

Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama

Chemotherapy indications in breast cancer

J. Ferreiro, R. Fernández, I. Rubio, G. Abón

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza / S.V.S. Barakaldo. Bizkaia.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente dentro de la población femenina americana siendo la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en USA, después del cáncer de pulmón. En esta última década se ha producido un incremento de la incidencia de esta enfermedad, estimándose en el año 2.000 en EEUU 184.800 nuevos diagnósticos de la enfermedad (1.400 en varones) con un índice de mortalidad del 41.200. En España es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En 1.996 se constató en la población femenina en el territorio español, una tasa ajustada de mortalidad del 22,8 por 100.000 habitantes siendo la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares (1). En la Comunidad Autónoma del País Vasco, la tasa ajustada de mortalidad es del 22,3% por 100.000 habitantes con una incidencia en 1.994 del 58,3%. Todos estos datos demuestran que el cáncer de mama es un problema de salud de primer orden. El mejor conocimiento de la historia natural y del desarrollo del cáncer de mama permite una mejor adecuación de las estrategias terapéuticas empleadas. Viceversa, el análisis de los resultados terapéuticos obtenidos en largas series de pacientes permite postular nuevas hipótesis sobre el desarrollo del cáncer de mama. El planteamiento inicial de una paciente con sospecha de un cáncer de mama debe incluir la confirmación diagnóstica, la evaluación del estadio de la enfermedad y posteriormente una selección de la terapéutica más adecuada para dicha paciente. Una vez efectuado el análisis histopatológico se procede a estudiar la extensión anatómica de la enfermedad con el fin de

establecer la clasificación TNM (AJCC-1992) (Tabla1). La clasificación TNM se utiliza para determinar el posterior estadio (Tabla 2), y sirve como base para establecer el pronóstico, aunque varios factores, además de la extensión de la enfermedad son importantes en el pronóstico. Los factores más importantes son: el tamaño del tumor, la afectación ganglionar axilar y su número, la invasión linfática y

vascular, el tipo histológico de tumor (ductal, lobular, mucinoso, papilar, tubular, medular, adenocístico) el grado de atipia histológica y nuclear, los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), la ploidia, e índices como mitosis, fracción S, y el nivel de timidilato. Otros menos utilizados son: los índices proliferativos (ki-67; PCNA/ciclinas; timidinato sintetasa; MiB1; la topoisomerasa II; histona H3; los facto-

Tabla 1
AJCC 1992.

T-Tumor primario

- Tx** El tumor no se puede evaluar
- T0** No hay evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma in situ: Carcinoma intraductal, o carcinoma lobulillar in situ, o Enfermedad de Paget del pezón no asociada a tumor.
- T1** Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.
 - T1 mic** Microinvasión de 0,1 cm de diámetro máximo.
 - T1a** Diámetro máximo mayor de 0,1 cm, pero menor o igual a 0,5 cm.
 - T1b** Diámetro máximo mayor de 0,5 cm, pero menor o igual a 1 cm.
 - T1c** Diámetro máximo mayor de 1 cm, pero menor o igual a 2 cm.
- T2** Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 5 cm.
- T3** Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm.
- T4** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a piel o a la pared torácica.
 - T4a** Extensión a la pared torácica.
 - T4b** Edema (incluyendo piel de naranja), o ulceración de la piel de la mama, o presencia de lesiones satélites cutáneas confinadas a la misma mama.
 - T4c** T4a y T4b conjuntamente.
 - T4d** Carcinoma inflamatorio*

N-Ganglios Linfáticos regionales

Clínica

- Nx** No se pueden valorar.
- N0** No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales.
- N1** Metástasis móviles en ganglios axilares homolaterales
- N2** Metástasis fijas (a otros ganglios o estructuras) en ganglios axilares homolaterales.
- N3** Metástasis en ganglios mamarios internos homolaterales.

Patológica (pN)

- pNx** No evaluables.
- pN0** No evidencia de metástasis ganglionares regionales.
- pN1** Metástasis en ganglios axilares no adheridos.
 - pN1a** Micrometástasis <0,2 cm de diámetro.
 - pN1b** Metástasis en ganglios linfáticos mayores de 0,2 cm de diámetro.
 - PN1bi** Metástasis de 1 a 3 ganglios afectados de diámetro mayor de 0,2 cm, Pero menor o igual a 2cm.
 - PN1bii** Metástasis de 4 o más ganglios de diámetro mayor de 0,2 cm, pero Menor o igual a 2 cm.
 - pN1biii** Metástasis más allá de la cápsula del ganglio menor de 2 cm de máxima dimensión.
 - pN1biv** Metástasis en ganglio linfático cuya dimensión sobrepasa 2 cm.
- pN2** Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
- pN3** Metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna homolateral.

M-Metástasis a distancia

- Mx** No se pueden evaluar.
- M0** No hay evidencia de metástasis a distancia.
- M1** Metástasis a distancia.

Correspondencia:
Josefa Ferreiro
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces
Pz Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia
Tel: 94 600 6333
Fax: 94 600 6399
Correo electrónico: jferreiro@hcr.osakidetza.net

*Entidad clínico-patológica caracterizada por edema de la piel de la mama, enrojecimiento, calor e induración difusa del tejido subyacente. En aproximadamente la mitad de las pacientes no se palpa la masa.

Tabla 2
Estadios. AJCC 1992.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1#	N0	M0
Estadio IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N0	M0 M0 M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 Cualquier T	Cualquier N N3	M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: T1 incluye T1mic.

res de crecimiento epidérmico; oncogenes (Her-2/Neu o c-erbB2, c-myc, ras, RB, BCL2); p-53.... Estos factores pronósticos son importantes para identificar aquellas pacientes subsidiarias de tratamientos, así como la agresividad de los mismos. Dependiendo del estadio de la enfermedad el tratamiento de quimioterapia a administrar puede ser adyuvante, complementario al tratamiento local quirúrgico; neoadyuvante, administrado antes del tratamiento local; y paliativo, para la enfermedad metastásica.

1. Quimioterapia Adyuvante:

El tratamiento del cáncer de mama se ha ido modificando acorde con los cambios que la ciencia ha ido incorporando en el conocimiento de la biología y del desarrollo tumoral. Al inicio de este siglo el cáncer de mama era considerado una enfermedad loco-regional. En la década de los 50, Fisher y cols (2) llevaron a la concepción del cáncer de mama como enfermedad sistémica al diagnóstico, con capacidad de diseminación microscópica ganglionar local, y a distancia, por vía hematógena. El objetivo del tratamiento sistémico se plantea eliminar esa enfermedad micrometas-

tásica potencialmente presente en el momento del diagnóstico. En estas circunstancias no hay criterios posibles de valoración de respuesta como tal, y la eficacia del tratamiento está en función del intervalo libre de enfermedad (ILE) y de la supervivencia global (SG). El tratamiento adyuvante es aquel que se administra una vez realizado el tratamiento local, en base el estadiaje, de forma complementaria, para disminuir las probabilidades de recidiva local y a distancia. Con el seguimiento de la enfermedad se comprobará la eficacia, la reducción de la probabilidad de recidiva y muerte para cada paciente en concreto.

• Meta-análisis:

En 1985, el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) realizó un meta-análisis que reunió los datos de todos los ensayos clínicos publicados, prospectivos y randomizados de tratamientos sistémicos adyuvantes en cáncer de mama operable. En dicho meta-análisis se pudo establecer que la quimioterapia y la hormonoterapia adyuvante producen reducciones significativas en las tasas anuales de muerte y recaída comparadas con las pacientes que no reciben tratamiento sistémico adyuvante. El meta-análisis fue revisado en 1990, publicándose los resultados a 10 años (3). Las conclusiones del primer meta-análisis se confirman ampliamente en el segundo. Actualmente este mismo grupo ha presentado un nuevo meta-análisis (4) que incluye 47 ensayos de poliquimioterapia frente a observación. Se confirma que administrar tratamiento produce una reducción significativa del índice de recaída en pacientes menores de 50 años (35%) y entre 50-69 años (20%), así como en el índice de mortalidad (27% y 11% respectivamente). El beneficio es similar en el grupo de ganglios positivos y negativos en pacientes menores de 50 años, con una mejora de la supervivencia a los 10 años. En el grupo de 50-69 años

Tabla 3
Correlación del tamaño del tumor, metástasis en ganglios axilares y probabilidad de recurrencia y curación a los 5 años.

TAMAÑO TUMORAL	GANGLIOS AXILARES NEGATIVOS			GANGLIOS AXILARES POSITIVOS		
	NUMERO DE PACIENTES	CURACION (%)	RECURRENCIA (%)	NUMERO DE PACIENTES	CURACION (%)	RECURRENCIA (%)
0,1-0,5	99	82	5	41	51	29
0,6-1,0	691	71	11	230	55	33
1,1-2,0	2.527	68	14	1.294	46	41
2,1-3,0	1.911	63	17	1.402	40	45
3,1-4,0	871	60	21	867	32	53
4,1-5,0	446	60	21	559	26	56
>5,1	372	57	25	648	22	65
Total	6.917	65	16	5.041	40	48

Tabla 4
Categorías de riesgo en pacientes con ganglios negativos*

FACTORES	BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
Tamaño tumoral RE y/o RP Grado Edad	<=1 cm + I >=35 años	>1-2 cm + II-III	>2 cm - II-III <35 años

*6ª Conferencia Internacional de Terapia Adyuvante del Cáncer de Mama; St. Gallen, Switzerland, Feb 1998.

Tabla 5
Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios negativos. St. Gallen 1998.

PACIENTES	RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
Premenopáusicas, RH+	No tto vs TMX	TMX +/- QT Ablación ovárica Análogos GnRH	QT + TMX Ablación ovárica Análogos GnRH
Premenopáusicas, RH-			QT
Postmenopáusicas, RH+	No tto vs TMX	TMX +/- QT	TMX + QT
postmenopáusicas, RH-			QT

los beneficios absolutos son menores, pero estadísticamente significativos. Los resultados de ensayos individuales generalmente confirman las conclusiones de los meta-análisis (5,6,7). Con la primera generación de ensayos de quimioterapia adyuvante se han conseguido reducciones en las tasas de recurrencia y muerte que, aunque moderadas, merecen la pena considerando las miles de mujeres tratadas en todo el mundo con cáncer de mama. El tratamiento adyuvante de 100.000 mujeres podría prevenir, o bien, retrasar sustancialmente 10.000 muertes.

• Candidatas al tratamiento:

Las pautas de tratamiento de pacientes con cáncer de mama son bastante semejantes, tanto según las directrices de las Conferencias de Consenso del Instituto Nacional de la Salud Norteamericano (NIH) en 1985, 1990 y 2.000 (8-9-10), como en los resultados de los meta-análisis publicados, o en las Conferencias de St Gallen de 1992 (11), 1995 (12) y 1998 (13) (Tabla 6). Dichas directrices son:
-El tratamiento estándar para las mujeres premenopáusicas con axila positiva, con independencia del estado de los receptores hormonales, es la poliquimioterapia.
-El tratamiento estándar para las mujeres postmenopáusicas con axila positiva y receptores hormonales positivos es el TMX con o sin quimioterapia.

–La poliquimioterapia, puede ser considerada en las mujeres postmenopáusicas con axila positiva y receptores hormonales negativos.

–Las recomendaciones de tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios negativos se basan en la existencia de tres grupos diferenciados según el riesgo de recaída (tabla 4) y a partir de factores pronósticos de riesgo reconocidos: el tamaño tumoral, los receptores hormonales, el grado histológico y la edad de las pacientes (Tabla 5); administrándose dicho tratamiento en las situaciones de riesgo.

–Son candidatas a tratamiento con quimioterapia las pacientes con ganglios negativos con tumores mayores de 1 cm y RE negativos, las pacientes con tumores mayores de 2 cm y RE positivos y aquellas pacientes con tumores de grado nuclear III.

• *Momento de inicio del tratamiento adyuvante.*

El ensayo realizado por Ludwig Breast Cancer Study Group, sugiere que no hay ningún beneficio adicional derivado de la administración inmediata del tratamiento adyuvante tras la cirugía comparado con un retraso de 3 a 4 semanas(14), sin embargo se observa peor supervivencia en pacientes premenopáusicas con ganglios axilares positivos si el tratamiento se demora por encima de 4 semanas.

• *Duración del tratamiento.*

Globalmente una duración del tratamiento larga (9 a 24 meses) no consigue un beneficio significativo comparado con una duración más corta (4-6 meses), según se demuestra en el meta-análisis del EBCTCG con 5 ensayos (15). Así mismo, un solo ciclo de quimioterapia adyuvante postope-

ratoria es insuficiente comparado con un tratamiento de 3-6 meses (16).

• *Tipo de quimioterapia*

Los esquemas de quimioterapia más utilizados son el CMF (Ciclofosfamida + Metotrexate + 5-Fluorouracilo) y los regímenes conteniendo antraciclinas (CAF: Ciclofosfamida + Adriamicina + 5-Fluorouracilo; o CEF: Ciclofosfamida + 4-Epirubicina + 5-Fluorouracilo) con mayores efectos secundarios.

El EBCTCG en un meta-análisis analiza 11 ensayos entre 1976 y 1989 en unas 6.000 mujeres que reciben de forma aleatorizada tratamiento con esquemas que contienen antraciclinas (CAF o CEF) frente a CMF solo. A los 5 años de seguimiento, la supervivencia global y el intervalo libre de recurrencia es favorable a los regímenes que contienen antraciclinas, con un beneficio absoluto del 2,7% y del 3,2%. Respectivamente, en el estudio del Intergroup (no incluido en el meta-análisis), que compara CAF (6 ciclos) frente a CMF (6 ciclos), incluye unas 2.691 pacientes randomizadas entre CAF o CMF. A los 5 años de seguimiento, concluye que el CAF es superior en ILE (86% vs 84%) y en supervivencia (92% vs 91%).

Dos estudios italianos han evaluado también estos regímenes. En un estudio, se comparan 490 mujeres pre y postmenopáusicas con afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos entre CMF (12 ciclos) y CMF (8 ciclos) + AC (Adriamicina+Ciclofosfamida) (4 ciclos); no encontrándose diferencias ni en ILE ni en supervivencia (17). En otro estudio, se aleatorizan 403 pacientes pre y postmenopáusicas con 4 o más ganglios linfáticos afectados a recibir doxorubicina (4 ciclos) seguido de CMF (8 ciclos) frente CMF (2 ciclos) alternando con doxorubicina (1 ciclo), un total de 12 ciclos; se observa que las pacientes que llevan el régimen secuencial tienen mejor el ILE (42% vs 28%; P=.002) y la supervivencia (58% vs 44%; P.002) (18). En el estudio B-15 el NSABP, randomiza 2.194 pacientes con ganglios positivos (N+) entre 4 AC ó 6 ciclos de CMF, no encontrando diferencias ni en ILE ni en SG, aunque el tratamiento con AC fue preferido por las pacientes (19).

Los resultados de todos estos estudios sugieren un ligero beneficio para los regímenes que contienen antraciclinas frente a la quimioterapia tipo CMF, pero todavía es incierto si se suma alguna ventaja al combinarlos.

La evidencia sugiere que algunas características particulares del tumor pueden pre-

decir la respuesta a regímenes con antraciclinas. Los datos de ensayos retrospectivos sugieren que en pacientes con ganglios positivos, el tratamiento con CAF a dosis estándar (frente a dosis inferiores) (20), y la adición de la doxorubicina al régimen estándar (21), en pacientes que expresen HER2/neu, es beneficioso. El uso rutinario del HER-2/neu para seleccionar aquellas pacientes que se beneficiaran de regímenes conteniendo antraciclinas, debe esperar confirmación con más estudios.

• *Dosis:*

Según los datos extraídos de estudios retrospectivos y algunos prospectivos (22-23), se deben evitar las reducciones de dosis.

El Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (24), en el ensayo 8541, compara tres intensidades de dosis diferentes de CAF en 1.550 pacientes con ganglios positivos. Las pacientes con las dosis bajas reciben la mitad de dosis del grupo de pacientes de dosis altas y éstas la misma dosis que las de dosis moderadas pero en un tiempo más corto (2 meses). A los 9 años de seguimiento, el ILE y la SG son superiores para los brazos de dosis moderada y alta con respecto a las de dosis bajas (P=.0001), sin diferencias significativas entre las dosis intermedias y altas (25).

Otros estudios han escalado la dosis respecto de la estándar. El NSABP, en sus estudios B-22 a B-25, escala la dosis de ciclofosfamida de 1.200 mg/m² a 2.400 mg/m², sin observar diferencias significativas ni en ILE ni en SG comparado con la dosis estándar de 600 mg/m² (26-27).

La quimioterapia de intensificación, con dosis mieloablativas de fármacos citotóxicos, y posterior soporte hematopoyético con médula ósea y/o progenitores obtenidos de sangre periférica, se ha revelado como una estrategia factible y segura, propiciándose su utilización en el tratamiento adyuvante de consolidación en el carcinoma de mama con alto riesgo de recaída. Se han realizado varios ensayos clínicos con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células progenitoras de sangre periférica en mujeres con más de 10 ganglios afectados, y también en pacientes con afectación de entre 4 y 9 ganglios (28-29). Los informes preliminares de dos pequeños ensayos clínicos, comparando la quimioterapia convencional con las altas dosis con trasplante de médula ósea (BMT) o de células progenitoras de sangre periférica en pacientes de alto riesgo, no

Tabla 6
Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios positivos. St. Gallen, 1998.

GRUPO DE PACIENTES	TRATAMIENTO
Premenopáusica RE+ RP-	QT +/-TMX; Ablación ovárica +/- TMX; Análogos GnRH
RE- RP-	QT +/- Análogos GnRH +/- TMX QT
Postmenopáusica RE+ RP+ RE- RP-	TMX +/- QT QT
Ancianas RE+ RP+ RE- RP-	TMX +/- QT QT

indican beneficio en ILE de la quimioterapia a altas dosis (QAD) (30-31). Los investigadores del Instituto Nacional del Cáncer Holandés han comunicado recientemente los resultados de un estudio realizado en 97 mujeres con cáncer de mama y afectación de los ganglios axilares infraclaviculares (32). Las pacientes recibieron 3 ciclos de CEF neoadyuvante; las que no progresaron fueron sometidas a mastectomía y randomizadas para recibir un 4º CEF o QAD (Ciclofosfamida+Carboplatino+Tiotepa), seguido en ambos casos de tamoxifeno (RE+) y radioterapia. Tras una mediana de seguimiento de 49 meses (21-76), la SG y la SLE a 4 años fue del 75% y del 54% respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas, pero aporta evidencias de que la quimioterapia intensiva no parece ofrecer un beneficio absoluto en SLE superior al 20% respecto a la quimioterapia convencional, si bien no permite descartar un beneficio de menor cuantía. En otro estudio del Instituto del Cáncer Holandés con 284 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo que tras cuatro ciclos con CEF se aleatorizaron posteriormente a recibir un quinto ciclo o quimioterapia a altas dosis con ciclofosfamida, tiotepa, carboplatino y posterior trasplante de células periféricas. Se observa un 15% de diferencia en el intervalo libre de recurrencia a tres años a favor de las altas dosis (62% vs 77%; $P=0.009$); encontrando así mismo una diferencia del 10% en la supervivencia a favor de las altas dosis (33). Es por lo tanto necesario seguir realizando más estudios clínicos.

• Otros regímenes de quimioterapia.

El NSABP en el ensayo B-19 compara CMF con metotrexate (MTX) secuencial con 5-FU en 1.095 mujeres con ganglios negativos y RE negativos. A los 5 años de seguimiento, el ILE (82% vs 73%; $P<.001$) y la SG (88% vs 85%; $P=.06$) es mejor para el CMF (34). El ILE y la SG presentan un beneficio similar en pacientes de menos de 49 años, pero en el grupo de pacientes mayores de 50, la diferencia en ILE y SG no es estadísticamente significativa. La toxicidad grado 3/4, especialmente la neutropenia febril es más frecuente en pacientes tratadas con CMF. Pero al no haber diferencias significativas en las pacientes mayores y dada la menor frecuencia de efectos secundarios graves, el régimen metotrexate seguido de 5-FU se puede considerar un tratamiento razonable para las pacientes mayores.

El Intergroup, en el estudio C9344, incluye mujeres con ganglios positivos que reciben AC, 4 ciclos (y, sí RE+, tamoxifeno 5 años), comparando paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas, cuatro ciclos frente a no-tratamiento. Los resultados preliminares concluyen que hay diferencias en el grupo que recibe paclitaxel con un incremento en la SLE y SG (90% vs 86%, 97% vs 95%) (35). Este estudio ha favorecido que los taxanos (paclitaxel, docetaxel) se estén incluyendo en ensayos en adyuvancia, quedando el régimen óptimo por definir.

2. Quimioterapia Neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante, protoadyuvante o primaria consiste en el tratamiento inicial con citostáticos del cáncer localizado, tras la realización del diagnóstico microscópico, y antes de la cirugía y/o radioterapia.

Los estadios III de cáncer de mama son subsidiarios de tratamiento con quimioterapia inicial y no son candidatos a cirugía conservadora de inicio. El tratamiento multidisciplinar es el tratamiento de elección en estas pacientes. La cirugía inicial generalmente se limitará a una biopsia para determinar la histología, los RH, y la expresión del HER-2/neu.

El tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante basada en un régimen con antraciclinas y/o taxanos seguido posteriormente de cirugía y/o RT (36-37). La quimioterapia en este estadio obtiene entre un 60-90% de respuestas, con un 16-40% de respuestas patológicas completas, valores que oscilan en las series dependiendo de las drogas usadas, el número de ciclos, el uso de RT y la inclusión o no en dichos estudios de carcinomas inflamatorios.

En el ensayo clínico randomizado B-18 del NSABP, se evalúa la quimioterapia preoperatoria en pacientes con Estadio I/II de cáncer de mama. Se administran 4 ciclos de AC, observándose en un 80% de las pacientes una reducción del tamaño tumoral $\geq 50\%$, y un 36% de respuestas clínicas completas. En las pacientes tratadas con quimioterapia preoperatoria se realiza cirugía conservadora en más casos que las que la reciben de forma postoperatoria (68% vs 60%). No se objetivan diferencias significativas en ILE, ni en SG entre las pacientes que reciben QT preoperatoria comparada con las que la reciben de forma postoperatoria. (38) La tasa de progresión tumoral durante la terapéutica fue inferior al 5%. La quimioterapia preoperatoria puede beneficiar a mujeres con deseo

de conservación, pero sólo debe considerarse si el tamaño tumoral tras el tratamiento de inducción lo permite. Tras la utilización de la quimioterapia preoperatoria la mejor opción de tratamiento local (radioterapia radical, cirugía conservadora más radioterapia o mastectomía radical modificada) queda aún pendiente de definir.

3. Quimioterapia paliativa:

El cáncer recurrente responde con frecuencia a los tratamientos, pero en esta etapa el tratamiento rara vez es curativo. Sin embargo, algunas pacientes con recurrencias locales en mama o en pared torácica, pueden obtener largas supervivencias con una terapia apropiada. Por lo tanto, es prioritario reestadiar a las pacientes, evaluando la extensión de la enfermedad e intentar documentar citológica e histológicamente la recurrencia o la presencia de metástasis. Los niveles de RE-RP, el estado del HER2/neu deben considerarse previamente al tratamiento para indicar la terapia más adecuada. En un estudio se objetiva que un 36% de pacientes que previamente tenían receptores hormonales (RH) positivos se transforman en RH negativos en la recurrencia (39). El estado de los RE-RP, el lugar de la recurrencia, el intervalo libre de enfermedad, la respuesta previa al tratamiento, y el estado de pre o postmenopausia, nos sirven para seleccionar tratamiento de quimioterapia (QT) o de hormonoterapia (HT) (40). Se administrará HT en aquellas pacientes con RH positivos, cuando la recurrencia sea en ganglios linfáticos, partes blandas o hueso o cuando el ILE sea muy largo. Cuando la enfermedad sea visceral, normalmente se recomienda comenzar con QT.

El tratamiento de la enfermedad metastásica se realiza con intención paliativa. Las metas del tratamiento incluyen prolongación de la vida y de la calidad de esa vida. Aunque la supervivencia mediana es de 18 a 24 meses (41), hay un 5-10% de largas supervivientes a 5 años. En un estudio de revisión de las pacientes tratadas en una institución entre 1973 y 1982, el tratamiento con quimioterapia produce un 16,6% de respuestas completas (263 pacientes), 49 pacientes (3,1% del total) se mantiene en respuesta completa más de 5 años y 26 pacientes (1,5%) continúan en remisión completa a los 16 años (42). El tratamiento del cáncer metastásico de mama incluye normalmente terapia hormonal y/o quimioterapia con/sin trastuzumab (anticuerpo monoclonal anti C-erbB2). Las pacientes con progresión al tratamiento hormonal, con receptores hormona-

les negativos y con metástasis viscerales son candidatas a tratamiento con agentes citotóxicos.

En el cáncer de mama metastásico tienen actividad muchos agentes: Antraciclinas (Doxorrubicina, Epirubicina, Doxorrubicina liposomal (43), Mitoxantrone); Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel); Agentes alquilantes (Ciclofosfamida); Fluoropirimidinas (5-FU, Capecitabina (44)); Antimetabolitos (Metotrexate); Alcaloides de la Vinca (Vinorelbina (45), Vinblastina y Vincristina); Derivados del Platino (Carboplatino y Cisplatino) y Otros (Mitomycina y Gemcitabina (46)).

Los regímenes de combinación más comúnmente utilizados son: CA (ciclofosfamida + doxorubicina (47)), AT (docetaxel + doxorubicina (48)), CAF (ciclofosfamida + doxorubicina + 5-fluorouracilo (49)) y CMF (ciclofosfamida + metotrexate + 5-fluorouracilo (50)).

El incremento del uso de antraciclinas en los tratamientos adyuvantes empleados en la actualidad va a condicionar en gran medida la estrategia del tratamiento quimioterápico en la fase de enfermedad metastásica. Un notable grupo de pacientes de mayor riesgo de recaída (afectación axilar al diagnóstico), va a recibir las máximas dosis toleradas de antraciclinas en adyuvancia, limitando por tanto su uso posterior. Dentro de este grupo hay un subgrupo de pacientes refractarias a antraciclinas, en las que la enfermedad recidiva tras un intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses o incluso progresan durante el mismo. Antes de la llegada de los taxanos, la tasa de respuesta de estas pacientes a la quimioterapia era inferior al 10%, con una supervivencia menor a 6 meses. Actualmente con la utilización de los taxanos, los porcentajes de respuesta han aumentado hasta el 40-50% y la supervivencia hasta 10-12 meses (51-52-53). El paclitaxel ha demostrado una tasa de respuestas del 25-33%; aunque el esquema y la dosis no están claramente establecidos. No solamente es activo en pacientes previamente tratadas sino que la respuesta es independiente de la respuesta previa a antraciclinas (54). La EORTC realizó un estudio randomizado de fase III cruzado comparando el uso de paclitaxel y doxorubicina como tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con carcinoma de mama metastásico. Se obtuvo una respuesta global del 36% para primera línea y del 34% en segunda línea para el paclitaxel (55). Otro taxano semisintético, el docetaxel, ha mostrado una eficacia alta en pacientes con cáncer de mama metastásico, tanto en primera línea como en enfermedad refractaria, con unos

índices de respuesta entre 40-63% (56-57-58-59).

No está determinado si es preferible utilizar un único agente o la combinación de varios para el tratamiento de primera línea (60). La tasa libre de progresión, la presencia o ausencia de enfermedades concomitantes y las preferencias del paciente influyen a la hora de decidir la terapia individual de cada paciente. En este momento, no hay datos que apoyen la superioridad de ningún régimen en particular. En pacientes en recaída se puede utilizar agentes únicos de forma secuencial o en combinación. Las combinaciones de quimioterapia y hormonoterapia no han mostrado aumento de la supervivencia con respecto a su utilización secuencial (61-62).

Se ha estudiado la duración óptima del tratamiento en pacientes con enfermedad en respuesta o en estabilización. Para pacientes que logran respuesta completa a la terapia inicial, dos estudios aleatorizados hallan un aumento de la SLE al administrar tratamiento inmediato en la progresión con un régimen de quimioterapia diferente al previo frente a la observación (63-64). Sin embargo estos estudios no demuestran un aumento de la supervivencia global de las pacientes que reciben tratamiento inmediato, y, en uno de estos estudios, la supervivencia es peor en el grupo tratado inmediatamente. De forma similar, no se observan diferencias en la supervivencia de pacientes con respuesta parcial o estabilización después del tratamiento inicial cuando se randomizan a observación frente a recibir tratamiento de quimioterapia diferente al inicial (65), o un régimen de quimioterapia diferente a dosis altas frente a dosis inferiores (66). Estos cuatro estudios indican que la combinación de diferentes regímenes de quimioterapia adicional administrados inmediatamente después de la quimioterapia de inducción en pacientes en respuesta no aumenta la supervivencia. A la vista de la falta de un enfoque estándar, las pacientes candidatas a tratamientos de segunda línea son elegibles para ensayos clínicos.

La potencial cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina se debe considerar al elegir el régimen de quimioterapia en una paciente en concreto. Los factores de riesgo que incrementan la toxicidad cardíaca son la edad avanzada, la irradiación previa de la pared torácica, la exposición anterior a antraciclinas, la hipertensión, la diabetes y la cardiopatía previa.

Un estudio comparando QAD con transplante de células periféricas frente a quimioterapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad metastásica no indica beneficio en SG ni en ILE para los pacien-

tes que reciben QAD (67). La tasa de respuestas objetivas sigue siendo del 50-80% (dependiendo de la exposición previa a quimioterapia adyuvante), con un 5-20% de respuestas completas y una mediana de supervivencia de 1 a 2 años desde el inicio de la quimioterapia en la mayoría de los estudios. En ausencia de datos que sugieran un beneficio de la QAD con transplante de células progenitoras periféricas, esta área permanece en el campo de los ensayos clínicos.

En conclusión, la quimioterapia está indicada en el tratamiento adyuvante de pacientes pre y postmenopáusicas con ganglios negativos pero con riesgo intermedio y alto de recurrencia y en las pacientes con ganglios positivos. Es el tratamiento estándar en los estadios III y es un tratamiento paliativo en enfermedad metastásica con aumento de la supervivencia y de la calidad de vida. Deben continuar realizándose ensayos clínicos para clarificar todavía algunas preguntas que están en el aire y determinar las líneas de quimioterapia y el papel de la quimioterapia a altas dosis.

Referencias bibliográficas

1. Boletín epidemiológico semanal. Centro Nacional de Epidemiología 1999. Vol. 7 nº 16/169-176.
2. Fisher B: The evolution of paradigms for the management of breast cancer; a personal perspective. *Cancer Res* 1992; 52: 2371-83.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
5. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C: Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor negative tumors; eight-year results from NSABP B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1982-92.
6. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK. : Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis an intergroup study. *J. Clin. Oncol* , 1998, 16: 3486-3492.
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, De Cillis A, Emir B, Wickerham DL, et al.: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997, 89: 1673-1682.

8. Consensus Conference: Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Jama* 1985; 254: 3461-63.
9. NHI Consensus Conference: Treatment of Early Stage Breast Cancer. *Jama* 1991; 265: 391-95.
10. Adjuvant therapy for breast cancer. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Nov 1-3, 2000. http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm.
11. Glick JH; Meeting highlights: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1992; 84: 1479-85.
12. Goldhirsch A, Wood WC; Senn H-J, Glick JH, Gelber RD: Meeting highlights: International Consensus Panel on The treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1441-45.
13. Goldhirsch A, Glick Jh, Gelber RD, Senn HJ.: Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. VI International Consensus Conference on Primary Treatment of the breast: *J. Natl. Cancer Inst*, 1998; 90: 21:1601-1608.
14. Ludwig Breast Cancer Study Group. Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Inadequacy of a single perioperative cycle. *N Eng J Med* 1988; 319: 677-683.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
16. Clahsen PC, Van De Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Delozier T, Mignolet FY, et al.: Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 745-753.
17. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, Ferrari L y Zambeti M: Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1124-1130.
18. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa O: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimen in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-years results. *Jama* 1995; 273: 5472-7.
19. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poissin R, Redmond C, Margoless RG: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the NSABP B-15. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1483-1496.
20. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al.: erbB-2, p-53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1346-1360.
21. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D: erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1361-1370.
22. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB: For the Cancer and Leukemia Group B: Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1205-1211.
23. Hryniuk W, Levine MN: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 4: 1162-1170.
24. Wood WC, Budman DR, Korzum AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD: Dose and intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast cancer. *N Eng J Med* 1994; 330: 1253-9.
25. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al.: Dose and Dose Intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998; 90: 1205-1211.
26. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, De Cillis A, Dimitrov N, Mamounas: Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15: 1858-1869.
27. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L: Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17: 3374-3388.
28. Peter WP, Cancer and Leukemia Group B: NCI High Priority Clinical Trial. Phase III Randomized Comparison of High-dose Chemotherapy with Autologous Marrow and Peripheral Stem Cell Support vs Standard-Dose Chemotherapy Following Adjuvant Chemotherapy in Women with Stage II/IIIA Breast Cancer with at Least 10 Positive Axillary Nodes (Summary Last Modified 09/98), CLB-9082, clinical trials, closed, 05/29/1998.
29. Tallman MS, Eastern Cooperative Oncology Group: NCI High Priority Clinical Trials. Phase III Randomized Study of Adjuvant CAF (Cyclophosphamide/Doxorubicin/Fluorouracil) vs Adjuvant CAF Followed by Intensification with High-Dose Cyclophosphamide/thiotepa plus Autologous Stem Cell Rescue in Women with Stage II/III Breast Cancer At High Risk of Recurrence (Summary Last Modified 12/98), Est-2190, clinical trials, closed, 08/03/1998.
30. Peters W, Rosner G, et al. For CALGB, SWOG, and NCIC: A prospective randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes (LN): preliminary results of CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC MA-13. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 1999; 2a(3).
31. The Scandinavian Breast Cancer Study Group 9401: Results from a randomized adjuvant breast cancer study with high dose chemotherapy with CTCb supported by autologous bone marrow stem cell versus dose escalated and tailored FEC therapy. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 1999; 2a(3).
32. Rodenhuis S, Richel DJ, Van Der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CC, et al.: Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet*, 1998; 352: 515-521.
33. David McNamee; High-dose chemotherapy positive in breast-cancer trial. *Lancet*, 2000, 355, 1973.
34. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmon, et al.: Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors; eight-years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J. Clin. Oncol.*, 1996; 14: 1982-1992.
35. Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirincione C; Goldstein L; Martino S; et. al.: Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 101a (390a).
36. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al.: Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1997; 40: 321-329.
37. Berg CD, Swain SM: Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced non inflammatory breast cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 1994; 4: 226-235.
38. Fisher B, Bryan J, Wolmark N, Mamounas E, Rosenthal SN, De Wys: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 1998; 16: 2672-2685.
39. Kuukasjarvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J: Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14 : 2584-2589.
40. Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, Ginsberg SJ, Raich PC, Holland, et al.: Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. *J. Clin. Oncol.*, 1987; 5: 1534-1545.
41. Honig SF: Hormonal therapy and chemotherapy. In : Harris JR, Morrow M, Lippman ME, et al., eds.: *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996, pp 669-734.
42. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU.: Log-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996; 14: 2197-2205.
43. Ranson MR, Carmichael J, O' Byrne K, Stewart S, Smith D, Howel A: Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3185-3191.
44. Blumm JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al.: Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17: 485-493.
45. Degardin M, Bonnetterre J, Hecquet B, Pion JM, Adenis A, Horner A: Vinorelbine (Navelbine)

- as a salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann. Oncol.*, 1994; 5: 423-426.
46. Carmichael J, Walling J: Advanced breast cancer: investigational role of gemcitabine. *European Journal of Cancer*, 1997; 33(suppl): S27-S30.
47. Tranum BL, McDonald B, Thigpen T, Vaughn C, Wilson H, Maloney T, et al.: Adriamycin combinations in advanced breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1982; 49: 835-839.
48. Misset JL, Dieras V, Gruia G, Bourgeois H, Cvitkovic E, Kalla S, et al.: Dose-finding study of docetaxel and doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 1999; 10: 553-560.
49. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobaghy: Ten year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol* 1989; 12: 123-128.
50. Tormey DC, Gelman R, Band PR, Sears M, Rosenthal SN, De Wys.: Comparison of induction chemotherapies for metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Cancer* 1982; 50: 1235-1244.
51. Nabholz JM, Gelmon K, Bontebel M, Spielman M, Catimel G, Conte P, et al.: Multicenter randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Onc* 1996; 14:1858.
52. Nabholz JM, Thuerlimann B, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al.: Taxotere (T) versus Mytomicin C*Vinbasta (MV) in patients with metastatic breast cancer who have failed an anthracycline containing regimen: preliminary results of a randomized phase III study. *Oncology* 1997; 11 (8Supp 8): 25-30.
53. Wilson WH, Berg SL, Bryan G, Wittes RE, Bates S, Fojo A, et al.: Paclitaxel in doxorubicin-refractory breast cancer: A phase I/II trial of 96 hour infusion. *J Clin Onc* 1994; 12: 1621.
54. Seidman AD, Reichman BS, Crown, Yao TJ, Currie V, Hakes TB, et al.: Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: Activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Onc* 1995; 13: 1621.
55. Paridaens R, Bruning P, Klinj J, Gamucci T, Biganzoli L, Van Vreckem A, et al.: An EORTC crossover trial comparing single-agent Taxol and doxorubicin as first and second line chemotherapy in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; Abstr 539.
56. PM Ravdin, HA Burris 3rd, G Cook, P Eisenberg, M Kane, WA Bierman, et al.: Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2879.
57. V Valero, FA Holmes, RS Walters, RL Theriault, L Esparza, G Fraschini, et al.: Phase II trial of docetaxel: a new highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2886-2894.
58. CA Hudis, AD Seidman, JP Crown, C Balmaceda, R Freilich, TA Gilewski, TB Hakes, V Currie, DE Lebwohl, J Baselga, G Raptis, M Gollub, M Robles, R Bruno, and L Norton :Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996 14: 58-65.
59. ME Trudeau, EA Eisenhauer, BP Higgins, F Letendre, WS Lofters, BD Norris, TA Vandenberg, F Delorme, and AM Muldal Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a Phase II study of the national Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 1996 ,14: 422-428.
60. Sledge GW Jr, Neuberg D, Ingle J, Martina S, Wood W: Phase III trial of doxorubicin (A) vs paclitaxel (T) vs doxorubicin+paclitaxel (A+T) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997; A2 (2).
61. Honig SF: Hormonal therapy and chemotherapy. In: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, et al., eds.: *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996, pp 669-734.
62. Perez EA: Current management of metastatic breast cancer. *Semin. Oncol.* 1999; 26(Suppl 12): 1-10.
63. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, Osborne CK, Tormey D, Cummings FJ, et al.: Eastern Cooperative Oncology Group Randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16: 1669-1676.
64. Peters WP, Jones RB, Vrendenburgh J, et al.: A large, prospective, randomized trial of high-dose combination alkylating agents (CPB) with autologous cellular support (ABMS) as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996; 15:A149, (121).
65. Muss HB, Case LD, Richards F II, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al.: Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Eng J Med*, 1991; 325: 1342-1348.
66. Falkson G, Gelman RS, Glick J, Falkson CI, Harris J: Metastatic breast cancer: higher versus low dose maintenance treatment when only a partial response or a no change status is obtained following doxorubicin induction treatment: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1992; 3: 768-770.
67. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldsteine LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, et al.: for the Philadelphia Bone Marrow Transplant Group: Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 2000; 342: 1069-1076.