYCH D. "Ten years follow-up results patients with carcinoma of the breast in a Cooperative Clinical Trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy". Surg. Gynecol. Obstet. 140: 528-539, 1.975.
- 19.- BONADONNA G., VALAGUSSA P., ROSSI A. et al. "Ar surgical adjuvant trials altering the course of breast cancer?". Sem. Oncol. 5: 450-464, 1.978.
- 20.- COOPER P.G., HILLAND J.F., GLIDEWELL O. "Adjuvant chemotherapy of breast cancer". Cancer 44: 793-798, 1.979.
- 21.- CARTER S.K. Chemotherapy of breast cancer: Current status. In: Breast cancer: Trends in research and treatment 193-215. Henson J.C. Mattheim W.R., Rozencweig M. Ed. Raven Press. New York, 1.976.
- 22.- MEYEROWITZ B.E., SPARKS F.C., SPEARS I.K. "Adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: Pshychosocial implications". Cancer, 43: 1.613-1.619, 1.979.
- 23.- REIMER R.R., HOOVER R., FRAUMENI J.R., YOUNG R.C. "Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer". N. Engl. J. Med., 297: 177-181, 1.977.
- 24.- LERNER H.J. "Acute myelogenous leukemia in patients receiving chlorambucil as long-term adjuvant chemothera-

- py for stage II of breast cancer". Cancer Treat. Rep. 62: 1.135-1.138, 1.978.
- 25.- DELARUE N.C. "The free cancer cell" Cancer Med. Assoc. J, 82: 1.175-1.183, 1.960.
- 26.- LONG L., JONASSON O., ROBERTS S., McGRATH R., McGREW E., COLE W.H. "Cancer cells in blood results of simplified isolation technique". Arch. Surg. 80: 910-919, 1.960.
- 27.- WATNE A.L., ROBERTS S.S., McGREW E., COLE W.H. "The occurrence of cancer cells in the circulating blood and their response to surgery and chemotherapy". Int. J. Cancer 16: 690-699, 1.960.
- 28.- DONOVAN I.A., POWELL J., WATERHOUSE J.A.H., MORRISEY D. M. "A prolonged course of cyclophosphamide as an adjuvant to mastectomy in the primary treatment of breast carcinoma". Br. J. Surg. 63: 817-818, 1.976.
- 29.- TRUSCOTT B., BOND N.H., "Taking in the removal of the breast is required for the primary tumour, how should one treat the axillary nodes by surgery, by radiotherapy or by both" Br. J. Surg., 56: 789-794, 1.969.
- 30.- TORMEY D.C. "Combined chemotherapy and surgery in breast cancer: A review". Cancer, 36: 881-892, 1.975.
- 31.- DONEGAN N.L. "Extended surgical adjuvant Thiotepea for mammary carcinoma". Arch. Surg., 109: 187-192, 1.974.

- 32.- MRAZEC R. "Adjuvant chemotherapy with cancer of the breast at one Institution". In: Chemotherapy of Cancer, 289-292. W.H. Cole. Ed. Lee and Febiger. Philadelphia, 1.970.
- 33.- FISHER B., CARBONE P.P. ECONOMON S.G. " L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings" N. Engl. J. Med., 292: 117, 1.975.
- 34.- FISHER B., GLASS A., REDMON C. et al. "L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. An update of earlier findings and comparison with those utilizing L-PAM plus 5-FU". Cancer, 39: 2.883-903, 1.977.
- 35.- DNISTRIAN A.M., SCHWARTZ M.K., FRACCHIA A.A. et al. "Endocrine consequences of CMF adjuvant therapy in premenopausal and postmenopausal breast cancer patients". Cancer, 51: 803-807, 1.983.
- 36.- BONADONNA G., VALAGUSSA P. "Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer". N. Engl. J.M. 304 5-10, 1.981.
- 37.- AHMANN D.L., SCANLON P.W., BISEL H.F. et al. "Repeated adjuvant chemotherapy with L-PAM or 5-FU, cyclophosphamide and prednisone with or without radiation, after mastectomy for breast cancer". Lancet, 1: 893-896, 1.978
- 38.- JONES S., DURIE B., SALMON S. "Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide for advanced breast

- cancer". Cancer, 36: 90-97, 1.975.
- 39.- HAMMOND N., JONES S.E., SALMON S.E. et al. "Adjuvant treatment of breast cancer with adriamycin-cyclophosphamide with or without radiation therapy. In Adjuvant Therapy of Cancer. Salmon S.E., Jones S.E. Elsevier North Holland. Ed. Biomedical Press. Amsterdam. 153-160, 1977.
- 40.- BUDZAR A.V., GUTTERMAN J.V., BLUMENSCHNEIN G.R. et al. "Intensive postoperative chemoinmunotherapy for patients with stage II, stage III breast cancer". Cancer, 41: 1064-1075, 1.978.
- 41.- KOYAMA H., WADA T., YOSHIKAZU T. et al. "Surgical adjuvant chemotherapy with mitomycin C and cyclophosphamide in japanese patients with breast cancer". Cancer, 46: 2.373-2.379, 1.980.
- 42.- VALAGUSSA P., TESS J.D., ROSSI A. et al. "Adjuvant CMF effect on site of first recurrence and appropriated follow-up intervals in operable breast cancer with positive axillary nodes". Breast. C. Res. Treat. 1: 349-356, 1.981.
- 43.- HOLDENER E.E., OSTERWALDER J., SENN H.J. et al. "Second malignancies after surgery for breast cancer: Comparison of retrospective and prospective findings". Schweiz. Med Wochenschr., 112: 1.800-1.804, 1.982.
- 44.- FARBER P., JESDINSKY H. "Adjuvant chemotherapy in breast cancer. A multicenter trial". Cancer Treat. Rev., 6: 75-78, 1.979.

- 45.- VELEZ-GARCIA E., MOORE M., MARCIAL V et al. "Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in stage II breast cancer" Proc. ASCO, 310, 1.982.
- 46.- ABU-ZAHRA H., MC DONALD B., MAUS J., MOK G., YOSHIDA S. "Effect of adjuvant radiotherapy and chemotherapy in operable breast cancer". Procc. ASCO, 284, 1.982.
- 47.- "Criterios de respuesta en la terapéutica del cáncer avanzado de mama". E.O.R.T.C. Grupo Cáncer de Mama. U.I. C.C. (Citado en Oncología 80: 4, 1.977).
- 48.- KAPLAN E.L. MEIER P. "Nonparametric estimation from incomplete observations". J. Am. Ass. 53: 457-481, 1.958.
- 49.- PETO R., PIKE M.C., ARMITAGE P. et al. "Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II Analysis and examples". Br. J. Cancer, 35: 1-39, 1.977.
- 50.- ROSSI A., BONADONNA G, VALAGUSSA P. et al. "CMF adjuvant program for breast cancer. Five-year results". Proc. AACR and ASCO, 21: 404, 1.980.
- 51.- NISSEN-MAYER R., HØST H., KJELLGREN K., NORIN B. "Short perioperative versus long-term adjuvant chemotherapy for breast cancer". Rec. Results Cancer Res. In press.
- 52.- CARPENTIER J.T., MADDUX W.A., LAWS H.L. "Favorable factors in the adjuvant therapy of breast cancer". Cancer, 50: 18-23, 1.983.



- 53.- DULBROOK R.D., "prognostic factors and tumor markers in early breast cancer: A commentary". Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 19: 1.693-1.697, 1.983.
- 54.- HENSOW J. C., BENRAAD T.J. "Biology of breast cancer: Receptors; Workshop report". Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 19: 1.687-1.692, 1.983.
- 55.- BONADONNA G., VALAGUSSA P., TANCINI G., DIJAONZO G. "Estrogen receptor status and response to chemotherapy in early and advanced breast cancer". Cancer Chemoth. Pharmacol. 4: 37-41, 1.980.
- 56.- PARL F., SCHMIDT B.P. DUPONT W.D., WAGNER R.K. "Prognostic significance of estrogen receptor status in breast cancer in relation to tumor, stage, axillary node metastases and histopathologic grading". Cancer 54: 2.237-2.243 1.984.
- 57.- MOURIDSEN H.T., PALSHOF T. "Adjuvant systemic therapy in breast cancer; a review". Eur. J. Cancer and Clin. Oncol., 19: 1.753-1.770, 1.973.
- 58.- PEREZ-CARRION R. "Quimioterapia adyuvante con Adriamicina. Experiencia del Instituto Nacional de Oncología de Madrid." Comunicación a la Reunión de la S.E.O.M. Granada, 1.983.
- 59.- JONES S.E., SALMON S.E., ALLEN H. et al. "Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with adriamycin-cyclophosphamide with or without radiation therapy". Interim results of an ongoing clinical trial". Rec. Results

Cancer res., 80: 162-169, 1.982.

60.- PANDYA K.J., McFADDEN E.T., KALISH L.A., TORMEY D.C.,  
TAYLOR IV S.G., FALKSON G. "A retrospective study of  
earliest indicators of recurrence in patients on Eastern  
Cooperative Group Adjuvant Chemotherapy trials for bre-  
ast cancer: A preliminary report." Cancer, 55: 202-206,  
1.985.